

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#3 [14] 08 / 2013 / StatusPraesens



цитата

[«Хирургия всех равняет —
простого врача и академика:
покажи, что ты можешь сделать?
А степени — это дело второе».]

акад. Н.М. Амосов

тема
№
номера

Хирургическая профессия

Методика Хисао Осады: органосохранение при распространённом эндометриозе • Современная гормонотерапия. Сюита сексуальности • Влагалищная хирургия — прорыв реконструктивной гинекологии • Placenta accreta: сохраняем матку • Послеоперационные осложнения и антибактериальная агрессия — где компромисс? • Лактобактерии: как защищаются безобидные • Ведение женщин с кистами яичников: прогноз и результат



Дорогие друзья!

Акушерство и гинекология сегодня переживают период бурного развития, в том числе как хирургическая специальность. Высокотехнологичная помощь постепенно становится неотъемлемой частью нашей профессии, а такое уже привычное явление, как внедрение достижений доказательной медицины в отрасль в целом, за последнее десятилетие достигло и оперирующих хирургов. При этом общий вектор непрерывного совершенствования цифровых технологий и результаты крупных доказательных исследований позволяют нам сегодня отваживаться на те оперативные вмешательства (или невмешательства), которые раньше были под строгим запретом.

Например, ещё несколько лет назад вращение плаценты становилось фактически приговором для матки, а причинно-следственная связь «маточное кровотечение — гистерэктомия» была исключительно стабильной. И вот сейчас мы выполняем органосохраняющие операции, уже не сомневаясь в правомочности такого клинического решения и, что важно, в перспективности отдалённых исходов вмешательства. Другой пример — реконструктивно-пластические операции при распространённом аденомиозе. Здесь современная методика Хисао Осады обеспечивает равнозначность таких понятий, как эффективное лечение и возможность реализации репродуктивных планов женщины в будущем.

У нас с вами действительно интересная работа — заставляющая непрерывно расти, перенимать передовой опыт и внедрять полученные знания в повседневную деятельность. Хочу пожелать читателям StatusPraesens неиссякающего оптимизма, бесконечной любознательности и стойкости в преодолении препятствий.

Докт. мед. наук, член-корр. РАМН,
проф. **М.А. Курцер**

status

гинекология акушерство

#3 [14]

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



Главный редактор: проф. Виктор Евсеевич Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

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

Арт-директор: Алиса Володина

Заместитель директора журнала: Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев

Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина

Ответственные редакторы: Ольга Катаева, Татьяна Рябинкина, Ольга Руднева

Вёрстка: Юлия Скучочкина

Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Макс Горобец, Николай Рябов

Корректор: Елена Соседова

PR и реклама: Яна Драницкая

Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией:

Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

Медицинские и литературные редакторы: Татьяна Рябинкина, Ольга Катаева,

Галина Сильвестрова, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Татьяна Добрецова,

Людмила Куванкина

Отдел подписки: Кожомжарова Камила

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 — 15 августа 2013 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 558 0253. e-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru / Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Иллюстрация на обложке: «Фотобанк Лори». В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Лори, Shutterstock.

© 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

Заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, 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)
Буштырева Ирина Олеговна (Ростов-на-Дону)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газзян 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)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев)
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)
Ордиянц 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)
Севостьянова Ольга Юрьевна (Екатеринбург)
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 (США)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА # 3 [14]

5	Слово главного редактора	Мы рады востребованности знаний Постоянным и новым читателям SP — о чём мы пишем сегодня и о чём будем писать завтра
9	Операционная	В авангарде оперативной гинекологии Современные возможности органосохраняющих операций при распространённых формах аденомиоза. Первый опыт операции по методике Хисао Осады
14		Placenta accreta: сохраняем матку Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты
20	Интернет-легокол	
22		Навстречу новым технологиям Вагинальный доступ в современной оперативной гинекологии
28		Управление риском: режим тотального контроля Управляемая баллонная тампонада при кесаревом сечении для профилактики послеродовых гипотонических кровотечений
35	Работа над ошибками	Не место для импровизаций Тактика ведения больных с кистозными образованиями яичников: прогнозирование
40		Дорогу антисептикам! Антисептики в профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии
47	Что и требовалось доказать	Обильные менструации: время новостей Международная классификация причин патологических маточных кровотечений PALM-COEIN
54		Фоллаты: кому, когда и насколько нужны? Фоллатный статус: качество жизни и здоровье женщины
63	Дискуссионный клуб	Тоже наша компетенция Влияние комбинированных гормональных контрацептивов на женскую сексуальность
70		Коридор безопасности Программированные роды в современном акушерстве
76		Гиперпластический айсберг контраверсий Контраверсии диагностики и лечения гиперплазии эндометрия
83	Via scientiarum	Этот дефицитный прогестерон Преждевременные роды — сколько времени нужно на профилактику?
90		Лекарственные взаимодействия: «в одном флаконе» Сложности, ошибки и опыт рациональной комбинированной терапии в гинекологии
96		Made in Russia Итоги российского многоцентрового исследования фентиконазола при ВВК
103	Осторожно: аборт!	Зачем отказываться от эффективного? Реабилитация после аборта: цели, средства, возможности
111	Back-up	Сара о прогестероне Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности
118	Литература и источники	

мы рады востребованности знаний

Постоянным и новым читателям SP — о чём мы пишем сегодня
и о чём будем писать завтра



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Радостная весть «среди жаркого лета»: SP на втором месте по углу-блённому прочтению аудиторией. Поздравляем всех весьма прогрессивных интеллектуалов в области репродуктивной медицины — нас действительно немало.

Значит, журнал нужен, а поэтому должен быть интересен всем: и хирургам, и амбулаторным врачам, и круглосуточно несущим всё более тяжёлую вахту акушерам — авангарду нашей профессии.

Не стремясь анонсировать все статьи этого выпуска (а они тщательно отби-
рались и редактировались), хочу указать на многотемность каждого номера SP, призванную удовлетворить интеллектуальные потребности коллег по профессии, единомышленников и оппонентов.

Прошедший очередной Конгресс «Ранние сроки беременности» (Москва, РУДН, май 2013 года), собравший рекордное количество участников (1227 из 68 регионов и 167 городов РФ, 8 зарубежных стран), стал очередным этапом в познании одного из самых сложных и малоизученных направлений мировой репродуктологии. Публикуемые в этом номере SP статьи освещают идеологию и уровень дискуссий и обсуждений авторитетными специалистами мира и страны по наиболее значимым проблемам имплантации, ранней гестации, профилактики и лечения её осложнений. Например, «Сага о прогестероне» по материалам лекций классика мировой репродуктологии проф. Бруно Люненфельда позволит оценить современное представление о прогестероне и связанных с ним огорчениях и надеждах.

«Ледокол» целиком посвящён контраверсиям дисбиозов микотического генеза и не оставит равнодушным ни одного читателя — «новые решения вечных проблем»! Это же относится к статьям об антисептиках и лекарственных взаимодействиях противомикробных препаратов.

И вот новая технология хирургического лечения распространённого аденомиоза. Я уверен, что нет хирурга, у которого не «зачесались» бы руки освоить описанный в этом выпуске SP проф. Виталием Борисовичем Цхаем (Красноярск) метод проф. Хисао Осады (Япония).

Ещё бóльший профессиональный ажиотаж может вызвать смелое внедрение команды члена-корр. РАМН Марка Аркадьевича Курцера: сохранять матку при вросшей плаценте и даже пытаться не отделять плаценту вообще (экспульсирует сама, хотя и не сразу) — на это нужно много исследовательской отваги.

Радостным и долгожданным итогом использования в течение многих лет вла-
галищного доступа как в монорежиме, так и в сочетании с лапароскопической ас-
систенцией поделились сотрудники ГКБ №64 канд. мед. наук Ирина Юрьевна
Майскова и канд. мед. наук Валентина Ивановна Димитрова. Выполняемые на
клинической базе нашей кафедры вагинальные гистерэктомии не оставляют без
коррекции пролапсы любой степени выраженности, снижая число их рецидивов

и вообще опущений и выпадений культи влагалища. Социально-медицинское значение такого доступа трудно переоценить: под регионарным обезболиванием оперируют практически всех нуждающихся независимо от экстрагенитальных заболеваний и возраста.

Ни один хирург не останется равнодушным, прочитав статью проф. Александра Сергеевича Гаспарова и его сотрудников о простом, но малоупотребляемом методе прогнозирования злокачественности опухолевых образований яичника. Нет гинеколога, который бы не сталкивался с ожиданием ответа гистологов — экстренного (менее точного) или окончательного (есть рак или нет?) — и с обеспечением полноценного, в условиях онкохирургии, лечения!

И, пожалуй, самая необходимая акушерам-гинекологам статья о контрарверсиях диагностики и лечения наиболее распространённого заболевания — гиперплазии эндометрия. Версии противоречивы, но диагностический алгоритм понятен — в отличие от лечения. Каков он? Читайте сами.

Получая от читателей обратную связь в нашей группе ВКонтакте и по электронной почте, мы планируем следующие выпуски. Поступают заявки на широкое обсуждение и дискуссии по проблемам ЭКО и других ВРТ — непременно, в ближайшее время. Это важно, ибо «стык» территориальных женских консультаций и центров ВРТ не всегда обеспечивает своевременный отказ от лечения «бесплодия» путем ненужных исследований «на инфекции», «санаций», а время упускается. В полной мере есть обратные ситуации:

направления на ВРТ без достаточных оснований, в том числе не без «коммерческой» составляющей.

Уже запланирован ряд интервью, в том числе по эффективной маршрутизации, статьи по практическому применению знаний о пиноподиях, новостям микромира по «модным» биоплёнкам, обеззараживанию главного источника патогенов в ЛПУ — мобильных телефонов; менструальным чашам, спорной новинке менструальной гигиены. Перечислять можно долго, однако лучше просто отправить вам, нашим читателям, свежий номер, только что из типографии, что мы и не замедлим сделать уже в ближайшее время: до сочинского семинара выйдет ещё один выпуск с главной темой «Оргвопросы и оргвыводы — мнения экспертов». Кстати, уверены, что «Сочинские контрарверсии» подскажут редакции много новых тем для публикаций.

Невозможно в наше время не дискутировать, не обсуждать насущные проблемы «всем миром», поскольку информированность врачей страны растёт, интернет-пользователями стали практически все выпускники последних лет и без коллегиального обмена мнениями и отделения «зёрен от плевел» профессиональная жизнь невозможна.

Журнал SP по-прежнему готов публиковать все значимые сообщения, адресованные «акушеру-гинекологу, врачу и человеку», участникам наших конгрессов, конференций и образовательных проектов в регионах страны.

Главный редактор В. Радзинский

КАК НАС ЧИТАЮТ?

ПО ВЕРСИИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ КОМПАНИИ «КОМКОН-ФАРМА», МАЙ, 2013



9,9%

АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ
СТРАНЫ ЧИТАЮТ
STATUSPRAESENS
РЕГУЛЯРНО

2-Е

МЕСТО ИЗ 42

ПО РЕГУЛЯРНОМУ ЧТЕНИЮ
“ОТ КОРКИ ДО КОРКИ”

1. Акушерство и гинекология 58,9%
2. РМЖ. Гинекология 42,9%
3. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии 38,7%

4. StatusPraesens.
Гинекология, акушерство, бесплодный брак

38,2%

5. Consilium Medicum. Гинекология 37,8%
6. Гинекология 31,2%
7. Женская консультация 30,1%
8. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 26,7%
9. Российский вестник акушера-гинеколога 26,3%
10. Патология шейки матки и генитальные инфекции 22,1%

4-Е
МЕСТО ИЗ 42

СРЕДИ ИЗДАНИЙ
ДЛЯ АКУШЕРОВ-
ГИНЕКОЛОГОВ

38,2%

АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ
ЧИТАЮТ ЖУРНАЛ
STATUSPRAESENS



Повторяя
совершенство
природы



Реклама

Утрожестан® — натуральный
микронизированный
прогестерон, формула
которого на 100% идентична
натуральному



Для библиографических ссылок

- Цхай В.Б., Макаренко Т.А. Кельберг В.Г. Современные возможности органосохраняющих операций при распространённых формах аденомиоза. Первый опыт операции по методике Хисао Осаги // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 9–13.
- Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю., Сонголова Е.Н. Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 14–19.
- Майскова И.Ю., Димитрова В.И. Вагинальный доступ в современной оперативной гинекологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 22–27.
- Жуковский Я.Г., Маклецова С.А. Управляемая баллонная тампонада при кесаревом сечении для профилактики послеродовых гипотонических кровотечений // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 28–32.



В авангарде оперативной гинекологии

Современные возможности органосохраняющих операций
при распространённых формах аденомиоза. Первый опыт операции
по методике Хисао Осады



Авторы: Виталий Борисович Цхай, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; Татьяна Александровна Макаренко, докт. мед. наук, доц. той же кафедры; Василий Геннадьевич Кельберг, аспирант той же кафедры (Красноярск)

Копирайтинг: Людмила Куванкина

Вероятность рецидива при лечении аденомиоза традиционно высока: в сроки до 5 лет после стандартных органосохраняющих операций и медикаментозного лечения она достигает 40%, а после 5 лет — 74%¹. Более благоприятен прогноз у женщин в физиологической постменопаузе, поскольку у них гормональная терапия позволяет предотвращать рецидивы заболевания. Тем не менее только в одном случае можно полностью исключить повторное разрастание эктопированного эндометрия: нет матки — нет проблемы. Именно поэтому оперирующие гинекологи нередко отдают приоритет именно радикальным операциям. Так надёжнее.

Однако что же делать, если пациентка ещё планирует в будущем реализовать свои репродуктивные планы? До сих пор такой женщине можно было предложить только привычные способы лечения, в большинстве случаев заведомо влекущие за собой рецидивы. И вот наконец на научном небосклоне ярко засветилась новая возможность: разработана органосохраняющая операция, частота рецидивов после которой... лишь 3,85%! Так не бывает? Бывает, и даже в привычных для нас российских условиях.

Аденомиоз (внутренний генитальный эндометриоз, эндометриозное поражение тела матки) — один из наиболее распространённых видов генитального эндометриоза (60—70% в структуре заболеваемости); его диагностируют у 12—50% женщин популяции^{2–4}. Пусковым фактором в его развитии нередко служат травматичные внутриматочные манипуляции (аборты, диагностические и оперативные вмешательства и др.), многоплодные роды, спонтанные аборты в анамнезе и курение^{5,6}; определённую роль играют также генетические факторы⁷.

При аденомиозе эндометрий локализован в мышечной стенке матки, мы-

шечные волокна реагируют на инвазию утолщением, и в результате размеры органа возрастают. Часто узловатая форма аденомиоза сочетается с миомой матки, и определить истинный характер патологического очага на дооперационном этапе, с помощью УЗИ и гистероскопии, обычно непросто. Примерно у половины женщин аденомиоз протекает бессимптомно, остальные жалуются на обильные, болезненные и длительные менструации со сгустками, тазовую боль, диспареунию, бесплодие. На фоне повышенной менструальной кровопотери нередко возникает железодефицитная анемия.

Существует известный хирургический постулат: «женщину с эндо-



© Rubord Dulac / shutterstock

[Сочетание гормональной терапии агонистами гонадолиберина и лазерного гриллинга даёт впечатляющие клинические результаты: всего 5% рецидивов.]

триозом следует оперировать только один раз». Однако основная трудность оперативного лечения состоит в том, что поражённая ткань не имеет достаточно чёткой границы со здоровым миометрием, что сильно затрудняет полное иссечение аденомиозных узлов. Если же объём новообразований велик, степень поражения высока (III–IV) и затронута не одна стенка органа, то ещё до недавнего времени единственным эффективным способом лечения считали полное удаление матки. Но, как оказалось, существует и альтернатива.

Этапы научного поиска

В 2007 году акад. РАМН Александр Николаевич Стрижаков и соавт. опубликовали описание собственной методики успешной органосберегающей опе-

рации у пациентки (28 лет, аденомиоз, величина матки до 14–15 нед беременности, ультразвуковой объём 707 см³)³. В 2011 году этим же коллективом была выпущена книга «Доброкачественные заболевания матки», продолжающая традиции органосохраняющего ведения подобных больных.

В 2012 году исследовательская группа во главе с проф. Анатолием Ивановичем Ищенко представила любопытные данные по эффективности комбинированной (медикаментозной и лазерной) терапии аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста (25–42 лет): более чем 80% участниц отметили значительное улучшение качества жизни (удалось снизить выраженность альгодисменореи, менометроррагии, болевого синдрома). Изолированная гормональная терапия агонистами гонадолиберина привела к рецидивам симптоматики у большин-

ства женщин (65%), после лазерного гриллинга* возвращение симптомов отметила каждая четвёртая (25%). А вот при сочетанном назначении того и другого результат весьма впечатляет — всего 5% рецидивов! И хотя до сих пор не существует «золотого стандарта» органосохраняющего лечения эндометриоза, в перспективности уже полученных данных сомневаться не приходится. Вполне вероятно, что лазерный гриллинг под контролем гистероскопии с рациональной медикаментозной поддержкой уже в ближайшем будущем станет реальной альтернативой лечению аденомиоза у пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию⁸.

Зарубежные специалисты работают в том же направлении. В начале 2011 года в интернет-журнале Reproductive BioMedicine Online были представлены итоги 10-летнего исследования (1998–2008 годы), проведённого японским специалистом, проф. Хисао Осадой (Hisao Osada) и посвящённого именно органосохраняющим операциям при аденомиозе. В научной работе участвовали 104 женщины репродуктивного возраста (в среднем 37,6 года), давшие согласие на аденомиомэктомию и восстановление стенки матки трёхлоскутным (трёхлепестковым) методом. Масса удалённой патологической ткани составляла в среднем 293 г. Согласно данным автора, после оперативного лечения все пациентки отметили значительное улучшение (сокращение менструальной кровопотери и интенсивности болевого синдрома). Из 26 женщин, планировавших беременность, 16 забеременели (четверо — спонтанно, 12 — с помощью вспомогательных репродуктивных технологий). У 14 женщин беременность завершена оперативным родоразрешением и рождением здоровых детей, у двух прервалась досрочно⁹.

Наиболее оглушительным результатом проф. Осады стало мизерное количество рецидивов симптоматики аденомиоза по итогам длительного (2–10 лет)

* Лазерный гриллинг (от англ. drilling — «сверление») — в данном контексте разновидность лазерной хирургии, воздействие на миоматозные и аденомиозные узлы, тормозящее дальнейший рост гиперплазированной ткани. Помимо лечения аденомиоза метод применяют также в других областях гинекологии, в травматологии и хирургии¹⁰.

послеоперационного наблюдения: из 104 прооперированных симптомы снова возникли всего у четверых (3,85%)! До сих пор никто в мире ещё не добивался такого показателя.

Тонкости метода: на проверку

В июле 2012 года сотрудники кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Красноярского ГМУ на базе Краевого перинатального центра впервые выполнили аденомиомэктомию по методике проф. Хисао Осады — с восстановлением стенки матки трёхлопастным методом.

Больную В., 26 лет, в течение 5 лет беспокоили болезненные и обильные менструации, и, как следствие, развилась анемия. В последние 6 мес перед обращением в женскую консультацию по месту жительства был зафиксирован уровень гемоглобина 60 г/л. В течение 4 лет замужества желанная беременность у неё не наступала. С этими жалобами она впервые обратилась к врачу женской консультации в 2010 году. По результатам обследования был диагностирован аденомиоз и назначен курс лечения агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона — пять инъекций. Пациентка отметила улучшение самочувствия, но лишь кратковременное; через 5–6 мес симптомы возобновились. В 2011 году данные бимануального гинекологического исследования и результаты ультразвуковой биометрии подтвердили значительное увеличение матки в размерах.

В мае 2012 года сотрудники кафедры впервые проконсультировали больную; ей было предложено хирургическое лечение по методике проф. Хисао Осады.

Основные данные анамнеза и результаты физикального обследования. В детстве ничем, кроме простудных заболеваний, не болела, в течение 2010–2011 годов состояла на диспансерном учёте у эндокринолога по поводу диффузного увеличения щитовидной железы без нарушения функций; других хронических соматических заболеваний в анамнезе нет. Менархе с 13 лет, менструальный цикл установился сразу. Телосложение правильное, рост 165 см, вес 59 кг (ИМТ=21,5 кг/м²), соматический статус без особенностей. По результатам бимануального влагалищного исследования матка увеличена до 12–13 нед беременности, её подвижность ограничена, плотность повышена. Справа от матки пальпация выявляет неподвижное тугоэластическое безболезненное образование больших размеров (более 10 см).

Данные УЗИ. Размеры матки 79×67×77 мм. Объём органа 407,5 см³, структура миометрия изменена за счёт диффузной неоднородности с гипо- и гиперэхогенными зонами преимущественно по задней стенке. Толщина эндометрия — 5 мм, структура однородная, контуры нечёткие. Полость матки не изменена. Левый яичник не увеличен, эхоструктура обычная. Правый яичник расположен кпереди от матки, размеры 138×70×113 мм, его структура нарушена за счёт анэхогенного образования размером 84,6×55,6×81,2 мм.

Предоперационный диагност. Аденомиоз III–IV степени (диффузно-узловая форма). Цистаденома правого яичника.

Основные этапы операции. Выполнена лапаротомия по Пфанненштилю. При ревизии органов малого таза видна матка, увеличенная за счёт выраженного диффузно-узлового аденомиоза до 12–13 нед беременности. Правый яичник

Имя нарицательное хирургической гинекологии

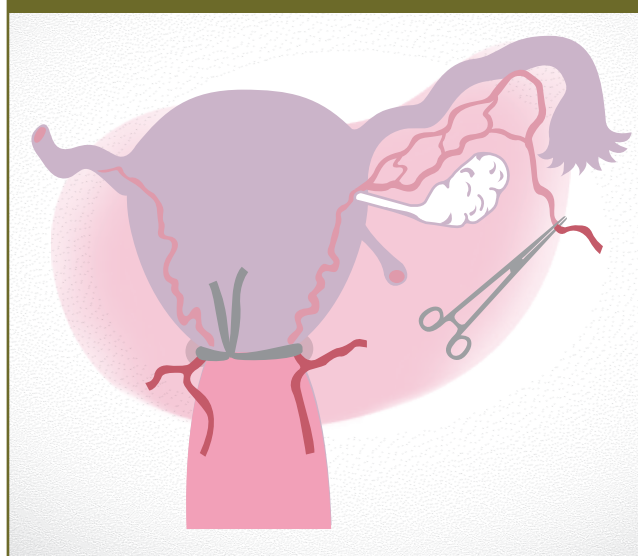
Проф. Хисао Осада (Hisao Osada) — крупнейший авторитет в хирургической гинекологии, родился в 1944 году в Токио. Прошёл обучение на кафедре акушерства и гинекологии университета Нихон в Токио (Nihon University) и по сей день безупречно верен своей *alma mater*: вплоть до 2009 года преподавал на родной кафедре, здесь же вёл исследовательскую деятельность и как почётный профессор до сих пор передаёт свои знания студентам.

В 1979–1981 годах Хисао Осада проходил дополнительную подготовку в Майнцском университете Иоганна Гутенберга (Германия) по лапароскопической репродуктивной хирургии. Методику аденомиомэктомии с восстановлением стенки матки трёхлопастным методом он разрабатывал с группой коллег в клиниках Токио и Сент-Луиса (США).

Сейчас проф. Осада не только преподаёт в университете Нихон, но также оперирует и работает генеральным директором в гинекологической клинике Шиджуку (Токио). Кроме того, он совмещает научную активность с должностью вице-президента Международной ассоциации частных клиник и лабораторий репродуктивных технологий, а в качестве вице-президента успешно руководил XVI Всемирным конгрессом по экстракорпоральному оплодотворению (Токио, 2011 год).

[Оглушительное достижение проф. Осады — мизерное количество рецидивов по итогам длительного наблюдения.]

Временный эластичный турникет на проксимальной части шейки матки



представлен многокамерной цистаденомой больших размеров с толстой гладкой капсулой и жидким содержимым (после вскрытия макропрепарата уточнено: нормальная яичниковая ткань отсутствует). Левый яичник и маточные трубы не изменены. С учётом характера опухоли яичника были проведены цистовариэктомия справа и биопсия левого яичника.

Согласно методике проф. Хисао Осады, на уровне восходящих ветвей маточных артерий с целью временного гемостаза через отверстия в широких связках матки в области пере-

шейки матки был наложен эластичный турникет. Тело матки рассекли продольно на всю высоту — от дна до перешейка с максимально широким вскрытием полости органа (см. рис.). В полости матки был обнаружен и удалён полип размером 2 см. Стенки матки толстые, на ощупь очень плотные, белесоватого цвета, мышечные элементы практически отсутствуют. На разрезе стенка матки состоит преимущественно из эндометрионидной ткани с множественными очагами эндометриоза в виде характерных «сот» с дёгтеобразным содержимым. По задней стенке изменения были более выраженными.

Стадии трёхлокутной пластики по методике Хисао Осады

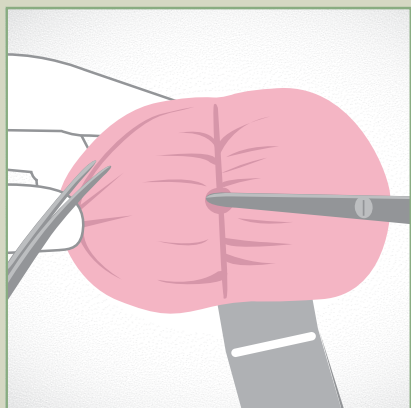


Рис. 1. После наложения турникета увеличенную матку рассекают скальпелем начиная с серозной оболочки от дна органа по срединной линии в сагиттальной плоскости до достижения полости матки. Обеспечена хорошая визуализация изменённых аденомиозом тканей.

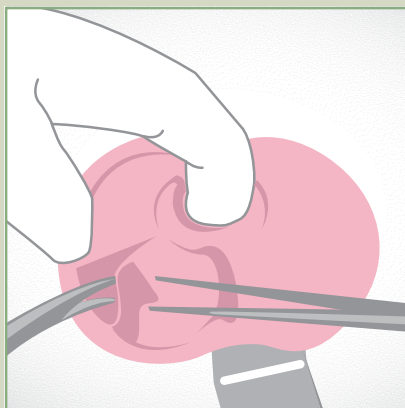


Рис. 2. Полость матки вскрывают настолько, чтобы через разрез можно было ввести указательный палец (обеспечение тактильного контроля последующих этапов и профилактика случайного повреждения фаллопиевых труб). Изменённую ткань захватывают пинцетом и вырезают из окружающего миометрия, отступив от серозной оболочки и эндометрия по 1 см.

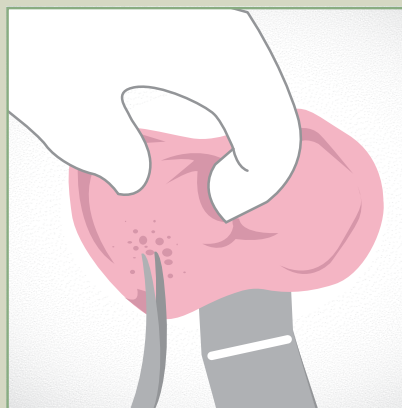


Рис. 3. При локализации поражения на наружной поверхности органа иссекают серозную оболочку и миометрий на глубину 1 см; при изменениях, расположенных в толще органа близко к полости матки, удалению подлежит участок эндометрия и миометрия на такую же глубину*.

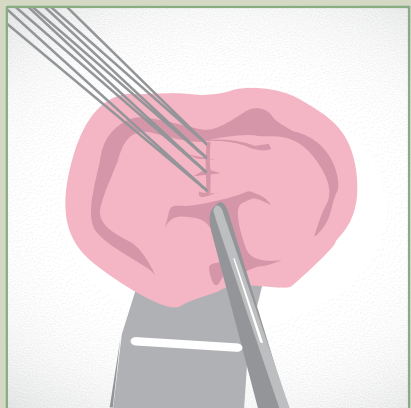


Рис. 4. Разрез эндометрия ушивают отдельными узловыми швами викрилом З/Ф.

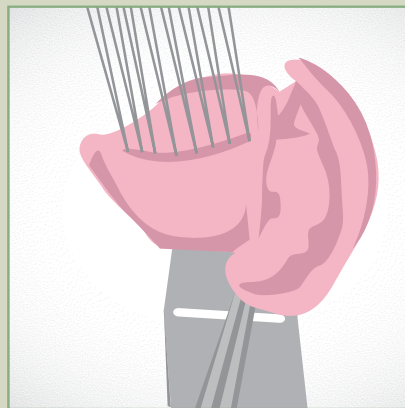


Рис. 5. Дефект миометрия закрывают трёхлокутным методом, обращая особое внимание на то, чтобы линии швов не накладывались друг на друга (профилактика дупликации рубцов). Турникет и зажимы с сосудов матки снимают, операционную рану ушивают послойно.

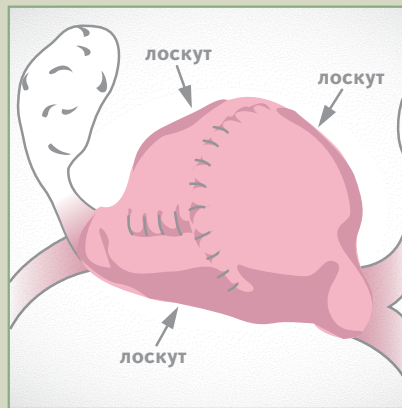


Рис. 6. Внешний вид матки после пластики трёхлокутным методом.

* Ввиду нечёткости границ поражения небольшой объём аденомиозной ткани может остаться неудалённым, но это следует считать некритичным и подлежащим лечению в рамках противорецидивной гормональной терапии.

Проведена аденомиомэктомия: отсепаровка и удаление острым путём большей части эндометриоидной ткани по передней и задней стенкам матки. Дефект матки восстановили тремя рядами викриловых швов (толщина 0; 3/0) по трёхлокутной методике. Затем временный парацервикальный турникет был снят, гемостаз оценён как удовлетворительный. Для профилактики послеоперационного спаечного процесса в месте раны на матку установили сетчатый противоспаечный барьер. В полость малого таза был введён ирригатор по Редону. Переднюю брюшную стенку ушили послойно наглухо. Продолжительность операции составила 1 ч 40 мин, общая кровопотеря — около 300 мл.

Заключительный диагноз. Аденомиоз IV степени (диффузно-узловая форма). Цистаденома правого яичника. Полип эндометрия.

[Малый риск рецидивов и техническая простота аденомиомэктомии, предложенной проф. Осадой, — несомненные преимущества, которые для пациенток репродуктивного возраста следует считать решающими.]

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентку выписали на 6-е сутки. Данные УЗИ на 5-е сутки после операции: расположение матки в малом тазу обычное, форма правильная, размеры 64×50×63 мм, объём 201,6 см³; в толще передней и задней стенок видны множественные линейные гиперэхогенные структуры — лигатуры.

Гистологическое заключение по итогам исследования операционного материала: морфологическая картина диффузного железисто-стромального эндометриоза.

В послеоперационный период пациентке назначили противорецидивную терапию агонистами гонадолиберина (гозерелина ацетат, 10,8 мг). Первая инъекция была сделана на 5-е сутки после операции, вторая — через 3 мес. Женщине были даны рекомендации по дальнейшему поддерживающему лечению (был запланирован длительный приём диногеста в дозе 2 мг). Учитывая нереализованную репродуктивную функцию и молодой возраст пациентки,

по завершении курса терапии в будущем предполагается беременность.

С момента выписки по май 2013 года (контрольный визит) состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее. Жалоб, характерных для основного заболевания, нет (впрочем, как и других). Через 8 мес после операции данные УЗИ подтвердили, что ни существенных анатомических изменений матки, ни рецидива аденомиоза у женщины нет.



Малая вероятность рецидивов и техническая простота аденомиомэктомии, предложенной проф. Осадой, — это те несомненные преимущества, которые для пациенток репродуктивного возраста следует считать решающими при выборе хирургического вмешательства. И революционность новой методики налицо, ведь до сих пор у оперирующих гинеко-

логов не было на вооружении адекватного метода лечения распространённых диффузных и диффузно-узловых форм аденомиоза у женщин, не реализовавших свою детородную функцию. Редакция SP искренне надеется, что первый успешный опыт такой операции в России положит начало новому хирургическому подходу во всех регионах страны.

Осталось позаботиться только о наличии должной квалификации специалистов, хорошего хирургического инструментария и современного шовного материала. И, разумеется, действительно успешных результатов можно добиться лишь при условии адекватной противорецидивной гормональной терапии (диногест и др.) и тщательного динамического наблюдения.

Не устаём повторять — эндометриоз должен быть прооперирован только один раз! **SP**

Библиографию см. на с. 118—119.





placenta accreta: сохраняем матку

Опыт органосохраняющих операций при врастании плаценты



Авторы: Марк Аркадьевич Курцер, член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, председатель совета директоров группы компаний «Мать и дитя»; Юлия Юрьевна Кутакова, канд. мед. наук, главный врач группы компаний «Мать и дитя»; Ирина Юрьевна Бреслав, канд. мед. наук, зав. отделением патологии беременности Перинатального медицинского центра; Екатерина Николаевна Сонголова, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог организационно-методического кабинета Центра планирования семьи и репродукции (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Частота кесаревых сечений в мире довольно велика (хотя и неодинакова в разных странах), однако многие эксперты отмечают ежегодную тенденцию к дальнейшему росту удельного веса кесаревых сечений. Так, в современной России в среднем каждые четвёртые-пятые роды завершаются оперативным путём, в Великобритании частота таких вмешательств составляет 23%, в США — 31%^{1,2}. Неминуемое следствие — учащение случаев истинного врастания плаценты (*placenta accreta*), а соответственно, повышение риска кровотечений, зачастую массивных, угрожающих жизни.

Тем не менее из такой, казалось бы, патовой ситуации найден выход, и стремительное развитие эндоваскулярной хирургии позволяет врачу не только контролировать интраоперационную кровопотерю, но и, избегая гистерэктомии, сохранять репродуктивное будущее пациентки.

Корреляцию между растущей долей кесаревых сечений и возросшей частотой истинного врастания плаценты отмечают многие авторы во всех странах мира^{3–9}. За последние 50 лет число таких пациенток увеличилось десятикратно, и в настоящее время *placenta accreta*, по сводным данным, наблюдают у одной женщины на

2500–7000 родов^{6,7,10,11}. Публикуются и более тревожные сообщения — распространённость этого патологического состояния может достигать 1:533–1:2500 родов¹².

В формировании *placenta accreta* основная роль принадлежит двум факторам: это **рубец на матке** после кесарева сечения и **предлежание плаценты**^{7,8,13}.

Врастание плаценты сочетается с её предлежанием в 75–90% наблюдений^{7,11,14}, а что касается встречаемости *placenta praevia* в популяции, то её определили ещё в 1985 году S.L. Clark и соавт.: у 0,26% женщин с интактной маткой, у 0,65% женщин с рубцом после одного кесарева сечения и у 10% — при наличии четырёх и более вмешательств в анамнезе, т.е. зависимость от кесаревых сечений налицо и здесь.

Меньшую, но всё же заметную роль в этиологии врастания плаценты играют многократный кюретаж матки, трофобластическая болезнь в анамнезе и синдром Ашермана^{7,9}. В литературе также описаны случаи врастания плаценты у пациенток, подвергавшихся ранее эмболизации маточных артерий с целью лечения лейомиомы матки¹⁵.

В поисках другого пути

Долгое время оперирующие акушеры-гинекологи считали необходимым отказываться от попыток отделения плаценты у пациенток с *placenta accreta* во избежание массивного кровотечения. Единственным путём разрешения ситуации считали плановую гистерэктомию во время кесарева сечения^{1,12,16–19}. С 1996 года именно *placenta accreta* стала ведущим показанием для гистерэктомии, опередив лидировавшие ранее разрывы матки и неконтролируемые кровотечения¹. Так, если при атонии матки экстирпацию выполняют лишь у 4% пациенток, то при врастании плаценты — у 71–88%^{20,21}.

Не следует забывать, что в условиях геморрагического шока и продолжающегося кровотечения гистерэктомия может повлечь за собой гибель женщины. Так, по данным Московского департамента здравоохранения, с 2005 по 2009 год в городе погибли 10 женщин, которым была выполнена экстирпация матки при массивном кровотечении. У двух из этих женщин причиной кровотечения стала *placenta accreta*.

Необходимость нового подхода к ведению таких рожениц была обусловлена в первую очередь стремлением минимизировать кровопотерю, неизбежную при данном состоянии и достигающую порой 5000–7000 мл. Ещё одна причина — желание сохранить репродуктивную функцию, проведя органосохраняющее вмешательство. Чтобы уменьшить интраоперационную кровопотерю, следует ослабить приток артериальной крови к матке. Для этого есть два пути: воздействие на сосуды снаружи (экстравазально) — перевязка магистральных сосудов таза; или изнутри (эндоваскулярно) — **эмболизация или баллонная окклюзия** с эмболизацией или без неё. Однако первый путь — хирургическая перевязка тазовых артерий — при врастании плаценты не особенно действенен: эффективность его едва достигает 50%, что объясняют наличием коллатерального кровоснабжения от *aa. profundae femoris*²². Так что фактически единственным способом остаётся **селективная эмболизация маточных артерий** (1979) в случаях неэффективности стандартной акушерской тактики и утеротонической терапии — при *placenta accreta* этот метод даёт возможность остановить кровотечение у 50–87% пациенток^{23–28}.

Наиболее широко применяемая **современная** методика ведения родов у беременных с врастанием плаценты подробно отражена в работе Т. Angstmann и соавт. (2010), которые рекомендуют родоразрешать пациенток с таким диагнозом

в 37 нед беременности, а перед родами всем профилактически назначать глюкокортикоиды. Планируя операцию, следует создать запас эритроцитарной массы, тромбовзвеси, свежезамороженной плазмы, криопреципитата. Авторы предлагают следующую схему.

- Перед операцией установить окклюзионные **баллонные катетеры в общие подвздошные артерии**.
- Катетеризировать центральную вену, радиальную артерию и две периферические вены.
- На фоне общей комбинированной анестезии провести срединную лапаротомию с обходом пупка, классическое кесарево сечение **в верхнем сегменте матки**.
- Извлечь ребёнка, оставив плаценту *in situ*.

Важно, что при развитии массивного кровотечения такая методика сохраняет возможность быстрого вмешательства —

[Впервые в России временная баллонная окклюзия была проведена 18 декабря 2012 года в Центре планирования семьи и репродукции г. Москвы.]

Первыми в России

Методика **временной баллонной окклюзии подвздошных артерий** была первоначально разработана для уменьшения кровопотери не при родах, а во время **миомэктомии**. Так, A. Takeda с соавт. в 2011 году опубликовал результаты использования этого метода при миомэктомии в период с 2008 по 2010 год: объём кровопотери оказался достаточно небольшим, составив в среднем 355 мл (50–1950 мл); время операции также было заметно сокращено — в среднем 98 мин (77–149 мин)²⁹. Другая группа авторов во главе с S. Soeda представила клинический случай, когда временная баллонная окклюзия подвздошной артерии была применена при гистерэктомии у пациентки в постменопаузе с гигантской миомой: использование этого метода позволило достоверно уменьшить объём кровопотери³⁰.

В **акушерской** практике временную баллонную окклюзию подвздошной артерии начали применять сравнительно недавно — последние 2–3 года. В частности, методику используют у пациенток при врастании плаценты с целью уменьшения объёма кровопотери. Перед началом операции баллонные катетеры устанавливают во внутренние подвздошные артерии, после рождения плода их раздувают. Достижимая редукция кровотока позволяет также создать лучшие визуальные условия для хирурга (Doumouchsis S.K. et al., 2010; Allahdin S. et al., 2011).

Впервые в России временная баллонная окклюзия была проведена **18 декабря 2012 года** в Центре планирования семьи и репродукции г. Москвы.

баллонные катетеры в общих подвздошных артериях раздувают и выполняют гистерэктомию. Если кровотечения не возникает, матку и переднюю брюшную стенку ушивают и эмболизируют маточные артерии и артерии плацентарного ложа. Завершающий этап операции выполняют через неделю — проводят гистерэктомию с гистологическим исследованием материала¹². Кстати, некоторые зарубежные авторы предлагают устанавливать окклюзионные катетеры дополнительно в гипогастральные артерии¹⁹.

Именно эндоваскулярная блокада кровотока (в маточных, общих подвздошных артериях) фигурирует как современный и высокоэффективный метод лечения массивных послеродовых кровотечений в клинических рекомендациях таких авторитетных медицинских организаций, как Американское общество акушеров-гине-

кологов (ACOG, 2006) и Британское королевское общество акушеров-гинекологов (RCOG, 2011).

В Центре планирования семьи и репродукции (ЦПСР) Московского департамента здравоохранения эмболизацию маточных артерий при родоразрешении пациенток с вращением плаценты проводят с 2006 года. Ранее для остановки кровотечения с целью сохранения матки при *placenta accreta* широко использовали перевязку внутренних подвздошных артерий. А вот уже с 2009 года были начаты разработки новой органосохраняющей методики. Состоит она из следующих основных хирургических этапов.

1. Катетеризация бедренной артерии, установка сосудистых проводников в маточных артериях.
2. Срединная лапаротомия.
3. Продольный разрез в **дне** матки

для извлечения плода; плацента остаётся *in situ* — **донное кесарево сечение**.

4. Ушивание матки.
5. Эмболизация маточных артерий.
6. Разрез матки в нижнем сегменте, удаление плаценты и иссечение скомпрометированного миометрия вместе с вросшей плацентой.
7. Метропластика.

Была предпринята **успешная** попытка **консервативного ведения** пациенток с вращением плаценты — хирургический этап ограничивали донным кесаревым сечением и после эмболизации маточных артерий плаценту оставляли *in situ*. В момент родоразрешения её не удаляли. На 52–69-е сутки послеродового периода происходила её самостоятельная экспульсия.

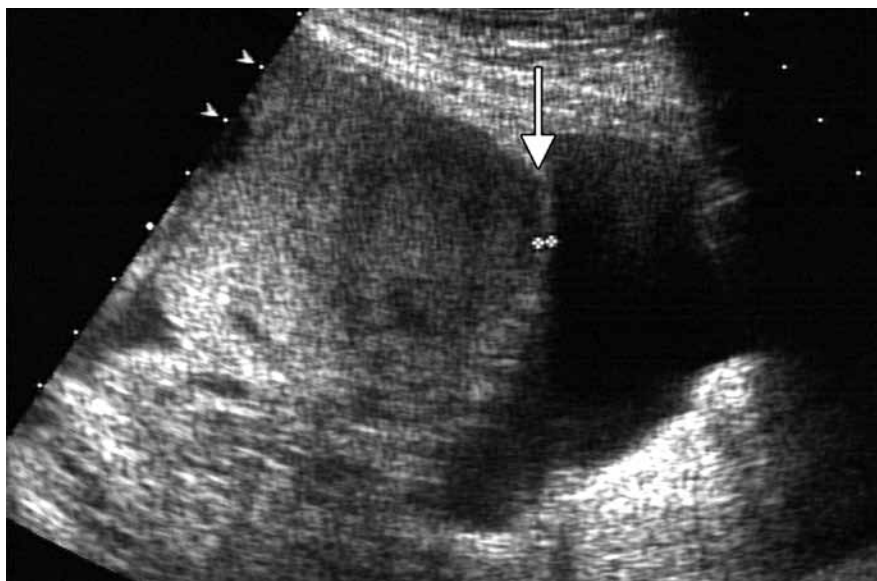
Портрет целевой группы

В московском ЦПСР и Перинатальном медицинском центре за 14 лет (с 1999 года по май 2013-го) было прооперировано 89 пациенток с предлежанием и вращением плаценты в рубце после предыдущих кесаревых сечений. С января 2013 года подобные операции проводят и в Клиническом госпитале «Лапино». (В среднем частота *placenta accreta* составила 1:1147 родов при общем числе родившихся за это время 102 056.)

Возраст участниц исследования находился в диапазоне от 25 до 44 лет, большинство (54 из 89) — моложе 35 лет. Обследованные обеих групп не отличались по возрасту, количеству беременностей в анамнезе, паритету, числу предыдущих кесаревых сечений, среднему сроку гестации на момент родов и среднему весу новорождённых.

У всех обследованных в анамнезе была операция кесарева сечения, что подтверждает литературные данные о рубце на матке как основном факторе риска патологического прикрепления плаценты. Рубец на матке наблюдали:

- после одной операции — у 39 женщин (43,8%);
- после двух — у 36 (40,5%);
- после трёх — у девяти (10,1%);
- после четырёх — у трёх (3,4%);
- после пяти и семи — у двух пациенток соответственно (2,2%).



Placenta accreta: эхо-признаки

В публикации американского общества Maternal-Fetal Medicine (2010) отражены основные эхографические признаки *placenta accreta*.

- Отсутствует нормальное гипэхогенное ретроплацентарное пространство.
- Множественные сосудистые лакуны в ткани плаценты дают визуальный эффект «швейцарского сыра».
- Кровеносные сосуды или ткань плаценты в виде «мостика» перекидываются через границу с миометрием или мочевым пузырём, доходя до серозной оболочки.
- Толщина миометрия под плацентой составляет менее 1 мм.
- В режиме трёхмерной энергетической доплерографии визуализируются множественные когерентные сосуды в базальном слое³¹.

У половины участниц исследования первое кесарево сечение было проведено в плановом порядке (48,3%), у другой половины — в экстренном (51,7%). В качестве показаний к первой операции в **плановом** порядке фигурировали: тазовое предлежание плода (23,3%), крупный плод (14%), заболевания сетчатки (14%) и состояние после миомэктомии (7%). Основным показанием к **экстренной** операции служили слабость родовой деятельности (30,4%), клинически узкий таз (17,4%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (13%), острая гипоксия плода (13%), тяжёлый гестоз (13%) и др.

Безусловно, большинство показаний к первому кесареву сечению было обоснованно. Тем не менее каждый врач, выносящий своё заключение о необходимости оперативного родоразрешения, должен помнить о своей ответственности за последующие возможные осложнения, поскольку повторное кесарево сечение в дальнейшем у большинства пациенток проводили вследствие несостоятельности рубца на матке.

Диагноз **предлежания** плаценты **всем** обследованным был поставлен амбулаторно. Диагноз **врастания** плаценты устанавливали в стационаре с помощью УЗИ и доплерографии. Наиболее часто отмечали следующие эхо-признаки:

- разной формы лакуны в ткани плаценты с турбулентным током крови при доплерографии — у 62 пациенток (69,7%);
- расширение сосудов миометрия в зоне плацентации — у 17 пациенток (19,1%).

Менее чувствительным критерием выступало истончение или отсутствие миометрия над плацентой³² — так называемая «аневризма матки», «маточная грыжа». Несмотря на невысокую чувствительность, в проведённом исследовании этот признак был выявлен у 68 из 89 пациенток. У каждой пятой участницы исследования (20,2%) эхографических признаков врастания плаценты не отмечено; у них *placenta accreta* выявлена **интраоперационно** — при вскрытии брюшной полости обнаружен выраженный сосудистый рисунок в области нижнего сегмента матки.

У большинства женщин (74%, n=66) для подтверждения патологической инвазии плаценты выполняли МРТ. Аномальное выбухание передней стенки матки в нижнем сегменте обнаружено у девяти, истончение миометрия в этой зоне — у 56, множественные извитые сосуды, выходящие за контур матки, — у 38 обследованных. У всех пациенток врастание плаценты впоследствии подтверждено гистологическим исследованием операционного материала.

Дизайн исследования

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от варианта рассечения матки: в **первой группе** (35 женщин) лапаротомии проводили по старому рубцу; разрез на матке для извлечения плода и плаценты выполняли в нижнем маточном сегменте. Во **второй группе** (54 пациентки) плод извлекали путём **донного** кесарева сечения. Сроки родоразрешения приведены в таблице. В плановом порядке операцию провели только 32 (36%) пациенткам, в экстренном — 57 (64%). У большинства показанием к экстренной операции стало кро-

Срок гестации к моменту родоразрешения пациенток с врастанием плаценты (n=89)

Срок беременности, нед	Плановое кесарево сечение, %	Экстренное кесарево сечение, %	Всего, %
37–39	30,4	39,3	69,7
36–37	5,6	10,1	15,7
34–35	—	6,8	6,8
31–33	—	5,6	5,6
28–31	—	2,2	2,2
Итого	36	64	100

вотечение; при этом объём кровопотери до родоразрешения достигал 250 мл. При гистологическом исследовании иссечённого миометрия передней стенки матки и плаценты подтверждено врастание ворсин в мышечную ткань.

Беременность у всех была одноплодной. У одной женщины наблюдали саморедукцию двух эмбрионов в срок 8–9 нед гестации. Крупных детей при рождении не было. На свет появились 84 живых ребёнка в удовлетворительном состоянии и пять детей в состоянии асфиксии средней тяжести.

[У 20,2% пациенток эхографических признаков врастания плаценты не отмечено; у них *placenta accreta* выявлена интраоперационно.]

Через нижний маточный сегмент

В **первой группе** методом обезболивания у трёх рожениц была выбрана общая анестезия с интубацией трахеи, у пяти — эпидуральная и у большинства (n=25) — комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. Двум женщинам выполнили сочетание эпидуральной и общей анестезии. Почти у всех пациенток (32 из 35) плод извлекали трансплацентарно, что инициировало начало массивного кровотечения.

При истинной *placenta accreta*, не диагностированной до операции, попытка отделения плаценты сопровождалась массивной кровопотерей, связанной как с самим патологическим состоянием, так и с нарушением сократительной способности нижнего сегмента матки, где располагалась плацентарная площадка. В связи с этим до 2007 года почти всем таким женщинам выполняли гистерэктомию (10 женщин). Однако у 25 пациенток этой группы удалось избежать удаления матки, применив перевязку внутренних подвздошных артерий, часто в комбинации с гемостатическими швами на матку (19 рожениц) или эмболизацией маточных артерий (шесть рожениц).

Известно, что успех интенсивной терапии массивного кровотечения зависит от слаженной работы всего акушерского стационара: оперирующего акушера-гинеколога, анестезио-



© Monkey Business Images / фотобанк Лори

[Преимущества донного кесарева сечения — меньшая кровопотеря и более комфортные условия для хирурга, проводящего метропластику.]

лога-реаниматолога и трансфузиолога. У всех пациенток проводили катетеризацию центральной вены, адекватную инфузионную терапию под контролем центрального венозного давления. Для инфузионной терапии использовали свежемороженную плазму (500–4950 мл), аутоплазму (300–1200 мл), донорскую эритрому (203–1112 мл); с 2006 года почти всем роженицам выполняли аппаратную реинфузию аутоэритроцитной массой 520–5700 мл.

В группе пациенток, перенёвших кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, у 24 женщин из 35 (68,6%) общая кровопотеря превысила 3 л, причем у семи из них (21,5%) была более 5 л.

Послеоперационный период у одной пациентки осложнился пельвиоперитонитом, ей проводили санационную лапароскопию, выписали на 18-е сутки. Ещё у одной роженицы была выявлена подпечечная гематома, назначена консервативная терапия; женщина выписана на 20-е сутки. У одной пациентки сформировался абсцесс малого таза, на 8-е сутки была проведена пункция заднего свода влагалища с целью аспирации гноя; больная выписана на 20-е сутки. Большинство пациенток (91,4%), послеоперационный период у которых протекал без осложнений, выписаны на 7–17-е сутки.

Сквозь дно матки

Во **второй группе**, в которую вошли 54 пациентки, извлечение плода проводили через разрез в дне матки, не затрагивая область крепления плаценты (донное кесарево сечение). Эпидуральную анестезию использовали у девяти рожениц, у 38 применена комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, у семи пациенток — эндотрахеальный наркоз. Продолжительность операции варьировала от 56 мин до 3 ч 35 мин.

Преимущество донного кесарева сечения — это меньшая кровопотеря: только у девяти (18%) пациенток второй группы объём кровопотери составил более 3 л по сравнению с 69% в первой группе. Кроме того, такой оперативный доступ создаёт более комфортные условия для хирурга при проведении метропластики, поскольку ребёнок уже извлечён и можно лучше отсепаровать мочевой пузырь и визуализировать нижний край неизменённого миометрия.

С целью гемостаза у большинства пациенток (44 женщины, 81,5%) применяли методы эндоваскулярной хирургии: эмболизацию маточных артерий (38 рожениц) и баллонную окклюзию подвздошных артерий. Десяти (18,5%) пациенткам методы эндоваскулярной хирургии не потребовались вовсе.

При планировании эмболизации маточных артерий на операционном столе перед разрезом передней брюшной стенки катетеризировали бедренную артерию и устанавливали проводники в маточных артериях.

После извлечения ребёнка плаценту оставляли, разрез на матке ушивали двухрядным викриловым швом, затем следовала эмболизация маточных артерий. При планировании баллонной окклюзии всем пациенткам, поступившим в плановом порядке, в предоперационный период выполняли дуплексное сканирование общих подвздошных артерий с обеих сторон, чтобы оценить диаметр артерий для оптимального подбора баллона. Принимая во внимание склонность рожениц к гиперкоагуляции, в дооперационный период у всех пациенток определяли степень агрегации тромбоцитов, поскольку её высокий уровень служит противопоказанием к данному роду вмешательства ввиду возможного тромбоза артерий нижних конечностей.

У двух женщин из 38, которым провели эмболизацию маточных артерий, была предпринята попытка «консервативного» лечения оставленной в матке *placenta accreta*. Это всё же потребовало повторной эмболизации маточных артерий на 23-и (первая пациентка) и 42-е сутки (вторая). На 69-й и 52-й день соответственно произошла частичная экспульсия плаценты. Остатки плацентарной ткани удалены рукой, выполнено выскабливание матки. Кровопотеря составила 1000 мл (одна пациентка) и 1500 мл (вторая пациентка). У обеих женщин исход был благоприятным. У остальных 36 рожениц после редуцирования кровотока в маточных артериях выполняли разрез в нижнем маточном сегменте с целью удаления плаценты, иссечения изменённого миометрия и метропластики.

Эмболизацию маточных артерий иногда сочетали с дополнительным хирургическим гемостазом: после ушивания матки добиться окончательного гемостаза можно было, наложив компрессионные швы на нижний маточный сегмент или дополнив метод перевязкой маточных артерий. Положительный результат: у подавляющего числа пациенток при эмболизации ма-

точных артерий объём кровопотери был меньше, чем при перевязке внутренних подвздошных артерий.

Именно благодаря описанным преимуществам метода (минимальная кровопотеря, временное прекращение кровотока в данных сосудах, что позволяет проводить более тщательный гемостаз) с декабря 2012 года в клинике стали уверенно использовать баллонную окклюзию подвздошных артерий. После извлечения ребёнка с помощью донного кесарева сечения катетеризируют бедренную артерию, баллонные катетеры под рентгенологическим контролем устанавливают во внутренние подвздошные артерии и раздувают — редукция кровотока позволяет создать лучшие визуальные условия для хирурга (Doumouchtsis S.K. et al., 2010; Allahdin S. et al., 2011).

Как и в первой группе, у всех пациентов перед операцией обязательно выполняли катетеризацию центральной вены, а адекватную инфузионную терапию проводили под контролем центрального венозного давления. У 24 женщин использовали свежемороженную плазму (850–2400 мл), у двух — аутоплазму (600 мл). Всем родильницам осуществляли аппаратную реинфузию аутоэритроцитной массой 243–4100 мл.

Важно, что во второй группе у всех наблюдаемых **удалось сохранить репродуктивную функцию**. Послеоперационный период осложнился тромбозом притока *v. saphena magna* у одной женщины; было назначено консервативное лечение, выписана на 11-е сутки. Две пациентки с оставленной плацентой и «консервативной» терапией выписаны на 14-е и 18-е сутки соответственно. 43 (80%) родильницы, послеоперационный период у которых протекал без осложнений, выписаны на 6–13-е сутки.



Практикующему акушеру-гинекологу в наше время нужно проявлять особую настороженность для своевременного выявления *placenta accreta*, предполагая возможность этого состояния у женщин с кесаревым сечением в анамнезе, при предлежании плаценты, а также при расположении её по передней стенке матки. Для исключения врастания плаценты необходимо проводить тщательное УЗИ с доплерометрией (а по показаниям сочетать с МРТ). Важнейшие условия успешного родоразрешения пациенток этой группы — достаточное количество свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, интраоперацион-

ное применение аппаратной реинфузии аутоэритроцитной массы, стационар III уровня.

При всех достоинствах применяемой методики следует помнить, что разрез матки вне расположения плаценты с целью извлечения плода действительно позволяет снизить объём кровопотери, однако переводит последующие беременности в разряд высокого риска.

По поводу оставления плаценты *in situ* пока, к сожалению, данных для окончательных выводов недостаточно. И тем не менее это мероприятие позволяет в экстренной ситуации отсрочить удаление плаценты: проведя донное кесарево сечение и не отделив плаценту, акушер получает время для организации последующей операции с привлечением подготовленной бригады и сосудистых хирургов.

В целом же именно эндоваскулярная хирургия (эмболизация маточных артерий, внутрисосудистая окклюзия подвздошных артерий) показывает наилучшие результаты в плане гемостаза и прогноза для репродуктивных планов пациентки — это метод выбора при врастании плаценты. Остаётся только внедрить эту технологию во все российские учреждения родовспоможения III уровня. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.

Принимайте наши поздравления!

Премия «Призвание», учреждённую Первым каналом и Министерством здравоохранения РФ, традиционно присуждают лучшим врачам России. Награды вручают специалистам, совершившим прорыв не только в отечественной, но и в мировой медицине (проведение уникальной операции, создание нового диагностического или лечебного метода, фундаментальные открытия и др.), а также военным врачам и истинным корифеям медицины.

За прошедшие годы лауреатами премии стали более 200 врачей из всех уголков России, а гостями церемонии становились мировые знаменитости — лауреаты Нобелевской премии, такие как Джеймс Уотсон, открывший структуру ДНК, Барри Маршалл, доказавший роль *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни желудка, и Кэрл Грейдер, открывшая фермент теломеразу. Все конкурсные работы, представленные жюри премии, прошли тщательное профессиональное рецензирование.

Особенно приятно, что в числе награждённых в 2013 году стала группа специалистов-исследователей под руководством члена-корр. РАМН проф. Марка Аркадьевича Кур-

цера. Премией были отмечены разработка и внедрение в практику новой технологии — одномоментного кесарева сечения и пластики матки при врастании плаценты. Технология разработана и впервые применена именно в России.

«...Раньше такая операция всегда сопровождалась обильными кровотечениями. Были случаи, когда пациентки погибали. Кровопотери у нас составляют всего 500–600 мл вместо 2–3 л, как было раньше. И при этом у женщины удаётся сохранить матку», — говорит проф. М.А. Курцер. Таких операций под его руководством проведено уже почти сто, и команда готова делиться опытом. «...У нас есть факультет повышения квалификации. Мы принимаем руководителей родильных домов, мы всем доступны. Я думаю, что и в крупных перинатальных центрах регионов эта операция возможна к выполнению», — с уверенностью констатировал профессор.

Редакция StatusPraesens с радостью поздравляет члена-корр. РАМН М.А. Курцера и его коллектив с таким ярким общественным признанием научных и практических заслуг! Желаем вам новых больших достижений!

Вновь продолжается турне нашего интернет-ледокола по бескрайним просторам Всемирной сети. Сегодня его целью стали новейшие научные данные о терапии вульвовагинального кандидоза (к сожалению, во всём мире — актуальнейшая тема). Для специалиста пучины информационного моря таят немало интересного: нанотехнологии, призванные на помощь в борьбе с рецидивами, взаимосвязь неудач в лечении кандидоза с кислотностью вагинального содержимого, данные о влиянии грибов на осложнения III триместра беременности...

Мы призываем всех наших читателей разбудить в себе дух путешественников и смело пускаться в научный поиск: интернет сегодня — огромная кладовая знаний по любому клиническому вопросу. Почти. 😊



© Иванов Виталий / ИТАР-ТАСС

Вульвовагинальный кандидоз: подводные камни, новые маршруты

От нанотехнологий не скрыться

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18534704>

Наши соотечественники, работая в тесном контакте с коллегами из США в лабораториях Центра наномедицины (Center for Drug Delivery and Nanomedicine), исследовали свойства полимерных наноматериалов, в частности полиэтиленоксида (ПЭО), с позиций биохимической механики. Оказалось, что молекулы этого вещества средней молекулярной массой 18 килодальтон (ПЭО-400) могут не только служить инертными носителями, но и напрямую влиять на клеточные процессы: проникать внутрь клетки и стимулировать митохондриальное дыхание, синтез АТФ, метаболизм ксенобиотиков и экспрессию разнообразных генов. В результате действия ПЭО-400 *in vitro* и в клинических условиях отмечают вполне убедительную активацию апоптоза раковых клеток и усиление проникновения лекарственных препаратов через гемато-энцефалический и кишечный барьеры. И, что ожидаемо, этот полимер заметно увеличивает биодоступность применяемых вместе с ним лекарственных веществ.

Комментарий SP. ПЭО-400, как и ПЭО-1500 (средняя молекулярная масса около 70 кДа), наряду с кетоконазолом входят в состав суппозиторий «Ливарол». Если изначально ПЭО предполагали на роль обычной свечной основы, то в последующем выяснилось, что эти полимеры оказывают и собственное благотворное действие при неспецифических инфекциях половых путей. Более крупные молекулы оседают на клеточных мембранах и обеспечивают адсорбцию лекарственных веществ, а мелкие — глубоко проникают в эпителий, «подвозя» на себе микрочастицы активного вещества и обеспечивая кетоконазолу больше возможностей для уничтожения глубоко расположенных гифов *Candida*. Самое впечатляющее, что ПЭО способны проникать даже внутрь эпителиальных клеток, сразу несколькими биохимическими путями повышая устойчивость инфицированных эпителиоцитов к воздействию грибов.

Комментарий SP. Дрожжевые микроорганизмы доставляют неприятности миллионам женщин по всему миру, хотя преобладание различных штаммов и их резистентность могут варьировать в различных уголках планеты. Вот они, цифры: разумный баланс при назначении лечения (вагинит смешанной этиологии = комбинированная терапия; не нужно гадать, что первично, бактерии или грибы) обеспечивает **на 18–24% лучший эффект**, чем монотерапия. И если по завершении успешного лечения контрольное определение pH вагинального секрета демонстрирует удовлетворительный показатель, врачу остаётся только поздравить себя (и пациентку) с заслуженным успехом.

Смешанный вагинит: и здесь грибы!

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065816>

Интересное многоцентровое исследование проведено в Латинской Америке: были проанкетированы 1198 практикующих акушеров-гинекологов. Большинство специалистов (92%) полагают, что именно смешанная инфекция играет ключевую роль в возникновении вагинитов у их пациенток (мнения разошлись — врачи называли разные цифры: от 30 до 70%). Результаты лечения, оценённые как «хорошие—превосходные», 97% акушеров-гинекологов получали при использовании комбинации антибиотиков и противогрибковых препаратов; от монотерапии антимикотиками удовлетворительные результаты получали 73% врачей, только антибактериальными средствами — 79%. Среди опрошенных 90% называют оптимальной (по эффективности при смешанном вагините и доступности) комбинацию препаратов клиндамицина и кетоконазола.

Дрожжи и кислотность среды — есть ли взаимосвязь?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22232293>

Как известно, дрожжевые культуры устойчивы к среде с пониженной кислотностью, и именно это их свойство доставляет много сложностей врачу при лечении вульвовагинального кандидоза. Если при бактериальном вагинозе зачастую достаточно нормализовать кислотность влагалища, и симптоматика купируется, то грибы рода *Candida* способны размножаться при низких значениях pH. Тем не менее оказалось, что при высоких уровнях pH (т.е. в щелочной среде, характерной для бактериального вагиноза) устойчивость биоплёнок *C. glabrata* и *C. albicans* к азоловым препаратам парадоксально возрастает. При нормальных значениях кислотности (4,0–4,5) резистентность грибковых клеток оказалась минимальной.

Комментарий SP. По всей видимости, именно по описанному авторами сценарию у многих пациенток развиваются рецидивы вульвовагинального кандидоза. Казалось бы, не обязательно беспокоиться о pH среды, если симптомов бактериального вагиноза нет, но есть кандидоз. Однако опрометчиво оставленная без внимания низкая кислотность влагалища — прямой путь к увеличению устойчивости дрожжей к противогрибковой терапии. Несомненно, практикующим врачам важно знать об этом свойстве дрожжевых культур, ведь появляется шанс избавить от заболевания многих пациенток с рецидивирующим кандидозом: для этого нужно сначала нормализовать pH влагалища, а затем назначить антимикотики.

Критерий выбора — лучший результат

Комментарий SP. Как хорошо, что www.pubmed.com индексирует англоязычные дайджесты статей со всего мира, ведь иначе пришлось бы иероглифы расшифровывать! ☺ А если серьёзно, то сведения из Китая заставляют всерьёз задуматься о том, в каких случаях большим дозам препарата первой линии следует предпочесть местную терапию другими азоловыми средствами.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965860>

Китайские коллеги сопоставили чувствительность возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (74% — *C. albicans*, 20% — *C. glabrata*) к разным азолам, обследовав 80 женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, и делятся результатами. К кетоконазолу чувствительны 91,3%, к флуконазолу — 81,3%, к итраконазолу — 62,5%.

Эпигеномика — младшая сестра клинической практики

<http://jmm.sgmjournals.org/content/60/9/1241.full>

Формирование биоплёнок *Candida albicans* справедливо называют одним из основных атрибутов вирулентности этого патогена, и именно с этим его свойством нередко бывают связаны неудачи противогрибковой терапии. Другой способ микроорганизма противостоять препаратам — экспрессия генов лекарственной резистентности. В исследовании специалистов из Гонконга оценивали экспрессию шести ключевых генов устойчивости гриба (*CDR1*, *CDR2*, *MDR1*, *ERG11*, *FKS1* и *PIL 1*) и динамику биоплёнок при воздействии амфотерицина В, кетоконазола и каспофунгина. Оказалось, что различные препараты вызывают экспрессию разных генов резистентности к антимикотикам, при этом в основном это происходило именно в биоплёнках, у планктонных клеток значительно меньше.

<http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=279600>

В лабораторном эксперименте 2013 года исследователи из Нижнего Новгорода установили, что биоплёнки всё же поддаются антимикотическим средствам. Изучали поведение субстратов, сформированных на основе штаммов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. parapsilosis* и подвергнутых действию кетоконазола, флуконазола и нистатина. Самый убедительный эффект продемонстрировал тот же кетоконазол: в результате 48-часовой экспозиции в кандидозных биоплёнках погибли 100% клеток всех изученных штаммов.

Комментарий SP. Вот! «Мода» на биоплёнки на поверку оказалась не просто модой. Запрятанной в глубь биоплёночного межклеточного матрикса кандиды достигает только небольшая часть антимикотика — а это сравнимо с применением недостаточной дозы противомикробных средств (главная причина быстрого формирования резистентности). Похоже, уже в ближайшие годы в инструкции к антимикотикам производителям придётся включать отдельный подраздел «Проникает в глубь биоплёнок».



навстречу новым технологиям

Вагинальный доступ в современной оперативной гинекологии



Авторы: Ирина Юрьевна Майкова, канд. мед. наук, ГКБ №2Ф; Валентина Ивановна Димитрова, канд. мед. наук, ГКБ №64 (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Согласно данным 2009 года, в США четверть всех гистерэктомий (23%) проводят вагинальным доступом. К сожалению, общероссийской статистики по этому показателю нет, однако о нём можно судить косвенно, по образовательным мероприятиям StatusPraesens: доклады по хирургии вагинальным доступом собирают полные залы слушателей. Значит, интерес оперирующих гинекологов в этом вопросе велик, тема остро актуальна, а информации недостаточно. Вагинальный доступ ещё только делает первые шаги в российской клинической практике, и у него есть очевидные преимущества: операция занимает меньше времени, кроме того, ниже риск осложнений.

И особенно важно, что количество пациенток, у которых могла бы быть успешно применена такая операция, действительно огромно — только в нашей стране их сотни тысяч.

Преимущества вагинального доступа становятся очевидны уже до операции при планировании анестезиологического пособия: такие вмешательства почти всегда могут быть проведены **пог спинномозговой или эпидуральной анестезией** (адекватное обезболивание и достаточная мышечная релаксация). Более того, именно эти виды анестезии наиболее безопасны для многочисленной когорты больных с избыточной массой тела, поражением органов дыхания, сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек. Так, на клинической базе РУДН,

ГКБ №64, женщин, прооперированных трансвагинально под спинномозговой анестезией, по статистике, большинство — 64,7%. Под эпидуральным обезболиванием прооперировано 32,5%. Таким образом, ингаляционный наркоз применили менее чем в 3% вмешательств (чаще всего при сочетанном, вагинальном и лапароскопическом доступе), что значительно расширяет хирургические возможности не только у пациенток с соматическими заболеваниями, но, в частности, у пожилых, которым противопоказано общее обезболивание.

Новые технологии — новые границы возможностей

До настоящего времени ограничения к трансвагинальным операциям служили трудности самого доступа: узкое влагалище, рубец на матке после кесарева сечения, спаечный процесс, размеры матки более 12 нед беременности, а также отсутствие родов в анамнезе, ожирение, предшествующие операции на органах малого таза. Однако с развитием технических возможностей эти факторы перестали служить прямыми противопоказаниями, например, к вагинальной гистерэктомии. Так, чрезвычайно выгодным и удобным оказалось использование **биполярной аргоноплазменной коагуляции**, позволяющей останавливать кровотечение из сосудов диаметром до 7 мм (ранее многих оперирующих гинекологов смущала перспектива остановки кровотечения лигатурным методом из узкого операционного поля). Для гемостаза с помощью биполярных щипцов необходимо значительно меньше пространства, чем при лигировании сосудов обычным способом, к тому же уменьшается число используемых одновременно инструментов.

Авторами этой статьи было показано, что **величина интраоперационной кровопотери** при использовании биполярной коагуляции сокращается вдвое: от среднего объема 350 мл при стандартной вагинальной гистерэктомии до 170 мл при трансвагинальной. У этой методики есть и другие плюсы: при традиционном лигировании сосудов **длительность хирургического вмешательства** составляет в среднем 58 мин (от 42 мин до 1 ч 55 мин), а с аргоноплазменной коагуляцией операцию можно завершить быстрее: в среднем требуется 47 мин. Помимо этого аргоноплазменная коагуляция даёт возможность при необходимости безопасно удалить придатки матки.

На вооружении современного хирурга имеется также разнообразный шовный материал, в частности **синтетические рассасывающиеся нити**; их использование сопряжено с меньшим количеством осложнений по сравнению с применявшимися ранее волокнами натурального происхождения.

Две эти новые технические возможности (аргоноплазменная коагуляция и современный шовный материал), а также тщательно подобранный инструментарий с длинными рукоятками и узкими рабочими поверхностями существенно облегчают задачу хирургов, поскольку делают операции влагалищным доступом легко выполнимыми не только для опытных, но и для начинающих специалистов. Такие противопоказания, как спаечный процесс, кесарево сечение или отсутствие родов в анамнезе, большие размеры матки, необходимость аднекэктомии, становятся относительными. И всё же окончательный выбор оперативного доступа зависит от опыта хирурга и желания пациентки.

Хирургические вмешательства, выполняемые вагинальным доступом, достаточно многообразны. Так, в случае лапаротомной либо лапароскопической субтотальной гистерэктомии, а также при лапароскопической операции на придатках вагинальным доступом проводят slingовую коррекцию стрессовой инконтиненции (с использованием синтетических петель TVT-O), а у пациенток с опущением стенок влагалища — **пластику стенок влагалища, перинеолеваторопластику**. Такого рода вмешательства особенно показаны молодым пациенткам. При

пролапсах тазовых органов, сочетающихся с пролиферативными заболеваниями матки, современные мировые гинекологические сообщества признают наиболее эффективной **вагинальную гистерэктомию** — ей сопутствуют меньший риск инфекционных осложнений и более быстрое восстановление трудоспособности по сравнению с альтернативными методиками. Пациенткам, уже перенёвшим гистерэктомию и страдающим пролапсом гениталий, рекомендована **вагинальная экстирпация культи шейки матки в сочетании с пластикой стенок влагалища**.

У пожилых женщин с отягощённым соматическим анамнезом при полном выпадении матки в отсутствие других гинекологических заболеваний операцией выбора считают **срединную кольпорафию**, также осуществляемую трансвагинально.

[Величина интраоперационной кровопотери при использовании биполярной аргоноплазменной коагуляции сокращается вдвое: с 350 до 170 мл.]

Существует множество методик гистерэктомии, и в свете уже известных на сегодняшний день преимуществ вагинальной хирургии авторы этой статьи совместно с кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН разработали и запатентовали оперативную методику в собственной оригинальной модификации*, показанную пациенткам с пролапсом матки при формировании генитальной грыжи, а также в случае рецидива пролапса. После удаления матки такое вмешательство завершается срединной кольпорафией по Нейгебауэру—Лефору.

Пролапсы: зеркало проблематики

Сама проблема пролапсов весьма остра: опущение и выпадение тазовых органов диагностируют у каждой третьей-четвертой пациентки гинекологического профиля (28—39%, Радзинский В.Е. и соавт., 2009). Если сравнивать различные возрастные группы, то пролапсами страдают 47% пациенток репродуктивного возраста и почти 80% — на фоне постменопаузального эстрогенодефицита. В среднем 11% женщин переносят в течение жизни хотя бы одну хирургическую процедуру по поводу инконтиненции или пролапса тазовых органов¹, что, судя по впечатляющей распространённости этих патологических состояний, в целом отражает лишь недостаточное число подобных вмешательств. К сожалению, случаи оставления без всякого внимания пролапсов тазовых органов той или иной степени у пациенток, подвергающихся гистерэктомии, нередки.

Далеко не все пациентки попадают на операционный стол; показания к хирургическому вмешательству оценивают как по степени опущения органов, так и по сопутствующим патоло-

* Патент РФ №2469669. Способ хирургического лечения пролапса гениталий у женщин. Авторы: Радзинский В.Е., Семятов С.М., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., Каранашева А.Х., Токтар Л.Р. — URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2469669>.

гическим состояниям — это нарушения функций смежных органов (мочевого пузыря, прямой кишки) и экстрагенитальные заболевания. Тем не менее каждую пятую (15–20%) из так называемых больших гинекологических операций проводят именно по поводу опущений и выпадений тазовых органов¹¹. При этом число рецидивов огромно — они случаются примерно у половины пациентов (до 33–61,3% в зависимости от методики коррекции)^{2–4}.

Нынешняя нерадостная ситуация обусловлена вовсе не общим равнодушием врачебного сообщества к вопросу — отнюдь; масштабные исследования в этой области идут десятилетиями, но, к сожалению, проблема этиологии и патогенеза пролапсов гениталий сложна и однозначного представления об их факторах риска, причинах и механизмах развития не сформировано до сих пор. Некоторые авторы подчёркивают существенную роль дисплазии соединительной ткани в возникновении опущений и выпадений тазовых органов у женщин репродуктивного возраста^{5,6}, поскольку малые формы (не складывающиеся в патологические синдромы) недифференцированной **дисплазии соединительной ткани** весьма распространены (до 80% в популяции)^{7,8}. Тем не менее у женщин в перименопаузальный период с малыми формами дисплазии соединительной ткани генитальный пролапс диагностируют довольно редко (всего 6,7%)⁹. Эти цифры позволяют предположить, что дисплазия соединительной ткани играет роль лишь предрасполагающего фактора, хотя и значимого, а вот травма тазового дна служит триггером в развитии пролапса.

После родов те или иные расстройства функций тазовых органов диагностируют в 85,5% наблюдений: нарушения мочеиспускания — у 70,1% родильниц, дефекации — у 36,5%, жалобы на диспареунию предъявляют 53,3%^{2,10}. Эти симптомы обычно связаны с травмой тазового дна в родах, и если не указывают на наличие пролапса (к примеру, сформировавшегося в исходе предыдущей травмы тазового дна), то служат одним из ключевых факторов риска опущения тазовых органов. Вероятно, существуют и другие, пока не названные предрасполагающие механизмы.

[Нарушения, возникающие при пролапсах гениталий, снижают качество жизни женщин в популяции настолько, что проблема становится медико-социальной.]

Оставленный без внимания такой патологический процесс прогрессирует в любом возрасте: даже безотносительно фертильности и родового травматизма внутрибрюшное давление и сила тяжести оказывают своё незаметное, но постоянное воздействие. Тяжёлые функционально-анатомические нарушения таких органов малого таза, как мочеиспускательный канал, мочевой пузырь и прямая кишка, снижают трудоспособность и качество жизни женщин настолько, что проблему пролапса гениталий следует с полным правом считать медико-социальной (см. инфографику на с. 120), особенно с учётом высочайшей распространённости этого патологического состояния.

Полевой опыт

Существует множество вагинальных оперативных методик, позволяющих корректировать состояние тазового дна. С завидной регулярностью возникают всё новые хирургические алгоритмы, использующие ауто- и аллотрансплантаты, новейшую аппаратуру и лапароскопическую технику. Консервативных способов ещё больше. Наряду с этим в профильной литературе постоянно появляются сообщения о рецидивах функциональной несостоятельности тазового дна после тех или иных хирургических вмешательств; не прекращаются дискуссии о том, насколько целесообразны те или иные способы



консервативного лечения. Мнения об использовании дополнительных материалов, например сетчатых имплантов, в лечении генитального пролапса, особенно у женщин репродуктивного возраста, также разноречивы⁹.

К сожалению, такое обилие вариантов лечебных подходов лишь подтверждает удручающий факт: лечение больных генитальным пролапсом до сих пор далеко от совершенства — дело в высокой частоте рецидивов и в том, что восстановление положения половых органов зачастую проводят неэффективно. Однако, по данным ряда авторов, частота рецидивов пролапса гениталий сильно варьирует в зависимости от применённой реконструктивно-пластической методики^{2–4}. Так, после кольпоперинеолеваторопластики (одна из самых удачных оперативных методик) рецидивы в среднем возникают всё же у 7,1% оперированных¹², а при использовании синтетических материалов — у 5,2–8,3%¹³. Ещё один, скорее деонтологический, аспект проблемы: пациенткам пожилого возраста нередко отказывают в оперативной коррекции пролапса в связи с отягощённостью соматического анамнеза и рекомендуют пожизненное ношение пессария. Действительно, чем старше пациентка, тем тяжелее она переносит оперативное лечение и тем выше риск обострений хронических экстрагенитальных заболеваний. Однако это не должно означать полного запрета на оперативные методы коррекции: просто

у женщин указанной группы оптимальны малотравматичные вмешательства, дающие наименьший процент рецидивов, и щадящие анестезиологические пособия (пери-, эпидуральная анестезия). В том числе в рамках вагинальной хирургии.

Ещё 50 лет назад по инициативе проф. Вячеслава Ивановича Ельцова-Стрелкова в ГКБ №64 была начата исследовательская работа по совершенствованию методик рекон-

[Главное условие эффективности оперативных вмешательств при пролапсах гениталий — восстановление анатомии и функций всего комплекса вовлечённых структур.]

струкции тазового дна. К сегодняшнему дню сотрудниками клиники уже накоплен значительный опыт реконструктивно-пластических операций, в том числе выполняемых влагалищным доступом, — за период с 2006 по 2011 год проведено **1371 вмешательство**. Интересно, что общее число вагинальных гистерэктомий в ходе работы возросло с 60 до 202 в год, что отражает мировую тенденцию и предпочтения пациенток,



© Садохвалов Артём / фотобанк Лорис

[Если, по сводным данным, число рецидивов пролапсов составляет 33–61,3%, то у пациенток, перенёвших хирургические вмешательства вагинальным доступом, рецидивов оказалось вдвое меньше — только 16,9%.]



© Reev Denis / фотобанк Лори

Кошелёк или пролапсы?

В 2011 году по США прокатилась череда громких судебных разбирательств в области фармацевтической и медицинской этики. В частности, компания Johnson&Johnson за этот период получила около 4000 судебных исков от пациенток, перенёвших коррекцию пролапса с применением сетчатых имплантов. Женщины и их сексуальные партнёры жаловались на дискомфорт, испытываемый во время полового акта, а также связывали вагинальные инфекции и возникновение эрозий во влагалище с нежелательными последствиями операции.

Главной претензией к этическому комитету компании было недостаточно полное информирование пациенток о рисках, связанных с установкой сетчатого импланта, а также недоучёт возможного вреда пациенткам. В частности, во время суда по иску Линды Гросс из Южной Дакоты представитель истицы призвал присяжных «...наказать гиганта за его поведение» суровым финансовым штрафом, дав понять компании, что «...подобное не должно повториться никогда, никогда больше»¹⁴. Значительно менее эмоциональные отчёты адвоката Johnson&Johnson о том, что этический комитет действовал законно и правильно, не убедили присяжных.

По итогам разбирательств и подсчёта окончательной суммы компенсационных выплат (около \$11 млн по каждому случаю)¹⁵ компания решила свернуть продажу сеток по всему миру, в том числе в России.

Очень жаль, учитывая действительно высокую эффективность коррекции пролапсов полимерными материалами.

имеющих возможность выбирать между различными модификациями хирургического лечения.

Главное условие эффективности таких операций — восстановление анатомии и функций всего комплекса структур, вовлечённых в патологический процесс: связочного аппарата, мышц тазового дна, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, кишечника. Чаще всего подобного рода хирургические вмешательства планируют именно по поводу пролапса гениталий, особенно у пожилых пациенток, — до 81,3% всех хирургических вмешательств у этого контингента больных.

При выборе оперативного вмешательства при пролапсах тазовых органов учитывают основные жалобы, сопутствующие гинекологические, экстрагенитальные заболевания, наличие у пациентки полового партнёра; при симптомах инконтиненции на предоперационном этапе следует обязательно провести комплексное уродинамическое обследование. Чтобы выбрать оптимальную хирургическую методику, с помощью УЗИ, а в некоторых клиниках даже с помощью двухмерного сканирования промежности с трёхмерной компьютерной реконструкцией определяют индивидуальные величины:

- заднего уретровезикального угла;
- угла наклона мочеиспускательного канала;
- степень гипермобильности уретровезикального сегмента;
- ширину проксимальной части мочеиспускательного канала;
- высоту стояния матки от **пограничной линии** (*linea terminalis pelvis* или *linea innominata*).

По статистике клиники, около 57% пациенток с пролапсами тазовых органов имеют соматически отягощённый анамнез. Преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы: каждая пятая (21,9%) перенесла инфаркт миокарда, каждая десятая — острое нарушение мозгового кровообращения. Ожирением страдают 71,3% женщин. Более чем у трети больных с полным выпадением матки диагностирован хронический пиелонефрит (39,1%). По классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) пациентки входят во II–III группы операционно-анестезиологического риска.

Быстрее и благоприятнее

Анализ **осложнений**, сопряжённых с вмешательствами, выполненными вагинальным доступом, показывает, что интраоперационная кровопотеря более 500 мл имела место у 4,8% прооперированных, ранение мочевого пузыря — у 2,4%. В послеоперационный период чаще всего наблюдали затруднение мочеиспускания (10,9%), разрешавшееся к 5-м суткам. Гематомы и абсцессы в области культи влагалища возникали одинаково часто — у 1% пациенток, причём чаще — молодого возраста. Не исключено, что инфекционные осложнения (абсцессы) были связаны с бактериальным вагинозом, обусловившим большую восприимчивость к условно-патогенным микроорганизмам. В среднем частота осложнений после операций вагинальным доступом была сопоставима с аналогичным показателем после лапаротомных вмешательств.

Один из ключевых показателей переносимости оперативного вмешательства — длительность **стационарного лечения**. Пациенткам, перенёсшим хирургические вмешательства вагинальным доступом, понадобилось значительно меньше времени на восстановление активности и удовлетворительного самочувствия, чем подвергшимся плановой лапаротомной гистерэктомии, — в среднем 8,7 койко-дня против 10,1. Эти данные подчёркивают не только медицинскую целесообразность оперативной методики в плане борьбы с осложнениями, вызванными госпитальной микрофлорой, но и экономические преимущества.

Отдалённые результаты вмешательства оценивали при осмотре пациенток и учёте жалоб через 3–5 лет после лечения; таким образом, эффективность клинического подхода удалось оценить у 183 женщин. Оказалось, **что полностью удовлетворены результатом операции более половины пациенток**; дальнейшее ухудшение качества жизни отметили 33,8% участниц, половина из них планируют повторную оперативную коррекцию. И это весьма достойные результаты, если учесть, что очень часто после гистерэктомий лапаротомным доступом частота рецидивов зашкаливает за 50%.

Многие пациентки (56,8%) сохранили сексуальную активность, треть (32,3%) не имели полового партнёра как до, так и после операции. Возобновили половую жизнь в результате операции 4,9% прооперированных, прекратили в связи с болезненностью — 6%.

И главный результат — если, по сводным данным, число рецидивов пролапсов составляет 33–61,3%^{2–4}, то у пациенток, перенёсших влагалищную гистерэктомию и пластические операции вагинальным доступом, рецидивов оказалось как минимум **вдвое меньше — только 16,9%** (см. инфографику на с. 120). Это весьма благоприятный клинический итог, наглядно демонстрирующий преимущества использованных высокотехнологичных методик и синтетических шовных материалов.

Оказалось, что чаще всего рецидивы пролапса происходят после пластики влагалища (передней и задней кольпорафии). В 3 раза реже (на втором месте по частоте) рецидивы регистрируют после надвлагалищной ампутации матки, дополненной пластической коррекцией половых путей. И если в первом случае затруднительно со всей очевидностью назвать факторы, приводящие к рецидивам (неудивительно, учитывая сложности этиологии и патогенеза этого состояния),

то во втором, вероятно, фактором риска выступают заболевания тазового дна, в связи с которыми этим пациенткам и показана дополнительная пластика. Кроме того, важными причинами рецидивов, несомненно, могут быть:

- неадекватный объём оперативного лечения вследствие недооценки состояния тазового дна и всех факторов риска, приведших к пролапсу;
- гипоестрогения, обусловленная как естественной, так и хирургической менопаузой;
- нарушение влагалищной микрофлоры;
- хроническое повышение внутрибрюшного давления;
- нарушение техники операции (например, формирование слишком широких латеральных каналов при срединной кольпорафии).

[Спустя 3–5 лет после оперативного вмешательства вагинальным доступом более половины пациенток независимо от возраста полностью удовлетворены самочувствием.]

Важно, что послеоперационное ведение пациентки также должно быть максимально адекватным и включать как **рациональную гормональную поддержку**, так и **нормализацию влагалищной микрофлоры**. Впрочем, о микрофлоре лучше позаботиться дважды: как до, так и после операции.



Конечно, выбор метода хирургического лечения — дело индивидуальное, и главными ориентирами для врача служат объективные критерии: степень пролапса гениталий, сопутствующие заболевания, возраст, социальная и жизненная активность пациентки, наличие симптомов нарушения функций прямой кишки или мочевого пузыря. Однако, владея известным ассортиментом оперативных методик, врачу следует представлять себе очевидные плюсы хирургии вагинальным доступом:

- максимально адекватное восстановление анатомии тазового дна;
- минимум (в современных реалиях) рецидивов;
- хороший косметический эффект;
- сокращение времени пребывания в стационаре, быстрое восстановление активности.

Вагинальная хирургия позволяет добиться хороших результатов, даже если оценивать отдалённые последствия: спустя 3–5 лет более половины пациенток независимо от возраста полностью удовлетворены своим самочувствием, а это — замечательный показатель, говорящий в том числе о мастерстве и неравнодушии врача. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.



управление риском: режим тотального контроля

Баллонная тампонада Жуковского* и новая акушерская практика



Авторы: Яков Григорьевич Жуковский, канд. мед. наук (Москва); Ирина Ивановна Кукарская, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, главный акушер-гинеколог Тюменской области (Тюмень)

В публикациях последних лет по проблеме послеродовых кровотечений (ПРК) настойчиво декларируются два тезиса. Первый — ПРК хорошо поддаётся адекватному лечению. Второй — более чем в 66% случаев ПРК можно выявить дефекты и несоответствия стандартам оказания помощи. И всё равно, несмотря на то что решение этой проблемы кажется не таким уж и сложным (адекватно лечить в соответствии со стандартами), по данным Росстата, в России за 15 лет (1995–2010 годы) от послеродовых кровотечений, в том числе по причине отслойки или предлежания плаценты, умерли 329 женщин — получается, что на счету кровотечений больше, чем каждая десятая (14,4%) материнская смерть.

Неудивительно, что, когда среди акушеров речь заходит о превратностях судьбы и самых страшных случаях в их трудовой биографии, послеродовое кровотечение вспоминают всегда.

Проблему послеродового кровотечения практикующие врачи нередко представляют себе своеобразным патофизиологическим айсбергом, ликвидация которого возможна только радикальным путём, например с помощью гистерэктомии. Однако уже больше двух десятилетий назад (с 1983 года) в родах стали применять

органосохраняющий метод баллонной тампонады матки¹ — консервативный и при этом успешный. Подтверждением тому служит систематический обзор 2012 года, охватывающий 13 многоцентровых исследований и 99 публикаций таких авторитетных источников, как Medline, Cochrane Reference Libraries и др. По оценке авторов обзора, эф-

* Комментарий SP. Решение о выдаче патента на изобретение от 30.05.2013 года.

фективность баллонной тампонады в консервативном лечении послеродового кровотечения составила 97%².

Ни дня без контраверсии

При всей простоте и достоверной эффективности методика до сих пор вызывает жаркие споры. Некоторые специалисты отрицают целесообразность применения УБТ; при этом основным тезисом неприятия становится мысль о том, что баллон «не поможет» при полиорганной недостаточности и нарушениях в системе гемостаза. Действительно, внутриматочный баллон в первую очередь работает как **механическое** средство остановки кровотечения, пусть не всегда окончательной, однако дающей бесценный выигрыш во времени. Нужно ли человеку с гемофилией и повреждением бедренной артерии накладывать кровоостанавливающий жгут? С точки зрения противников УБТ это излишне, поскольку от гемофилии это больного не спасёт. Причём большого преувеличения при сравнении именно с бедренной артерией нет, ведь скорость кровотока в системе «матка—плацента» весьма значительна — около 1000 мл в минуту — и сопоставима с жизненно важными органами (мозг, сердце, почки)³. Отсутствие адекватной помощи при ПРК в течение 1–2 ч может привести к тяжёлому геморрагическому шоку.

Следует отметить, что мировое акушерство чётко определилось со структурой этиологических факторов ПРК: атония матки — причина 75–90% первичных нарушений этой группы, травмы родового канала — до 20% и лишь 3% — врождённые и приобретённые нарушения системы гемостаза⁴.

Тайна третьего периода

Физиологическое течение послеродового периода родов, признаваемого большинством экспертов «самым опасным моментом беременности», поражает воображение физиологов: мощная система маточно-плацентарного кровообра-

щения, на протяжении многих месяцев полностью обеспечивавшая благополучие плода, в **читанные минуты** прекращает своё существование с крайне незначительными потерями. По сути, 250–300 мл физиологической интранатальной кровопотери представляют собой кровь, оставшуюся в межворсинчатом пространстве после отделения плаценты.

Возникающее несоответствие между сократившейся плацентарной площадкой и относительно ригидной плацентой приводит к отделению последней от стенки матки с разрывом существующих сосудистых и стромальных связей. Просвет маточных спиральных артерий сразу же смыкается за счёт контракции густой сети **окружающих** эти сосуды мышечных волокон; кровоток в сосудах полностью

[Атония матки блокирует самый главный механизм остановки кровотечения из плацентарной площадки — механическое перекрытие спиральных артерий.]

Доказано, что ведущая роль в ограничении кровопотери при ликвидации системы маточно-плацентарного кровотока принадлежит мышечному сокращению: сразу после рождения плода схватки становятся мощнее и длительнее.

прекращается. Зарубежные авторы называли эти мышечные элементы плацентарного ложа весьма красноречиво — living ligatures («живые швы»)^{5–9}.

Крайне важно ещё раз подчеркнуть, что у сосудов, открывающихся на дне

Эластичный подход

За десятилетия существования методики тампонирующие элементы претерпели ряд эволюционных изменений, причём поначалу для этой цели использовали презерватив и урологические катетеры, позднее был разработан специальный акушерский баллон Бакри. Сравнительно недавно, в 2007 году, нами были разработаны баллонный катетер и методика так называемой **управляемой баллонной тампонады** (УБТ). Нововведение принципиально изменило современный подход к лечению и профилактике послеродовых кровотечений как при естественных родах, так и при кесаревом сечении.

Дело в том, что методика УБТ базируется на принципе «открытого контура» и законе сообщающихся сосудов. Возможность перемещения жидкости позволяет эластичному баллону, помещённому в матку, самостоятельно реагировать на возникающие изменения тонуса матки (увеличивать свой объём при расслаблении и уменьшать — при сокращении органа). Эта особенность позволяет решить обе конструктивные задачи в условиях, меняющихся на разных этапах остановки маточного кровотечения:

- задача №1 — **постоянный контакт** наружной поверхности баллона со стенкой полости матки с гемостатической целью;
- задача №2 — достаточная и постоянная **сила нажима** наружной поверхности баллона на стенку матки.

Баллон в ответ на восстановление сократительной активности матки спонтанно и адекватно уменьшается в размере, не препятствуя разворачивающемуся процессу выхода матки из состояния атонии, что очень важно, поскольку любое инородное тело в полости органа, не обладающее ресурсом изменения своих габаритов, может стать препятствием не только для сокращения матки, но и собственно для остановки кровотечения. Так удалось решить главную, «антифизиологическую» проблему в идеологии тампонады послеродовой матки — все баллоны предыдущих конструкций, в том числе баллон Бакри, «перекрывались наглухо», что препятствовало сокращениям матки, выходящей из атонии.

плацентарной площадки после отделения последа и служащих источником послеродового кровотечения, нет никаких собственных механизмов ограничения величины просвета; облитерация их возможна только благодаря наружной компрессии мышечными элементами матки. Только после полной компрессии мышечными волокнами спиральных сосудов и прекращения в них кровотока возникают условия для формирования кровяных сгустков и тромбов, надёжно закупоривающих просвет.

[Баллонная тампонада за счёт остановки кровотечения даёт возможность клеткам миометрия накопить АТФ — так преодолевается атония.]

Существуют данные о том, что определённый вклад в обеспечение гемостаза (при условии хорошего мышечного сокращения) вносит также плотное прилегание к плацентарной площадке противоположной стенки полости матки. Именно этот природный механизм копирует стенка расправленного в матке силиконового баллона при УБТ. Как ни удивительно, весь каскад компенсации тонуса матки и тромбообразования в компрессированных спиральных артериях плацентарной площадки завершается в течение 1 ч.

КС + УБТ: ближе к физиологии

Существующие методы профилактики кровотечения и инфекционных осложнений после оперативного родоразрешения в большинстве случаев сводятся к парентеральному введению утеротонических препаратов и антибиотиков. Попытка решить проблему лекарственными средствами, безусловно, обеспечивает некоторый эффект, однако даже при использовании самых современных медикаментов частота кровотечений составляет 9—11%, а эндометритов — более 27%. Хотя в наши дни кесарево сечение представляет собой довольно безопасное вмешательство, тем не менее операция относится к большой абдоминальной хирургии и потому ей всё равно присущи трудно предотвратимые риски.

- Анатомо-технические особенности кесарева сечения не позволяют врачу соблюсти фундаментальные **хирургические правила ведения раны** — недопущение «мёртвого пространства», удаление нежизнеспособных некротических тканей, обеспечение тщательного гемостаза в ране и др. Для ушитого операционного разреза условно «мёртвым» пространством оказывается полость матки.

- После кесарева сечения в полости матки нередко скапливаются нежизнеспособные ткани (кровяные сгустки), через 2—3 дня становящиеся материальным субстратом для развития **воспалительного процесса**. Каждый хирург осознаёт, что, начав ушивание матки, в течение дальнейшей операции влиять на формирование содержимого полости повреждённого органа он уже не сможет.

- До завершения кесарева сечения у оперирующего врача также нет информации о возможном возникновении **кровоотечения**: пациентка находится на операционном столе со сведёнными ногами, обложена стерильным бельём, а влагалище и полость расслабленной послеродовой матки могут содержать значительный объём крови. Таким образом, маточное кровотечение при кесаревом сечении следует квалифицировать как **внутреннее**, это позволит лучше осознать ассоциированные с этим осложнением витальные риски.

- Эксперты ВОЗ среди наиболее типичных причин материнской смертности от кровотечения выделяют ещё одну — **дефекты наблюдения в послеоперационный период**. ПРК может начаться уже **после** удачно выполненного оперативного родоразрешения, когда женщина переведена в палату и всё ещё находится под действием наркотических и анальгетических средств.

Согласно мнению экспертов, значительную часть перечисленных трудностей кесарева сечения можно комплексно решить интраоперационным применением УБТ*.

Обмен опытом: Тюмень

Неудивительно, что УБТ постепенно завоёвывает признание врачей по всей стране, чему способствует накопление практических данных. Обсуждения практического опыта из разных уголков РФ часто вскрывают очень интересные наблюдения.

Весьма показательным стал опыт сотрудников Областного перинатального центра (Тюмень), где под руководством докт. мед. наук И.И. Кукарской в мае—июле 2011 года выполнено проспективное когортное исследование эффективности УБТ для **профилактики** послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения¹⁰. Всего в работе приняла участие 51 пациентка, и основную группу составили 25 родильниц, которым во время операции кесарева сечения после удаления плаценты и до ушивания раны на матке через гистеротомический разрез **превентивно** выполнили УБТ. После окончания операции наполненный изотоническим раствором натрия (38—39 °С) баллон оставляли в полости матки на 1,5—2 ч.

Показаниями для превентивного применения УБТ при абдоминальном родоразрешении послужили:

- отягощённый геморрагический анамнез;
- преэклампсия;
- HELLP-синдром;
- предлежание плаценты;
- расположение плаценты в области рубца;
- вращение плаценты;
- антенатальное кровотечение;
- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- многоводие;
- более трёх родов в анамнезе;
- два рубца на матке и более;
- ожирение;
- затяжные роды.

* Методика применения УБТ при кесаревом сечении приведена в статье «0 парадигме безопасности для врача и пациентки» [StatusPraesens №1[7] 05/2012. С. 32—37].

Вторую группу составили пациентки, удовлетворяющие тем же условиям, но без превентивной установки баллонного катетера в полость матки.

Группы были сопоставимы по основным критериям: возрасту, месту жительства, паритету родов. Кроме того, пациентки обеих групп также имели факторы риска ПРК:

- медицинский аборт в анамнезе (34,6 и 40%);
- неразвивающаяся беременность (32 и 34,6%);
- предшествующее данной беременности кесарево сечение (24 и 26,9%);
- неудачный опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) до наступления настоящей беременности (7,6 и 8%).

Каждая четвертая женщина страдала ожирением и вегетососудистой дистонией; в половине случаев была диагностирована анемия беременных. Дородовое излитие околоплодных вод отметили у каждой третьей пациентки; при этом в некоторых случаях (8%) безводный период был длительным. В обеих группах присутствовало по одной женщине с двойней. Сроки родов у всех пациенток были одинаковыми и соответствовали 36–38 нед гестации. Следует отметить, что состояние плода и его положение не повлияли на исход родов: все дети родились живыми, имели массу при рождении в среднем 3000 г.

Гипотония матки возникла в обеих группах — по две женщины (8 и 7,6% соответственно); у пациенток группы контроля осложнение привело к кровопотере более 1,5 л, что потребовало экстренного применения УБТ на 1,5–2 ч. А вот в основной группе (на фоне применения УБТ) послеродовых кровотечений, даже несмотря на два случая маточной гипотонии, не возникло.

Также во второй группе у трёх пациенток (11,5%) диагностирована кровопотеря до 1,5 л, купированная в одном случае медикаментозными препаратами, ещё двум женщинам проведён поэтапный хирургический гемостаз. Гемотрансфузии выполнены четырём роженицам (15,3%) из второй группы.

Продолжительность реанимационного этапа лечения была достоверно короче в первой группе (1 сут) по сравнению со второй (2,4 сут; $p < 0,05$). Число койко-дней для женщин второй группы соста-



© Игорь Солов / Фотобанк Лори

[Превентивная УБТ при кесаревом сечении в группах риска уменьшала объём кровопотери, срок пребывания в отделении реанимации, длительность антибиотикотерапии, а также ускоряла выписку из стационара.]

вило почти 5 сут, что также достоверно больше, чем в первой — в среднем 4 сут ($p < 0,05$). Различия во многом обусловлены развитием синдрома системной воспалительной реакции после кровопотери. Именно об этом свидетельствовали лейкоцитоз, более выраженный в группе контроля ($10,5 \times 10^9/\text{л}$ и $14,4 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), и достоверно более высокая концентрация фибриногена в той же выборке (4,85 и 5,70 г/л) при схожих значениях уровня гемоглобина и международного нормализованного отношения (МНО). Сравнение длительности антибактериальной терапии у нуждавшихся в ней пациенток показало, что во второй группе она была достоверно больше — 4 против 3 сут.

Известно, что время начала мероприятий по остановке кровотечения в акушерстве оказывает значительное влияние на исход лечения: если начинать поэтапные вмешательства при кровопотере

более 500 мл, то число массивных кровотечений достоверно уменьшается, что значительно снижает риск критических состояний, требующих реанимационных вмешательств и хирургической остановки кровотечения¹¹. Трудно возразить против того, что своевременная профилактика акушерских кровотечений в группе повышенного риска методом УБТ выглядит более обоснованной, чем самая ранняя остановка **начавшегося** кровотечения при уже развившейся гипотонии матки и нарушении тромбообразования.

«Старший брат»

В зарубежной медицинской практике широко используют внутриматочный баллонный катетер Бакри (представляющий собой «закрытый» контур в отличие от российской модификации) как

самостоятельно, так и в сочетании с другими консервативными методами гемостаза. Эффективность применения — 79%, по оценке учёных из Гонконга (обзор за 2011–2012 годы), исследовавших 19 операций кесарева сечения методом анализа литературных данных¹².

Клинический пример №1. Целью исследования была оценка эффективности баллона Бакри для профилактики и лечения послеродовых кровотечений. Методику применили в общей сложности у 16 женщин с двумя разными целями: установка баллона после кесарева сечения с профилактической целью у шести женщин и для лечения гипотонического кровотечения после самопроизвольных родов у 10 пациенток. Баллон Бакри оставляли в полости матки в течение 24 ч. Объём жидкости, потребовавшейся для раздувания баллона, составил в среднем 345 мл (диапазон 250–455)¹³. Авторы отмечают эффективность использования внутриматочного баллона, при этом особо подчёркивая, что в одном из случаев методика баллонной тампонады была успешно применена на фоне подтверждённого **предлежания плаценты**.

[Описаны случаи комплексного лечения *placenta praevia/accreta* с применением баллонной тампонады и компрессионного шва по Б-Линчу.]

В наши дни акушерам-гинекологам всё чаще приходится сталкиваться с относительно новой, зачастую ятрогенной и весьма опасной ситуацией, чаще всего возникающей после операции кесарева сечения у женщин со значительным анамнезом внутриматочных вмешательств — *placenta praevia/accreta*. Неподготовленная попытка отделения плаценты в этом случае нередко сопровождается катастрофической кровопотерей. Ещё сравнительно недавно студенты медицинских факультетов вузов знали наизусть: единственный метод спасения женщины при врастании плаценты — экстирпация матки. Однако в XXI веке были разработаны варианты органосберегающего выхода из этой критической ситуации. Одним из них можно считать сочетанное применение компрессионных швов на матку и внутриматочного баллона сразу после отделения и выделения *placenta praevia/accreta*. Таким образом кровоточащую стенку матки в области патологической плацентарной площадки сдавливают с двух сторон: снаружи швами по Б-Линчу, а изнутри — стенкой заполненного баллона¹⁴.

Клинический пример №2. В один из госпиталей Италии поступила 33-летняя беременная с указанием на кровавистые выделения из половых путей и жалобами на боли внизу живота. Ванамнезе две беременности, одна из которых 5 лет назад закончилась кесаревым сечением по поводу предлежания плаценты. В 27 нед настоящей беременности диагностированы предлежание и приращение плаценты. При поступлении в стационар беременной провели МРТ, УЗИ малого таза, подтверждающие срок беременности 35 нед и диагноз *placenta praevia/accreta*; биометрические показатели плода и околоплодные воды в норме; прорастания плаценты в мочевой пузырь не об-

наружено. Родоразрешение женщины проведено в плановом порядке.

В день операции была осуществлена превентивная катеризация нисходящей части аорты через плечевую артерию. После вскрытия передней брюшной стенки было обнаружено несколько крупных сосудов на уровне нижнего сегмента матки, под брюшиной и в области мочевого пузыря. После смещения мочевого пузыря матка была вскрыта поперечным разрезом над нижним сегментом во избежание травматизации плацентарной площадки. Родился здоровый новорождённый весом 2380 г. Для сокращения кровопотери на маточные артерии наложены сосудистые зажимы. Самостоятельного отделения плаценты не произошло — проведены ручное отделение плаценты и выделение последа. На плацентарную площадку наложены пять гемостатических швов с использованием викрила 1,0 по следующей схеме: внутриматочный гемостатический шов на область кровотечения из плацентарной площадки, швами квадратной формы размером примерно 2 см прошивали эндометрий и миометрий, не затрагивая серозную оболочку матки. Остановка кровотечения происходила после затягивания швов. Затем поэтапно: наложение на матку компрессионного шва по Б-Линчу (викрил 2,0); введение баллона Бакри в полость матки и его заполнение 100 мл изотонического раствора хлорида натрия; ушивание передней брюшной стенки. Общая кровопотеря составила 1500 мл. Параметры гемограммы (гематокрит 25,7%, гемоглобин 59 г/л) послужили показанием для переливания свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы объёмом 1400 и 1050 мл соответственно. Пациентка провела в реанимации 1 сут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Родильница выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

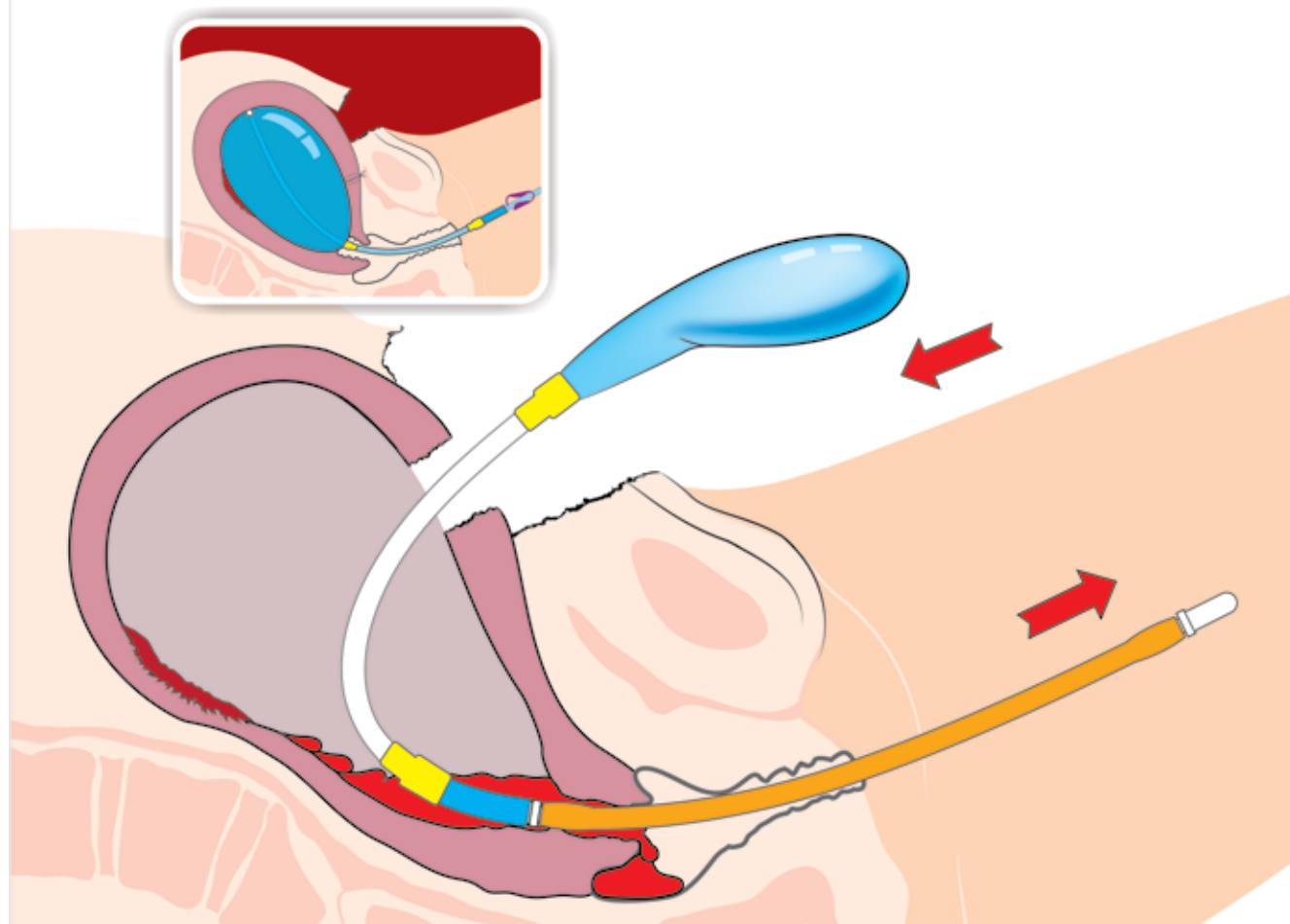


Комментарий SP. Внедрение УБТ в практику не всегда происходит безукоризненно гладко, впрочем, то же можно сказать о многих других новаторских разработках. Однако и здесь есть сдвиги. Поворотным моментом можно считать событие июня 2013 года, когда впервые в Москве прошёл XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине. Одна из крупнейших медицинских биеннале собрала в российской столице более 2 тыс. делегатов из десятков стран мира. О том, насколько значимым это событие было для отечественной медицины, говорит тот факт, что мероприятие почтили своим присутствием президент России Владимир Путин и министр здравоохранения России Вероника Скворцова.

Организационный комитет конгресса счёл тему УБТ достойной самого пристального внимания, именно поэтому симпозиум, посвящённый этой методике, был включён в научную программу конгресса, а главный акушер-гинеколог Тюменской области, главный врач Областного перинатального центра (Тюмень), засл. врач РФ, докт. мед. наук Ирина Ивановна Кукарская сообщила об итогах применения УБТ для профилактики таких грозных осложнений кесарева сечения, как гипотоническое кровотечение, от лица нашей страны. **SP**

БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА ЖУКОВСКОГО при КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

...НИ КРОВОТЕЧЕНИЯ, НИ ЭНДОМЕТРИТА!



Раскроил матку – возместить ущерб!

Производитель
ООО «ГинаМед» г.Москва

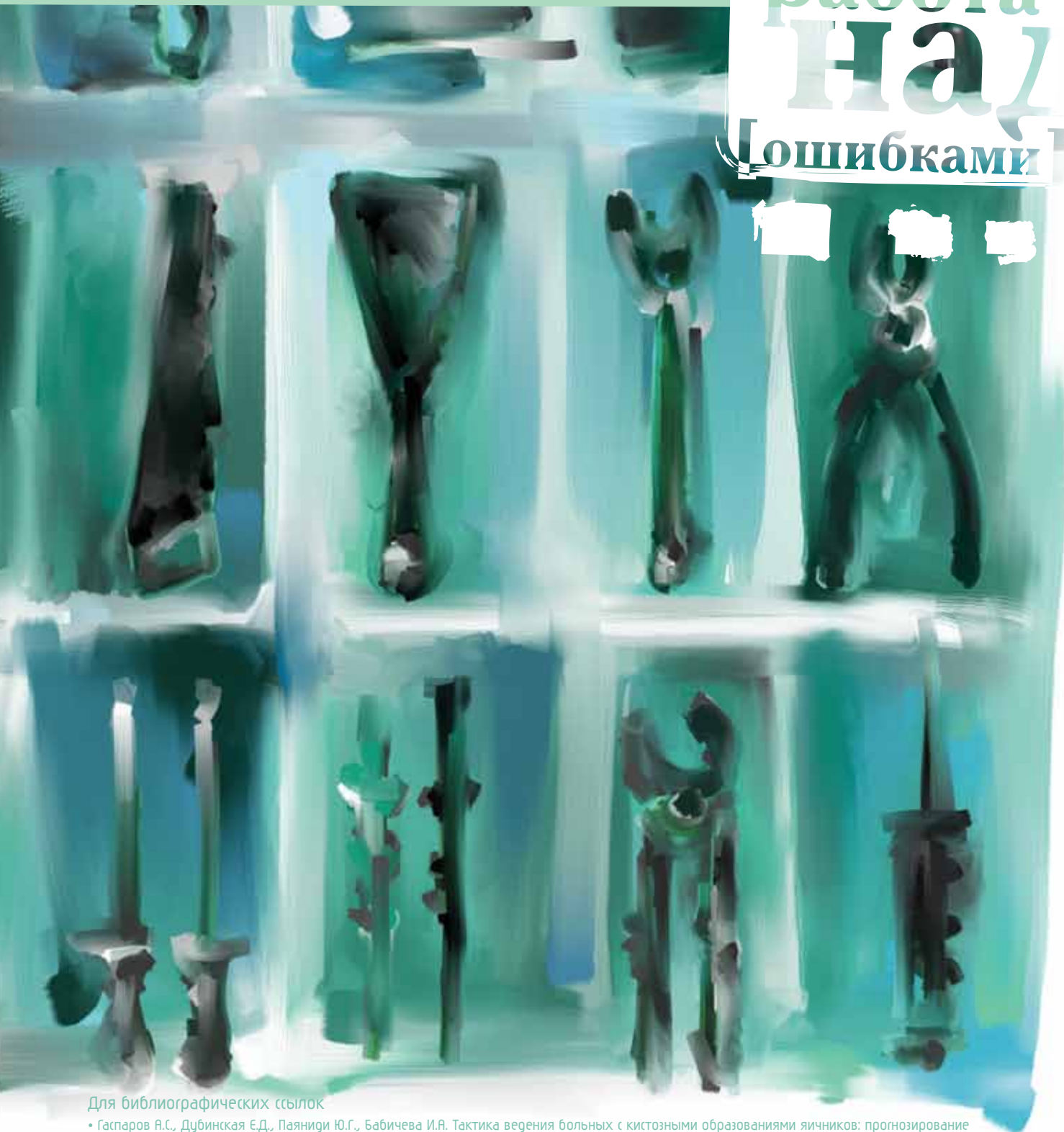
Дистрибьютор
ЗАО «Пенткрофт Фарма»
тел: +7 (495) 788-77-46
e-mail: pentcroft@mail.ru

www.tamponada.ru

Баллонная тампонада в Приказах МЗ РФ: № 572н от 01.11.12, №597н, № 598н, №600н от 07.11.12

реклама

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

- Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Паяниги Ю.Г., Бабицева И.А. Тактика ведения больных с кистозными образованиями яичников: прогнозирование (версии и контраверсии) // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 35—39.
- Тотчиев Г.Ф., Сильвестрова Г.А., Рябинкина Т.С. Антисептики в профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 40—44.

не место для импровизаций

Тактика ведения больных с кистозными образованиями яичников:
прогнозирование (версии и контраверсии)



Авторы: Александр Сергеевич Гаспаров, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН; Екатерина Дмитриевна Дубинская, докт. мед. наук, доц. той же кафедры; Юлия Геннадьевна Паяниди, докт. мед. наук, проф. Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН; Ирина Александровна Бабичева, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Примерно у каждой десятой пациентки гинекологического кабинета обследование выявляет различные кистозные образования яичников. И перед врачом сразу возникает непростой вопрос: как вести такую женщину дальше? Ведь при доброкачественном процессе ей дорога в общегинекологический стационар, а в случае злокачественного — на хирургический стол к онкологам. Но как определить заранее, до операции, доброкачественный или злокачественный характер образования? Ведь при одном и том же клиническом состоянии врачебная тактика может резко различаться и зависит от того, «в чьи руки» попадёт пациентка. С одной стороны, чрезмерно щадящий подход гинекологов способен привести к запущенным стадиям рака и трагической статистике: 70% диагнозов «рак яичников» ставят уже в распространённой стадии, когда настолько поздно, что 5-летняя выживаемость пациенток не превышает 30%¹. С другой стороны, избыточный радикализм онкологов снижает овариальный резерв и грозит репродуктивным планам женщины. И тем не менее выход есть: уже существующая система балльного прогнозирования риска малигнизации. О ней и пойдёт речь в статье.

По статистике, рак яичников занимает седьмое место в ряду злокачественных опухолей всех локализаций у женщин¹. Много это или мало? Конечно, много, ведь только в России каждый год выявляют более 11,7 тыс. новых случаев рака яичников; за последние 10 лет заболеваемость увеличилась на 8,5% и продолжает расти — акушеры-гинекологи очень часто имеют дело с такими больными. Выявить грозное заболевание на ранних стадиях совсем не просто, поскольку специальных диагностических тестов, к сожалению, до сих пор не существует, а клиническое

течение в этот период малосимптомно. И мрачный результат налицо: у большинства пациенток болезнь диагностируют только в поздних стадиях, когда в патологический процесс уже вовлечены брюшина за пределами малого таза, органы брюшной полости, появились асцитическая жидкость, плеврит².

В нашей стране «профильность» пациенток с жидкостными образованиями яичников, как правило, определяет гинеколог, а не онколог, и именно ему чаще всего приходится ещё на дооперационном этапе, не имея результатов гистологического исследования, максимально

[У 70% пациенток рак яичников диагностируют уже в распространённой стадии, когда настолько поздно, что 5-летняя выживаемость не превышает 30%.]

достоверно оценивать вероятность злокачественного процесса. В зависимости от решений гинеколога (часто судьбоносных для женщин!) будут различаться оперативный доступ и объём хирургического вмешательства, и даже сама его необходимость может оказаться под вопросом (например, при функциональных кистах яичников).

Острые углы врачебной тактики

Ещё на этапе дооперационного обследования врачебная тактика значительно различается в зависимости от того, какой диагноз предполагает лечащий врач. Например, для исключения метастазов возможного рака пациенткам традиционно назначают гастроскопию и колоноскопию³ — инвазивные исследования, всё чаще проводимые в условиях седации и анестезии. Тем не менее ряд зарубежных авторов выступают против выполнения этих процедур без достаточных оснований. Так, в руководстве Американской коллегии акушеров-гинекологов* о ведении пациенток с образованиями яичников нет прямых указаний на использование этих диагностических методик⁴. Однако что же такое «достаточные основания», по которым оправданы гастро- и колоноскопия? Это врачебное заключение о высокой вероятности злокачественного процесса — ещё до операции.

Контраверсионны также рекомендации Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в которых сказано, что при планировании в будущем беременности у женщины с эндометриоидной кистой диаметром до 4 см лучше обойтись без операции, чтобы сохранить овариальный резерв⁵. Конечно, овариальный резерв у подростков и женщин репродуктивного возраста следует беречь как достояние — и ряд гинекологов, выступающих с позиций его

[Частота диагностических ошибок при клиническом использовании индекса малигнизации всего лишь 0,7%.]

Факты для обдумывания

- Около 70% больных злокачественными опухолями яичников первой стадии и 40% со второй стадией заболевания поступают именно в гинекологические стационары общего профиля.
- Как правило, точная диагностика и лечение ранних стадий рака яичников без консультации онколога неадекватны⁶.
- В непрофильном гинекологическом стационаре частота выявленного рака яичников составляет 1–3%, в онкологических стационарах приближается к 95–100%.
- Различные кистозные образования яичников выявляют у 7,8% пациенток репродуктивного возраста и у 2,5–18% больных в постменопаузе⁷.
- Более 90% кистозных образований яичников диагностируют у пациенток в пременопаузе¹.

сохранения, считают, что таких больных следует вести консервативно, а беременность у них планировать с помощью вспомогательных репродуктивных технологий⁸. Тем не менее такая рекомендация сомнительна для практического использования, поскольку отличить эндометриоидное образование от злокачественного можно лишь с помощью гистологического исследования, то есть после операции. А если предоставить слово онкологам, они, не без причин рассматривая любое образование яичников как потенциально злокачественное, предложат вовсе не консервативную тактику, а широкий спектр предоперационного обследования, радикальный объём хирургического вмешательства и гистологическую верификацию диагноза.

Получается, чтобы найти оптимальную тактику ведения конкретной пациентки, необходимо с самого начала отдать предпочтение чему-то одному — тактике гинекологов или онкологов. И критерии, помогающие в выборе, уже предложены.

Диагностическая математика

В зарубежной литературе существуют статьи об использовании в дооперационной диагностике **индекса малигнизации (ИМ)** — прогностического маркера, помогающего предварительно оценить вероятность озлокачествления образования в яичниках^{9–11}. Однако, судя по отечественным публикациям, в широкой практике российских специалистов этот параметр, к сожалению, не применяют. Таким образом, мы лишены единого протокола обследования и лечения больных с кистозными образованиями яичников, и, конечно, такое положение дел нужно исправлять. Сотрудники кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН провели исследование на клинической базе поликлинического отделения ГКБ №79 (Москва), чтобы взвесить прогностическую ценность ИМ кистозных образований яичников в российских реалиях.

За 2 года (2010–2012) в научную работу были включены 335 женщин с диагностированными образованиями яичников — значительная выборка, придающая результатам исследования достаточную достоверность. Все пациентки прошли общеклиническое обследование, эхографию и доплерографию с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков и оценку уровней онкомаркеров: углеводных антигенов СА-125, СА-19-9 и раково-эмбрионального антигена (РЭА) по стандартной методике**.

ИМ рассчитывали в баллах по формуле¹⁰: $A \times B \times C$, где множителю А соответствует УЗ-характеристика (в баллах), В — состояние менструальной функции (пременопауза/постменопауза; каждому состоянию также присваивалась балльная оценка), С — абсолютные показатели маркера СА-125 (МЕ/мл).

ИМ, использованный в данной работе, — это «вторая редакция» показателя, и, согласно литературным источникам, его

* Guideline Summary NGC-6539.

** SP: Измерять уровень СА-19-9 и 125 положено согласно приказу №572н при диагностике новообразований и эндометриоидных поражений женской репродуктивной системы. Содержание РЭА анализируют при дифференциальной диагностике опухолей яичников.

чувствительность составляет 80%, специфичность — 78,2%, предсказательная ценность положительного результата — 71,6%, отрицательного — 85,1%¹⁰. Расчёты показывают, что он более информативен, чем «первая редакция» критерия, предложенная ранее^{9,11}.

В проведённой научной работе ИМ оценивали не только у пациенток в пре- и постменопаузе, но также у женщин репродуктивного возраста. Для них исследователи вели расчёты по образцу пациенток, находящихся в пременопаузе.

При УЗИ обращали пристальное внимание на наличие многокамерности, солидного компонента, билатеральных новообразований яичников, асцита или метастазов на брюшине. Если ни одного из перечисленных признаков не было отмечено, то компоненту «УЗ-характеристики» присваивали 0 баллов, при наличии одного из признаков — 1 балл, двух и более — 4 балла. Состояние менструальной функции учитывали в формуле следующим образом: 1 балл — пациенткам в пременопаузе, 4 балла — в постменопаузе.

Точный прогноз

По результатам дооперационного обследования и полученному ИМ участницы исследования были разделены на две группы. В **первую группу** входили 283 (84,5%) пациентки с показателем менее 200. Их средний возраст составлял 37 лет (19–70 лет), преобладали женщины репродуктивного возраста (74,2%, 210 пациенток), у большинства из которых (67,6%) вторым показанием для хирургического вмешательства выступало бесплодие, показатели СА-125 — в пределах от 5,7 до 120,6 ЕД/мл. Женщины этой группы были прооперированы в условиях гинекологического отделения ГKB №79. Хирургический доступ выбирали, исходя из результатов дооперационного обследования, возраста женщины, размера образования и наличия соматических заболеваний: 279 пациенток — лапароскопический доступ, четыре — лапаротомический. Независимо от объёма оперативных вмешательств, выполненных лапароскопическим доступом, удаление придатков или кист яичников проводили согласно правилам абластики (в специальном контейнере), за исключе-

Принцип скринингового расчёта ИМ ($A \times B \times C$)¹⁰

Множитель А (1 или 4)	
Пременопауза и репродуктивный возраст	1 балл
Постменопауза	4 балла
Множитель В (0, 1 или 4)	
Ультразвуковые особенности:	Нет особенностей — 0 баллов
• многокамерность;	Один признак — 1 балл
• солидный компонент;	Более одного признака — 4 балла
• двусторонние образования;	
• асцит;	
• метастазы	
Множитель С	
Содержание СА-125 в сыворотке крови	Абсолютное значение (ЕД/мл)



© Alexander Titonovs / фотоБанк Лори

Пример 1

Пациентка А., 53 года, в постменопаузе. Выявлено многокамерное кистозное образование яичника с солидным компонентом, показатель СА-125 составляет 30 ЕД/мл. Считаем ИМ:
4 балла (солидный компонент в многокамерном образовании) × 4 балла (постменопауза) × 30 (СА-125, ЕД/мл) = 480.

Пример 2

Пациентка М., 27 лет, с двусторонними однокамерными образованиями в яичниках и показателем СА-125 170 ЕД/мл:
1 балл (двусторонние образования) × 1 балл (репродуктивный возраст) × 170 (СА-125, ЕД/мл) = 170.
При показателе ИМ менее 200 образование яичника расценивалось как потенциально доброкачественное*.

* Для сравнения прогнозов с результатами, полученными после оперативного вмешательства, были использованы статистические компьютерные программы (SPSS, версия 10.0.7 и Statistica, версия 6.0). С целью подтверждения нормального распределения полученных результатов применяли тест Колмогорова–Смирнова. Для оценки значимости расхождения частот — критерий Пирсона (χ^2). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

нием случаев вскрытия капсул кист при цистэктомии (наиболее часто приходилось осуществлять при вылущивании эндометриоидных кист яичников). Образования яичников имели 2–9 см в диаметре.

Во **вторую группу** вошли 52 пациентки (15,5%), ИМ у которых превышал 200. Они прошли консультацию онкогинеколога и получили лечение в онкологических стационарах.

Структура кистозных образований яичников у женщин разных групп различалась по гистологическим заключениям. Так, у пациенток с **ИМ менее 200** были обнаружены:

- эндометриоидные кисты — 37 (48,4%);
- серозные цистаденомы — 73 (25,8%);
- зрелые тератомы — 45 (15,9%);
- параовариальные кисты — 22 (7,8%);
- **аденокарциномы — два заключения (0,7%);**
- после лапаротомического вмешательства (1,4%): псевдо-муцинозные и серозные цистаденомы (по два заключения).

[Если индекс малигнизации больше 200, то женщину, несомненно, следует направить к онкологу.]

У одной из двух женщин этой группы, у которых было обнаружено злокачественное новообразование, вторым показанием к операции выступало бесплодие, и интраоперационной находкой стали небольшие (до 0,5 см) папиллярные разрастания на яичниках. У второй пациентки рак яичника предварительно расценивали как эндометриоидную кисту. В первой группе цистэктомии выполнили 203 женщинам (71,7%), аднексэктомию — 51 (18%), пангистерэктомию — 29 (10,3%).

И теперь главное: в группе пациенток с ИМ больше 200 доброкачественные образования были выявлены **лишь у каждой четвёртой (25%)**, у всех остальных диагностированы пограничные или злокачественные опухоли.

Как по нотам

Согласно полученным данным, лишь у 0,7% женщин онкологический процесс не был заподозрен на основании ИМ. В соответствии с зарубежными литературными источниками в мире этот показатель довольно широко используют с целью выбора врачебной тактики. Например, в международном клиническом руководстве британского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) по ведению больных с раком яичника расчёт индекса злокачественности считают **обязательным**. Причём эксперты NICE рекомендуют в качестве критического уровня ИМ, когда пациентка должна быть дополнительно обследована у онколога, не 200, а даже выше — 250.

Предоперационную дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований яичников в мире проводят по нескольким системам, анализируя различные маркеры: СА-125, человеческий эпидидимальный белок 4 (HE₄), математический алгоритм оценки риска рака

яичников (Risk Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA) и расчёт ИМ¹. Чувствительность и специфичность этих методов во многом совпадают, однако наиболее клинически обоснованный из них — именно оценка ИМ, поскольку этот показатель несложно рассчитать и при этом он ещё и учитывает комплекс наиболее важных данных: результаты УЗИ, состояние менструальной функции и лабораторное исследование уровня онкомаркера СА-125. В зависимости от выборки участниц и гистологического разнообразия новообразований яичников в разных исследованиях чувствительность и специфичность этого метода различаются, составляя от 66,7 и 87,9% соответственно до 85,4 и 96,9%¹.

Таким образом, если ИМ у пациентки с кистозным образованием яичников менее 200, то с вероятностью 99,3% у неё доброкачественный патологический процесс. В случае когда ИМ больше 200, существует вероятность 75%, что последующее гистологическое исследование подтвердит злокачественную или пограничную опухоль, — такую женщину, несомненно, следует направить на обследование и лечение в учреждение онкологического, а не гинекологического профиля.

Если же, несмотря на «хороший» ИМ, операцию проводят лапароскопическим доступом в стационаре гинекологического профиля и врач интраоперационно заподозрил, что образование имеет злокачественную природу, то его «пошаговый» алгоритм должен быть предельно чётким:

- видеозапись операции;
- биопсия образования (при излитии содержимого кисты следует взять его на исследование и тщательно промыть брюшную полость);
- биопсия контралатерального яичника, сальника, подозрительных участков брюшины;
- забор перитонеальной жидкости для цитологического исследования.



Смертность от рака яичников действительно высока: если его диагностируют у 11,7 тыс. россиянок ежегодно, то более половины (62,4%) заболевших погибают — а это 7,3 тыс.¹²! Кроме того, возраст больных достаточно молод: большинство (62,5%) младше 60 лет, каждая пятая (20,2%) — до 45, каждая десятая (9,8%) — до 40 лет¹³, и существуют указания на то, что злокачественные опухоли яичников могут быть диагностированы в младенчестве¹². Добавим факты: заболеваемость год от года растёт, а симптоматика на ранних этапах патологического процесса размыта. Совершенно очевидно, что сейчас, как никогда раньше, необходимо наладить чёткие диагностические алгоритмы, однотипные для гинекологической и онкологической служб. И поиск оптимального и удобного для клинициста критерия привёл к показателю ИМ, который позволяет наладить дифференцированный подход к ведению пациенток, чтобы выбрать самую подходящую, индивидуальную тактику и вовремя направить конкретную женщину в профильное учреждение. А значит, снизить риск того, что трагический диагноз будет поставлен слишком поздно. Пора внедрять! **SP**

Клиническая ценность индекса малигнизации (ИМ)

структура кистозных образований яичников с учётом ИМ, %



Медико-организационные аспекты ведения пациенток с кистозными образованиями яичников с использованием ИМ





дорогу антисептикам!

Антисептики в профилактике инфекционных осложнений
в акушерстве и гинекологии



Авторы: Георгий Феликсович **Тотчиев**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Галина Александровна **Сильвестрова**, канд. мед. наук, Медиабюро SP; Татьяна Сергеевна **Рябинкина**, Медиабюро SP (Москва)

«...При определённых условиях горизонтальный перенос <генетического материала> в бактериальных популяциях происходит со скоростью лесного пожара и особенно характерен для генов, которые отвечают за устойчивость к антибиотикам».

Константин Северинов*

Далеко не всем лауреатам Нобелевской премии удалось оказать на историю человечества влияние столь же сильное, как Александру Флемингу, получившему эту престижную премию в 1945 году за открытие пенициллина. Однако ещё сам Флеминг обнаружил, что на фоне недостаточной

дозировки препарата или чересчур короткого курса бактерии вырабатывали к пенициллину некоторую устойчивость. Так, почти одновременно с антибиотиками родилось понятие об антибиотикорезистентности и стартовала драматическая «гонка вооружений» между учёными, синтезирующими новые сред-

* Константин Северинов, заведующий лабораториями Института микробиологии им. Ваксмана (Университет Рутгерс, США) и Института молекулярной генетики и биологии гена РАН (Москва), интервью журналу Esquire¹.

ства, и бактериями, которые к этим средствам успешно приспособлялись и приспособляются до сих пор.

От механизма к глобальной угрозе

Долгое время считалось, что механизм **обретения** устойчивости к антибиотикам (если не принимать во внимание видовую резистентность) один — естественный отбор: выживают только те бактерии из миллиардов, которым «повезло» с точечными мутациями бактериального генома. Благодаря «счастливой» мутации бактерия становится устойчивой к антибактериальному средству, а гибель менее удачливых соратников оставляет мутировавшей бацилле практически безграничные возможности к делению и экспансии опустевшего пространства. Именно таким образом бактерии рода *Staphylococcus* обрели собственную β -лактамазу, которая разрушает β -лактамное кольцо большинства пенициллинов.

Однако, как оказалось впоследствии, одним естественным отбором механизмы выработки антибиотикорезистентности не ограничиваются. С развитием микробиологии и генетики выяснилось, что в цитоплазме бактерий присутствуют особые внехромосомные структуры — кольцевые фрагменты ДНК, названные **плазмидами**. Закодированная в них генетическая информация обеспечивает патогенные микроорганизмы рядом дополнительных свойств, которых едва ли стоит ожидать на основании одной только хромосомной ДНК. Уже в 1965 году, всего через два десятилетия от наступления эры антибиотиков, группа японских учёных опубликовала сенсационные данные: именно плазмиды обеспечивали стафилококки пенициллиназой, что позволило бактериям не «замечать» воздействия не только пенициллинов, но и макролидных антибиотиков (эритромицина, олеандомицина и др.)².

Более того, выяснился довольно печальный для человечества факт — **горизонтальная передача плазмид между бактериями**. Соединяясь друг с другом с помощью цитоплазматических мостиков (этот процесс называли конъюгацией), микроорганизмы по сформированному каналу передают друг другу внехромосомный генетический материал, а с ним — все фенотипические свойства, в том числе устойчивость к антибиотикам. Очевидно, именно с этим связан процитированный в начале статьи образ «лесного пожара», со скоростью которого в жидкой среде бактерии делятся между собой генами антибиотикорезистентности.

Оба этих механизма — мутации генетического материала и горизонтальная передача плазмид — при чрезмерно широком назначении антибиотиков, недостаточных дозировках, не доведённых до конца лечебных курсах постепенно приводят к потере терапевтического потенциала противомикробных препаратов. А это прямая дорога к глобальной угрозе населению всей планеты³. В пугающих заявлениях эксперты говорят о появившихся супербактериях* и суперинфекциях, против которых бессильны **все известные антибактериальные средства**, о возвращении человечества в «доантибиотиковую эру». Публикации о суперинфектах и летальных исходах стали нормой для прессы 2013 года, причём не только для спе-

циализированной, но и в целом для СМИ. О смертельных исходах сообщают страны Европы (Великобритания, Германия, Польша), США, Индия, Китай. В августе 2010 года канал ВВС передал информацию о завозе в Великобританию бациллы, синтезирующей высокотоксичный фермент NDM-1; этот микроорганизм плохо поддаётся или вовсе не поддаётся воздействию большинства высокоэффективных антибиотиков, включая карбапенемы.

В ближайшее десятилетие мы вполне можем оказаться в ситуации, когда даже незначительное оперативное вмешательство сможет привести к гибели от самых банальных инфекций, а пневмония вновь станет смертельно опасным заболеванием, как это было до эры антибиотиков. И как уже сейчас происходит в ряде современных клиник самых развитых стран мира, например Канады, где в июле 2013 года было опубликовано сообщение⁴ о смерти пациента (не имевшего, кстати, иммунодефицита), заражённого полирезистентной *Klebsiella pneumoniae*.

Правила разумных

Сегодня у нас нет иного выхода: человечество должно начать борьбу с полирезистентностью бактерий. Важнейшим условием успеха могут стать несколько несложных правил.

Назначать антибиотики следует **строго по показаниям**, при этом нужно **выдерживать всю длительность** рекомендованного курса. В этой связи приходится признать, что распростра-

[Горизонтальная передача цитоплазматических фрагментов ДНК между бактериями способствует распространению генов антибиотикорезистентности.]



Сальмонеллы при конъюгации. Цитоплазматический мостик служит каналом, по которому бактерия-донор передаёт внехромосомную генетическую информацию в виде плазмид бактерии-реципиенту.

* (м. статью «Апокалипсис от В03» в SP №2 [8] 07/2012. С. 13–15.



© Getty Images / Shutterstock

Молочная кислота как агент влияния

Как яркое отражение актуальности клинической проблемы, за последние 2 года на российском рынке появилось более 15 новых средств для коррекции и восстановления влагалищного биоценоза. Безальтернативность этого мероприятия в полной мере осознана уже не только врачебным сообществом, но и фармпроизводителями и даже самими пациентками.

С января 2013 года в России стало доступным новое средство для закисления влагалищной среды на основе **молочной кислоты** — вагинальные суппозитории «Фемилекс». Нормализуя кислотно-основное равновесие влагалищной жидкости (рН 3,7–4,4), молочная кислота обеспечивает оптимальные и близкие к физиологическим условия для размножения собственных лактобактерий, которые будут подавлять рост патогенных микроорганизмов⁵.

Новое средство для коррекции биоценоза **прошло двухцентровую апробацию**: на базе НМЦХ им. Н.И. Пирогова и НЦ АГиП им. В.И. Кулакова. На протяжении почти года (с мая 2010 по июль 2011) в исследование были включены 114 женщин с бактериальным вагинозом. У 33 пациенток, пролеченных с применением вагинальной формы молочной кислоты (свечи «Фемилекс»), 28 женщин, прошедших курс лечения хлоргексидином («Гексикон») и молочной кислотой («Фемилекс»), и 26 пациенток, получавших препарат аскорбиновой кислоты, результаты получились вполне убедительными и сопоставимыми: излечение (исчезновение симптомов, увеличение числа лактобактерий и снижение условно-патогенных микроорганизмов) было достигнуто у 93,9, 96,5 в первых двух группах и чуть ниже — у 73% — в третьей⁶. Любопытно, что монотерапия «Фемилексом» ни в одном случае не сопровождалась формированием кандидозного вагинита.

Похоже, молочная кислота в свечах имеет все шансы занять достойное место в ряду средств для коррекции биоценоза.

нённый до настоящего момента безрецептурный отпуск антибиотиков во многих странах мира (и даже в России, несмотря на существующее законодательство) безусловно вреден, поскольку самолечение проходит совершенно бесконтрольно, без показаний и со всеми возможными нарушениями. В 2011 году, согласно результатам опросов специалистами ВЦИОМ⁷, 46% россиян искренне полагали, что антибиотики эффективны против вирусов, а это обеспечивает аптекам пики продаж данной группы препаратов в период сезонных ОРВИ.

Далее. Нужно использовать принцип «предупредить легче, чем лечить»: проводить мощную целенаправленную работу в группах риска **по профилактике** бактериальных инфекций и их осложнений. Для акушеров-гинекологов мощный профилактический фронт в этом смысле — восстановление и сохранение **нормальной микроэкологии** половых путей.

А вот когда есть выбор — антибиотики или антисептики, — правильное отдавать предпочтение **антисептической группе**. Именно антисептики могут выступить **действенной альтернативой** антибиотикам, поскольку они не дают микроорганизмам времени приспособиться, а механизм действия настолько универсален, что выработать устойчивость к нему бактерии не способны в принципе, как, например, невозможно приспособиться к денатурации белка от воздействия концентрированных кислот или щелочей. Именно это объясняет потенциал антисептиков в акушерстве и гинекологии. Тем более что в ряде клинических ситуаций антисептики доказали свою профилактическую и лечебную эффективность.

Бактериальный вагиноз

В первую очередь предпочтение антисептикам следует отдавать в подавляющем большинстве случаев бактериального вагиноза, тем более что заболевание удерживает лидерство в структуре вагинальных инфекций: его выявляют у 65% женщин, в том числе у 40% беременных⁸. А значит, к неоправданному назначению антибиотиков в этих ситуациях прибегают наиболее часто.

Мировой опыт терапии нарушенного влагалищного биоценоза предполагает

использование одного из четырёх антисептиков: повидон-йод, деквалиния хлорид, бензидамин, хлоргексидин — каждый из них обладает убедительной доказательной базой, в том числе при беременности. Однако повидон-йод, согласно инструкции, не рекомендуется к применению с 3-го месяца беременности и в период лактации, в отличие от хлоргексидина или деквалиния хлорида. При этом ряд отечественных публикаций последних лет^{6,9} подтвердил любопытную клиническую особенность хлоргексидина (свечи «Гексикон»), которая была выявлена американскими учёными ещё на рубеже 1990–2000-х годов: он мало влияет на лактобактерии, что существенно облегчает восстановление их пула после завершения лечения^{10,11}. Например, в исследовании L.K. Rabe, S.L. Hillier минимальная подавляющая концентрация (МПК) хлоргексидина для нормальных лактобактерий в 50 раз превышала таковую для гонококков: 1250 по сравнению с 25 мкг/мл¹⁰.

Не менее интересными оказались выводы американских исследователей о влиянии pH на активность хлоргексидина — намного показательнее он воздействует на лактобациллы в щелочной среде, чем в кислой: при pH 8,0 *in vitro* МПК в отношении *Lactobacillus crispatus* составила 125 мкг/мл, а при pH 4,0 — уже 1250 мкг/мл¹⁰. По всей видимости, именно локальное закисление среды *in vivo* вокруг самих лактобактерий (которые, как известно, сами вырабатывают молочную кислоту в отличие от патогенов) служит для них мощным защитным барьером от воздействия хлоргексидина.

Возвращаясь к теме бактериального вагиноза, интересно процитировать российское открытое рандомизированное исследование 2012 года, проведённое по правилам GCP⁹. В нём приняли участие 60 женщин репродуктивного возраста,

из которых половине назначили монотерапию хлоргексидином в форме вагинальных суппозиториях («Гексикон»), а остальным — метронидазол в свечах, «золотой стандарт» для лечения бактериального вагиноза зарубежных клинических рекомендаций. Результаты оказались вполне сопоставимыми (впрочем, с некоторым небольшим перевесом в сторону хлоргексидина): в группе хлоргексидина сразу после лечения положительный эффект отмечен у 97% пациенток, а в группе метронидазола — у 83%. Через месяц после завершения терапии нормоценоз сохранялся у 97 и 93% женщин соответственно.

Дополнительным сильным аргументом некоторых местных средств, в том числе уже упомянутого «Гексикона», служит полиэтиленоксидная свечная основа. Благодаря высокой молекулярной массе этот компонент обезвоживает патогенные бактерии, образуя нестабильные соединения с водой за счёт водородных связей¹². В результате инфекции заранее, ещё до воздействия хлоргексидина, вследствие «обезвоживания» теряют биологическую активность и становятся гораздо чувствительнее к основному антисептическому агенту^{6,13,14}. Кроме того, полиэтиленоксидная основа при температуре тела человека растекается по слизистой оболочке влагалища и обеспечивает равномерное распределение активного вещества. В силу своей гидрофильности субстанция хорошо адсорбирует патологические выделения, способствует очищению слизистой оболочки половых путей и проникновению хлоргексидина в ткани как «delivery system» — система доставки*.

* Чеботарь И.В., Паршиков В.В. Исследование действия флуконазола, нистатина и композиции «кетоканазол-полиэтиленоксиды» на биоплёнки, сформированные грибами рода *Candida* // Акушерство и гинекология. 2013. №5. С. 98–102.

[Инвазивное вмешательство в условиях влагалищного дисбиоза чревато раневой инфекцией и послеродовым эндометритом: до 25% — после самопроизвольных родов, 5–6% — после планового кесарева сечения и 22–85% — после экстренного.]

Хлоргексидин: 60 лет истории

Хлоргексидин впервые синтезировали в Великобритании в 1950 году, и тогда же были обнаружены его антибактериальные способности. В клиническую практику вещество вошло сразу же — в качестве наружного антисептика, а спустя несколько десятилетий его стали широко использовать и в акушерской практике при необходимости деконтаминации родовых путей, кожных покровов и пупочной ранки. Самое важное, что за 60 лет применения и научных исследований этого лекарственного средства достоверных доказательств появления хлоргексидин-резистентных микро-

организмов всё ещё не получено, хотя единичные сообщения без литературных ссылок об этом «плавают» во «Всемирной паутине».

Препарат эффективно элиминирует не только грамположительные и грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы, но и специфические инфекции, в частности *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, вирусы герпеса. Вместе с тем он практически не нарушает функциональную активность лактобацилл — основную часть нормального вагинального биотопа¹².

В промышленности хлоргексидин выпускают в виде солей (биглюконата, ацетата, гидрохлорида, фосфата). Однако, попав в бактериальную среду и став катионом (положительно заряжен), он приобретает антибактериальную силу¹⁵. Частицы вещества притягиваются к анионам фосфатных групп мембраны бактериальной клетки и смещают осмотическое равновесие, нарушая её целостность. Клетка погибает. Понятно, что если путь катиона пролегает через кислую среду, то активность его заметно снижается, что мы и видим в случае кислотообразующих лактобактерий.

Универсальная санация: предродовая и предоперационная

Хотя эра антибиотиков продолжается уже 70 лет, в наши дни материнскую заболеваемость и смертность зачастую по-прежнему обуславливают инфекционные осложнения — 2–4-е место этого печального рейтинга. Частота гнойно-воспалительных заболеваний стабильна, а серьёзнейшей угрозой инфекционного воспаления между тем выступают травмы мягких тканей родовых путей — ими осложняется каждый пятый родовой акт.

Иногда провести полный комплекс диагностики влагалищного биоценоза невозможно и остаётся располагать

(в лучшем случае!) лишь результатами влагалищной pH-метрии: в таких случаях бывает необходима экстренная профилактика инфекционных осложнений перед родами или операцией. Инвазивное вмешательство в условиях дисбиоза влагалища чревато раневой инфекцией (4–5%) и также послеродовым эндометритом: до 25% — после самопроизвольных родов, 5–6% — после планового кесарева сечения и 22–85% — после экстренного^{16,17}. Риск слишком велик для того, чтобы пренебрегать им и бездействовать.

Для коррекции биоценоза половых путей также целесообразно использовать антисептические средства, о чём свидетельствуют результаты отечественного проспективного исследования 2013 года, в когорте которого насчитывалось 412 женщин с различными

вариантами нарушений вагинальной микроэкосистемы¹². Все пациентки, кроме группы контроля, использовали в качестве подготовки к родовому акту и/или оперативному вмешательству вагинальные суппозитории хлоргексидина («Гексикон») по 1 свече дважды в день на протяжении 5 дней.

Уже после первого использования лекарственного средства лейкоцитоз и степень бактериальной обсеменённости оказались менее выражены, к 3-м суткам — близки к нормативным показателям, к 5–14-м суткам выделение условно-патогенной микрофлоры прекратилось полностью¹².

Ещё одно ретроспективное изучение родового и послеоперационного/послеродового периода (абдоминальное родоразрешение, трансцервикальные гистероскопические операции, гистерэктомия и лапаротомия) показало, что риск преждевременного излития околоплодных вод у пролеченных женщин сократился в 6 раз, вероятность острого эндометрита — в 3,6 раза, а нагноение раны передней брюшной стенки происходило почти в 4,5 раза реже¹².



Сегодня «гонка вооружений» между человечеством и патогенным микромиром в самом разгаре. Появление резистентных штаммов суперинфектов — прямое следствие излишней увлечённости антибиотиками, их бесконтрольного и нерационального приёма.

По всей видимости, уже совсем скоро придёт время, когда мы будем вынуждены называть любого врача, назначившего антибиотики без показаний, «лекарственным террористом», поскольку он своими неразумными действиями приближает крах эры антибиотиков. С другой стороны, альтернативные способы борьбы с возбудителями инфекций существуют уже в наши дни. И пусть их нельзя применять во всех случаях без исключения, однако ими можно охватить значительный контингент акушерско-гинекологических пациенток, что уже позволит изменить ситуацию.

Дорогу антисептикам! **SP**

[Назначение антибактериальных средств без показаний приближает закат «эры антибиотиков» и обезоруживает гинекологов будущего в борьбе с инфекциями.]

Антибиотики и сэр Дарвин

Формулируя свою эволюционную теорию, Чарльз Дарвин вряд ли мог надеяться воочию (в интервале всего лишь нескольких десятилетий) наблюдать действие двух ключевых движущих факторов эволюции — естественного отбора и неопределённой изменчивости. Правда, слово «естественный» в отношении антибиотиков малоприменимо, но суть остаётся прежней — сегодня мы становимся реальными свидетелями того, как мутации генома (изменчивость) становятся отправной точкой для отбора сильнейших. И сильнейшие феноменально и опасно быстро учатся противостоять факторам такого отбора.

Например, в этиологической структуре инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве произошла смена ключевых патогенов, и роль энтерококков возросла до 37,2%. По-видимому, это связано с тем, что цефалоспорины элиминируют бактериальную микрофлору не полностью. А между тем их широко используют для профилактики инфекционных осложнений послеродового периода (напомним, при кесаревом сечении цефалоспорины вводят трижды: после пережатия пуповины, через 12 и 24 ч).

Сходным образом изменились распространённость и агрессивность инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). Почти исчезли сифилис и гонорея, однако заболевания хламидийной этиологии под прессом применяемых антибиотиков стали отличными от привычных форм. Сегодня из-за эволюции хламидий болезнь на ранних сроках беременности характеризует стёртое, вялотекущее течение, которое при этом обидно широко манифестирует в виде уже послеродовых осложнений.

Библиографию см. на с. 118–119.

ФЕМИЛЕКС®

*Первый лекарственный препарат в форме
вагинальных суппозиториев, содержащих
молочную кислоту в лечебной дозировке*

- Физиологичный компонент в комплексном лечении бактериального вагиноза
- Эффективен в коррекции нарушений микробиоценоза влагалища
- Способствует росту и восстановлению собственных лактобактерий
- Восстанавливает и сохраняет оптимальный уровень pH влагалища
- Удобен в применении



новинка

Молочная кислота 100 мг

Лечение и профилактика инфекций в гинекологии

ГЕКСИКОН®

Лечение бактериального вагиноза
и воспалительных заболеваний
влагалища

Профилактика инфекционно-
воспалительных осложнений
в акушерстве и гинекологии перед:

- оперативным лечением
- родами и абортom
- внутриматочными исследованиями
- деструктивными воздействиями на шейку матки

РУ РН 001901/01-260308



Хлоргексидин 16 мг

STADA
CIS



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю. Международная классификация причин патологических маточных кровотечений PALM-COEIN и её внедрение в руководящие документы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 47–53.
- Спиридонова Н.В., Михальченко С.В., Басина Е.И. Фолатный статус: качество жизни и здоровье женщины // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 54–61.

обильные менструации: время новостей

Международная классификация причин патологических маточных кровотечений PALM-COEIN и её внедрение в руководящие документы



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



В конце весны 2011 года представители наиболее авторитетных мировых исследовательских центров, в том числе эксперты из Великобритании, Австралии и США, завершили разработку новой классификации причин патологических маточных кровотечений, созданной под эгидой Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO).

Система PALM-COEIN предназначена для конкретизации диагностического поиска при обследовании женщин репродуктивного возраста вне гестации с аномальными маточными кровотечениями. Наконец появилась универсальная система понятий по данному вопросу, обеспечивающая нозологическую конкретику в формулировке диагноза, сопоставимость результатов практической работы гинеколога с выводами клинических исследований, а также рациональное и последовательное применение диагностических методик.

Пройден нелёгкий путь: в 5-летнем проекте, начатом с тематических семинаров 2005 года и включившем обзоры всех выполненных за этот период научных изысканий, приняли участие эксперты из 17 стран на шести континентах.

По итогам анализа опубликованных данных проект классификации был разработан и распространён среди экспертов для внесения комментариев. На XIX Всемирном конгрессе FIGO 2009 года (Кейптаун, Южная Африка) проект со внесёнными поправками был обсуждён и впоследствии утверждён Исполнительным советом FIGO.

Таким образом, речь идёт о результате глобального мирового соглашения по данному вопросу.

Стало проще

Исследовательских работ безупречного дизайна по проблеме аномальных маточных кровотечений ежегодно публикуют множество, однако их результаты чрезвычайно сложно интерпретировать и анализировать в критериях доказательности. Пирамида систематических обзоров и метаанализов, которую венчают клинические рекомендации, в этом

[Появление классификации PALM-COEIN, представленной авторитетной FIGO, позволит в ближайшие годы снять «стопоры» для развития доказательной медицины по этому направлению.]

случае не может быть построена до конца из-за одной-единственной загвоздки — различные формулировки одного и того же диагноза в разных исследованиях не позволяют объединять несколько работ в формы более высокого уровня доказательности. Следовательно, страдает разработка клинических рекомендаций.

Слишком общая формулировка «обильные маточные кровотечения» мешает систематизировать данные, и это неудивительно, поскольку разнообразие этиологических факторов простирается от дисгормональных расстройств до злокачественных образований. Продуманная и эффективная система накопления научных медицинских данных обидно пробуксовывает. С этой точки зрения появление классификации причин патологических маточных кровотечений PALM-COEIN, представленной авторитетной FIGO, действительно решает большую организационную проблему здравоохранения на общемировом уровне.

Из **девяти категорий** новой классификации первые четыре представляют собой причины кровотечений, визуально определяемые и измеряемые при обследовании:

- полип;
- аденомиоз;
- лейомиома;
- малигнизация или гиперплазия.

Ещё четыре категории причин связаны со структурными аномалиями, не выявляемыми визуально (коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушения в эндометрии и ятрогенные); особняком стоят пока неклассифицируемые состояния.

При необходимости дополнительно вводят подгруппы классификации. К примеру, для категории «полип» возможно подразделение с учётом количества, размера, место-

положения, морфологических и гистологических признаков образований. В группе «лейомиома» различают L_{sm} (submucosal — подслизистая) и L_0 (не связанная с полостью матки). Злокачественные или предраковые поражения, такие как атипичная гиперплазия и рак эндометрия, а также лейомиосаркома, могут быть предварительно классифицированы в основной категории, но в дальнейшем следует дополнить окончательный диагноз, согласно существующим классификациям ВОЗ и FIGO. К ятрогенным отнесены патологические маточные кровотечения, связанные с использованием в медицинских целях экзогенных стероидов, внутриматочных средств и других агентов системного или местного действия.

Практичность предложенного

Согласно классификации PALM-COEIN, диагноз хронического аномального маточного кровотечения устанавливают в случае непредсказуемых, чрезмерно продолжительных, патологических по объёму и/или частоте менструаций в течение **по крайней мере 3 мес**. Но самое важное то, что система PALM-COEIN предлагает подробный **алгоритм диагностического поиска**. Тщательно собранный анамнез позволяет уточнить характер овуляторной функции, возможные сопутствующие диагнозы, перечень принимаемых лекарств и факторы образа жизни, потенциально способствующие возникновению аномальных маточных кровотечений (см. далее).

К настоящему времени предложенная классификация уже получила мировое признание. Разработчики упоминают, что предусмотрена периодическая модификация схемы в соответствии с результатами систематических обзоров (ра-

Мнемоническая памятка по классификации PALM-COEIN

PALM

(англ. — ладонь):

- P**oly (полип эндометрия)
- A**dendomyosis (аденомиоз)
- L**eiomyoma (лейомиома)
- M**alignancy and hyperplasia (озлокачествление или гиперплазия)

COEIN

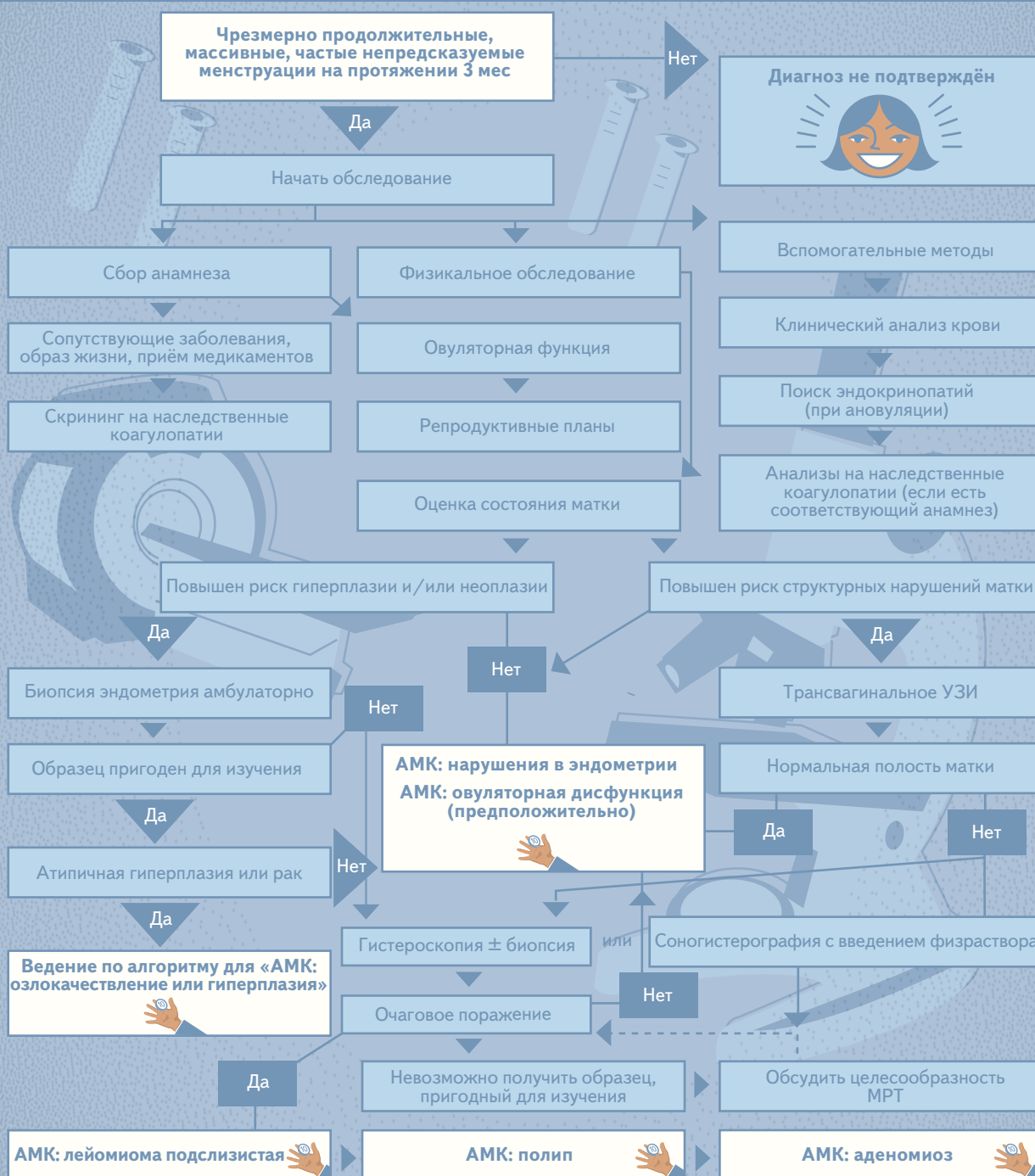
(по созвучию с англ. coin — монета):

- C**oagulopathy (коагулопатия)
- O**vulatory dysfunction (нарушения овуляции)
- E**ndometrial (заболевания эндометрия)
- I**atrogenic (ятрогенные повреждения)
- N**ot yet classified (пока не классифицируемые)



[Согласно PALM-COEIN, диагноз хронического аномального маточного кровотечения устанавливают в случае непредсказуемых, чрезмерно продолжительных, патологических по объёму и/или частоте менструаций в течение 3 мес и более.]

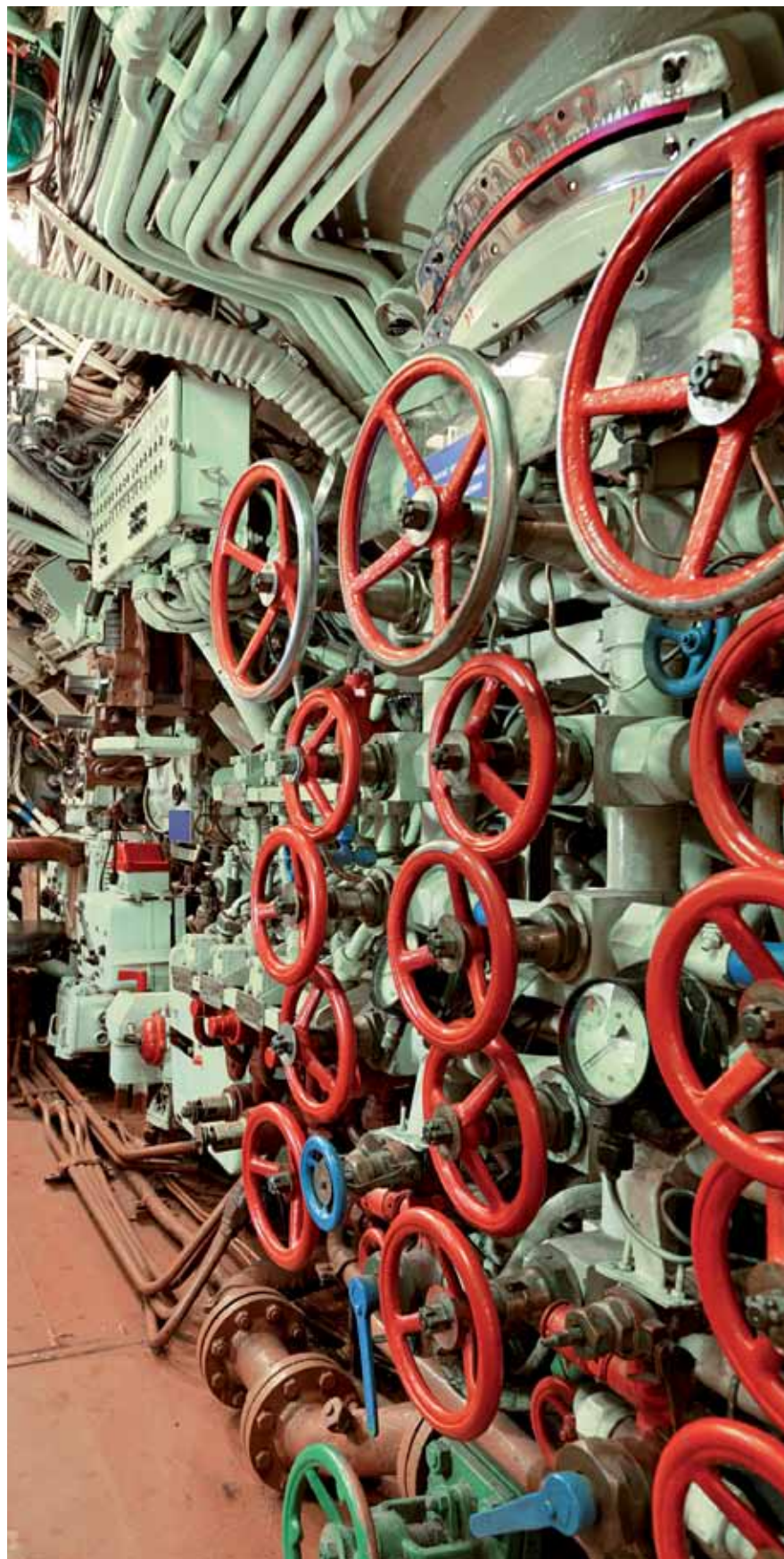
Аномальные маточные кровотечения. Первичное обследование и оценка состояния матки



Диагноз аномальных маточных кровотечений ставят при обнаружении хотя бы одного из следующих критериев: непредсказуемые, чрезмерно продолжительные, частые, слишком обильные менструации на протяжении как минимум последних 3 мес. Алгоритм дальнейшего обследования зависит от репродуктивных планов пациентки, но обязательно включает детальное изучение строения матки, оценку гемоглобина и/или гематокрита, поиск эндокринных предпосылок к овуляторным расстройствам (гормоны щитовидной железы, концентрация пролактина и содержание андрогенов в сыворотке крови), маркеры нарушений свёртывающей системы крови.

Разработчики новой системы вложили особый смысл в слова «практическая осуществимость в большинстве стран мира». Именно поэтому информативные, но дорогостоящие (а потому труднодоступные) методы обследования (к примеру, МРТ) не были включены в алгоритм, сопровождающий классификацию, в качестве обязательных этапов. Впрочем, это не должно останавливать врача от использования высокотехнологичных методик в тех случаях, когда это вполне осуществимо и целесообразно, — для подтверждения аденомиоза, при обследовании девственниц, пациенток с непереносимостью средств для наркоза и т.д.





© Игорь Долгов / фотобанк Лори

бочая группа по менструальным нарушениям продолжает свою деятельность по анализу тематических исследований). Авторы назвали классификацию PALM-COEIN «гибким, легко трансформируемым» документом и предположили, что доработки в документ будут вносить каждые 3 года в соответствии с резолюцией очередного Всемирного конгресса FIGO.

К эффективному лечению

И всё же отдельно взятой классификации меноррагий, даже с продуманным диагностическим алгоритмом, недостаточно для того, чтобы удовлетворить ежедневные практические потребности акушера-гинеколога. Именно поэтому столь долгожданной была **новая редакция клинических рекомендаций ACOG* (ША)** по лечению пациенток с аномальными маточными кровотечениями, опубликованная в июле 2013 года и уже **основанная на PALM-COEIN**¹. В доказательную базу для этих рекомендаций легли все исследовательские работы достойного качества, выполненные по данной теме за 24-летний период, завершившийся в январе 2013 года. Обновлённый вариант клинических рекомендаций ACOG заменит предыдущую версию документа (Бюллетень №14), выпущенную в марте 2000 года.

Ключевым выводом рабочей группы ACOG стал постулат о том, что после исключения структурных аномалий и заболеваний эндометрия методом выбора для лечения меноррагий, связанных с овуляторной дисфункцией, следует считать медикаментозную терапию. В обновлённой версии клинических рекомендаций сведения по лечению аномальных маточных кровотечений структурированы по возрастным группам (младше 18, 19–39 лет, от 40 до менопаузы), репродуктивным планам и этапам ведения:

* Американское общество акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) — организация с мировым авторитетом, при этом носящая статус частной, некоммерческой со свободным членством (тем не менее «вступить в ряды» считают своим долгом более 90% акушеров-гинекологов страны). Существует с 1951 года.

медикаментозный, дополнительный диагностический, хирургический. При этом хронологически первый (медикаментозный) этап включает — наряду с различными схемами прогестиновой монотерапии и использованием внутриматочных систем с левоноргестрелом — назначение комбинированных гормональных средств, содержащих прогестин с лечебными свойствами (диеногест). Примечательно, что именно комбинированная гормональная терапия фигурирует в рекомендациях для большинства перечисленных групп пациенток¹.

Vox populi

Практические предпочтения врачей в отношении методов лечения аномальных маточных кровотечений были изучены в 2011 году путём анкетирования 417 акушеров-гинекологов, имеющих членство в ACOG. Чаще всего опрошенные специалисты методом первой линии называли комбинированные гормональные средства, второе место заняли внутриматочные системы с левоноргестрелом². Действительно, в новых систематических обзорах 2013 года³ подтверждено, что применение внутриматочных устройств с левоноргестрелом снижает патологическую кровопотерю при менструациях (по некоторым данным, до 90%), но **инвазивность** установки устройства, а также значительная частота **межменструальных кровотечений** в первые месяцы его использования серьёзно снижают приемлемость лечения для пациенток. С другой стороны, благодаря невысокой стоимости и в качестве альтернативы оперативному вмешательству внутриматочные системы с левоноргестрелом весьма популярны в экономически развивающихся странах. Так, результаты недавнего мультицентрового исследования в Индии⁴ свидетельствуют о высокой удовлетворённости женщин, особенно старшего репродуктивного возраста, таким лечением.

Также для нехирургической коррекции чрезмерно обильных маточных кровотечений применяют антифибринолитические средства, эстрогенные и прогестиновые монопрепараты, НПВС, андрогены и другие вещества, сравнение эффективности и доказательной базы для этих средств было опубликовано в SR лишь недавно*. Что касается эстроген-гестагенных средств, то для решения проблемы патологических маточных кровотечений и меноррагии у женщин репродуктивного возраста, не рассматривающих вариант оперативного лечения (абляция эндометрия, гистерэктомия), назначение препаратов этой группы можно считать наиболее целесообразным. И убедительным подтверждением этому стали обновлённые клинические рекомендации ACOG.

Обзор доказательств: есть из чего выбрать

У пациенток фертильного возраста, имеющих как нереализованные репродуктивные планы, так и жалобы на патологические маточные кровотечения (вернее, здесь правильнее

будет назвать их чрезмерно обильными менструациями; согласно действующим британским клиническим рекомендациям 2007 года⁵ это более 80 мл ежемесячно), патологическое состояние в большинстве случаев связано с нарушением гормональной регуляции пролиферативной активности эндометрия.

В терапевтическом арсенале современного практикующего акушера-гинеколога есть группа средств с доказанным ещё 18 лет тому назад антипролиферативным эффектом в отношении эндометрия⁶. Речь идёт о прогестагенах, производных 19-нортестостерона, в первую очередь о диеногесте. Применение диеногеста для управления трансформацией эндометрия в сочетании с современным эстрогеновым ком-

[Ключевой вывод рабочей группы ACOG: после исключения структурных аномалий и заболеваний эндометрия методом выбора для лечения маточных кровотечений, связанных с овulationной дисфункцией, следует считать медикаментозную терапию.]

Прямая речь — мнения инициаторов проекта

«...Большой проблемой было общее несоответствие терминологии, используемой для описания патологических маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Потенциальных причин существует масса, и некоторые из них могут сочетаться у одной пациентки».

Ведущий автор Малкольм Г. Монро,
проф. кафедры акушерства и гинекологии
медицинской школы Дэвида Геффена,
Лос-Анджелес (Калифорния, США)

«...Очевидно, что создание логичной и общепринятой номенклатуры — важный шаг к исправлению неудовлетворительной ситуации. Новая классификация причин патологических маточных кровотечений полезна <...> для клиницистов и исследователей. Клиническая помощь и научные исследования должны происходить совместно и в одной системе координат».

Кайзер Перманенте, директор гинекологической
службы Медицинского центра
Лос-Анджелеса (Калифорния, США)

«...Это честь для FIGO — принять участие во внедрении новаторской классификации по всему миру».

Исполнительный директор FIGO Хамид Рашван

* Андреева Е.Н. «Лечение больных с обильными менструациями. Обзор терапевтических возможностей». StatusPraesens. 2013. #1 [12]. С. 68–72.

понентом эстрадиола валератом нивелирует возможные побочные эффекты прогестинной монотерапии. Клиническая эффективность комбинированных гормональных средств вообще и сочетания «эстрадиола валерат + диеногест» в частности убедительно представлена в профильных научных публикациях 2013 года.

• Сравнительный обзор эффективности, включающий результаты 39 тематических исследований⁷: у пациенток с чрезмерно обильными менструальными кровотечениями применение изучаемых методик, включающих внутриматочные системы с левоноргестрелом, приём нестероидных противовоспалительных препаратов, комбинированных эстроген-гестагенных средств или прогестинов во вторую фазу цикла, снизили кровопотерю на 70–87% от исходного уровня.

[По результатам опроса врачей США, пациенткам с обильными менструациями чаще всего назначают комбинированные контрацептивы и внутриматочные релизинг-системы с левоноргестрелом.]

• Систематический обзор 26 статей, выполненный экспертами Общества гинекологов-хирургов «Нехирургическое ведение пациенток с патологическими маточными кровотечениями»³: для сокращения менструальной кровопотери и коррекции состояния эндометрия использование эстроген-гестагенных препаратов обеспечивает 35–69% успешных исходов терапии.

• Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 190 женщин⁸: приём таблетированного препарата, содержащего эстрадиола валерат и диеногест («Клайра»), в течение полугода обеспечивает снижение средней менструальной кровопотери на 65%, а примерно у половины участниц **редукция кровопотери составляет около 80%**.

В перечисленных работах и других качественных исследованиях особо отмечено, что через несколько месяцев лечения комбинацией «эстрадиола валерат + диеногест» показатели гемограммы (содержание гемоглобина, ферритина и гематокрит) нормализуются, чего не происходит на фоне приёма плацебо⁹.

Такая мощная доказательная база послужила основанием к тому, что с 2012 года показание «Обильные маточные кровотечения» значится в официальной инструкции к назначению препарата «Клайра» — первый и пока единственный прецедент на российском фармацевтическом рынке. Таким образом, ориентируясь на документы и рекомендации мирового уровня, российские акушеры-гинекологи имеют возможность назначать лечение юридически грамотно, в согласии с отечественным регламентом и полным соответствием с реестром лекарственных средств.

Дополнительные преимущества

Среди дополнительных возможностей 6-месячной схемы комбинированной гормональной терапии сочетанием «эстрадиола валерат + диеногест» — убедительное контрацептивное влияние, антиандрогенное воздействие с положительным влиянием на состояние кожи и её придатков и способность повышать либидо (в случае гормонально обусловленного снижения сексуального влечения)¹⁰. На примере 57 женщин, принимавших комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста с динамическим режимом дозирования в контрацептивных целях, было показано значимое усиление показателей сексуальной активности, особенно выраженное к середине менструального цикла*.

Интересно, что прагматичным зарубежным коллегам (эксперты Медицинского финансового управления США) удалось подсчитать, насколько экономически целесообразны затраты на лечение аномальных маточных кровотечений у женщин трудоспособного возраста — от 20 до 53 лет. На примере значительной выборки в США и Канаде выяснилось, что 196-дневная схема терапии «эстрадиола валерат + диеногест» обеспечивает не только очевидное улучшение трудоспособности, самочувствия и ежедневной активности на 37,2–39,2%, но и соответствующую экономическую выгоду — в среднем \$80–85 ежемесячно¹¹. Без сомнения, возможность фармакологического **улучшения трудоспособности на треть и более** весьма значима, особенно для женщин с высокой востребованностью, профессиональной ответственностью и плотным рабочим графиком.



Представители вдумчивого и прогрессивного акушерско-гинекологического сообщества с удовлетворением и заинтересованностью встречают обновления ключевых метаанализов по обсуждаемой проблематике, а довольно высокая частота публикации дополнений — примерно каждые 2 года — демонстрирует острейшую актуальность вопросов рациональной диагностики и терапии меноррагий. Отрадно, что с момента выхода в свет классификации причин патологических маточных кровотечений PALM-COEIN в 2011 году новые документы по этой теме действительно формируют на основе новой классификации FIGO, и только что вышедшие клинические рекомендации ACOG — прекрасное тому подтверждение.

Мы надеемся, что в обновлённой МКБ-11 (публикация запланирована на 2015 год) заболевания, связанные с обильными маточными кровотечениями, также будут представлены в критериях современной международной классификации. Вероятно, будет не только учтена структура и терминология PALM-COEIN, но также поддержана традиция нозологически-ориентированной, а не синдромальной формулировки диагнозов, что — так уж исторически сложилось — особенно близко российским специалистам. **SP**

* Подробнее в статье «Тоже наша компетенция» на с. 63.

Позитивные изменения в состоянии женщин с обильными и длительными менструациями на фоне 196-дневной гормональной терапии

Комбинированные гормональные средства, содержащие эстрадиола валерат и диеногест («Клайра»): результаты двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований*



47 клиник в США
190 пациенток



34 клиник в Европе и Австралии
231 пациентка



Количество женщин, полностью излечившихся от меноррагии:

188 (42%)

в основной группе

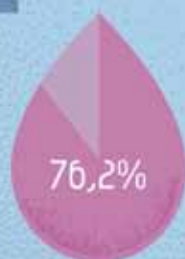


110 (2,7%)

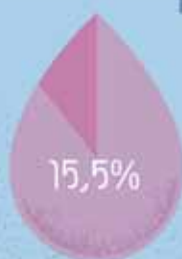
в группе сравнения



Снижение медианы потери крови, мл:



в основной группе



в группе сравнения

Восстановление концентрации гемоглобина к 196 дню лечения, г/дл (p < 0,0001):



в основной группе



в группе сравнения

* Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2011. №117 (4). P. 777–787.
Fraser I.S., Römer T., Parke S., Zeun S., et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial // Hum Reprod. 2011. №26 (10). P. 2698–2708.



фолаты: кому, когда и насколько нужны?

Фолатный статус: качество жизни и здоровье женщины



Авторы: Наталья Владимировна **Спиридонова**, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета; Светлана Васильевна **Михальченко**, докт. мед. наук, доц. той же кафедры; Евгения Ильинична **Басина**, аспирант той же кафедры (Самара)

Копирайтинг: Ольга Катаева, канд. мед. наук (Светлана Маклецова)

С каждым годом о роли фолатов для здоровья женщины — как во время беременности, так и вне её — накапливается всё больше и больше доказательных данных. Не исключено, что в ближайшие годы это эссенциальное соединение, которое не может быть синтезировано в организме, будет признано основополагающим как для репродуктивного, так и для соматического здоровья. Как, впрочем, уже происходит в развитых странах, судя по обилию государственных программ по дополнительно обогащению фолатами рациона граждан. В связи с этим появление в мире с 2010 года комбинированных контрацептивов, содержащих активный фолат, всё неоспоримее осознаётся прогрессивной медицинской общественностью (после первой стадии недоумения и сомнений в целесообразности) как значимое событие в сфере женского здоровья.

Журнал SP публикует обзор доказательных данных о роли фолатов для здоровья женщины и её потомства, созданный чрезвычайно вдумчивым и кропотливым авторским коллективом из Самарского ГМУ.

Современных позиций обеспечить достаточное содержание фолатных метаболитов в организме женщины репродуктивного возраста означает не допустить развития разнообразных **неблагоприятных сценариев** в её репродуктивной жизни (и не только в ней). А также, как выяснилось, и в жизни её детей. И это наиболее простой, эффективный и экономически целесообразный способ¹.

Фолиевая кислота и фолаты: почувствуйте разницу

Привычным всем термином «фолиевая кислота» принято обозначать птероил-глутаминовую кислоту (витамин группы В). Фолиевая кислота не существует в природе, она была искусственно синтезирована в 1940-х годах, поскольку природные фолаты во внешней среде нестабильны. Фолиевая кислота — это стабильное, но неактивное соединение, для реализации биологического эффекта требующее ферментации с образованием **фолатов**, самый активный из которых — метаболит **L-5-метилтетрагидрофолат** — обеспечивает более 90% всех фолатных влияний в организме человека. Именно это вещество играет главную роль в метаболизме белков и ДНК, и на нём лежит немалый груз ответственности за благоприятный исход беременности.

Хорошими источниками фолатных соединений служат зелёные части растений (лат. *folio* — лист), но в принципе не менее значимы субпродукты, бобовые, яйца, грибы, дрожжи. К сожалению, тепловая обработка разрушает до 90% веществ фолатной группы, поэтому всё же главным её источником в рационе остаётся свежая зелень. Соединения, синтезируемые микрофлорой толстой кишки, малозначимы для обеспечения организма фолатами: всасывание фолиевой кислоты происходит выше — в двенадцатиперстной и тощей кишке. В кровоток попадает лишь около 50% фолатов из пищи.

Вне беременности ежедневная потребность в фолатах составляет 200 мкг, а запас их в организме равен 5000—10 000 мкг (половина хранится в печени). В норме плазма крови содержит фолаты в концентрации 5—20 мкг/л, однако в практическом отношении важен уровень фолатов не столько в крови (он слишком размашисто колеблется из-за «пульсовых» поступлений с пищей), сколько в эритроцитах — там этих веществ запасается примерно в 30 раз больше. Именно по их содержанию в эритроцитах можно наиболее достоверно оценивать фолатный статус. Например, при концентрации фолатов в эритроцитах более **9 фб нмоль/л (4 фф нг/мл)** риск дефектов нервной трубки очень низок: 0,8 на 1000 новорождённых^{2,3}. Именно на этом уровне фолатов в процессе клинических испытаний основывают выводы об эффективности тех или иных фолатзамещающих мероприятий.

В организме фолаты нужны в первую очередь для ферментного синтеза аминокислот (в том числе **метионина**, серина, глицина — без них невозможно строить полноценные белки), а также, что крайне важно, для компонентов ДНК и РНК: пурина и пиримидинов. Неудивительно, что дефицит фолатов наиболее остро ощущают быстро растущие ткани (кожа, слизистые оболочки, костный мозг, и в первую очередь

его эритропоэтический кластер), поскольку без азотистых оснований невозможно синтезировать копию ДНК при делении клетки. По той же причине недостаток фолатов оказывается критичным для эмбриона, который от 130 мкм (размер зиготы) за 4 нед достигает 2—4 мм — увеличивается более чем в 1000 раз. При такой скорости деления клеток потребности в «строительном материале» для ДНК и белков колоссальны.

Таким образом, фолаты жизненно необходимы для эритропоэза, регенерации мышечной ткани, нормального развития плода (в том числе для защиты от тератогенных и повреждающих влияний) и экстраэмбриональных структур, в первую очередь плаценты. И именно этот «нюанс» фолатных влияний на поверку оказывается одним из самых значимых для развивающейся гестации. Но сначала ещё немного биохимии.

Генетика «благополучия»

Как известно, витамины нужны организму для того, чтобы правильно функционировали самые разнообразные ферменты. Синтезированный белок, «тело» любого фермента, не будет работать до тех пор, пока в него не встроится **кофермент** — как SIM-карта в мобильный телефон. Коферментами же выступают именно витамины, поэтому, хотя их нужно очень немного, дефицит витаминов чрезвычайно критичен.

Фолаты служат коферментами в рамках так называемого фолатного цикла, который в том числе имеет целью обезвредить крайне токсичный **гомоцистеин** и получить на выходе действительно нужную аминокислоту **метионин**². Сложная и тонкая биохимия этого процесса включает в себя превращение 5,10-метилентетрагидрофолата при участии фермента **метилентетрагидрофолатредуктазы** (MTHFR) в L-5-метилтетрагидрофолат, несущий метильную группу (—CH₃). Затем последний отдаёт метильную группу, необходимую для превращения гомоцистеина в метионин, сначала витамину B₁₂, а потом — гомоцистеину. Результатом этих преобразований и становится столь нужный метионин.

И именно здесь, как оказалось, кроется один из больших подводных камней генетики современного человечества.

[Без фолатов невозможно полноценное деление клеток, поскольку не хватает «строительного материала» для ДНК.]

Как обследоваться?

В Москве анализ мутаций генов фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) выполняют порядка 10 лабораторий. В основе метода лежит масс-спектрометрия, исследуют препарат цельной крови. Стоимость диагностики от 1500 руб., специальной подготовки перед исследованием не требуется. Результат получают через 10 дней.

Улучшение качества жизни с начала—середины XX века привело к тому, что **нелетальные** генетические мутации перестали изыматься из генофонда популяции механизмами естественного отбора. В результате стали накапливаться рецессивные дефекты вышеописанного фермента MTHFR. Гомозиготных владельцев такого «неудачного» генома в общей популяции (как женщин, так и мужчин) уже 10–12%. У этих людей нарушен метаболизм фолиевой кислоты: только 30% поступившего алиментарно витамина преобразуется в стенке кишечника в активную форму — L-5-метилтетрагидрофолат. Оставшиеся 70% остаются неиспользованными.

Гетерозиготное носительство гена, с одной стороны, не так радикально влияет на усвоение фолиевой кислоты («в дело» идёт около 70% съеденного витамина), однако, с другой стороны, в популяции гетерозиготы более заметны — их число, по примерным оценкам, составляет около 40–50%. Если суммировать, то в целом проблемы с усвоением фолиевой кислоты имеют от 50 до 70% популяции. И это ген лишь одного из ферментов, участвующих в фолатном цикле.

Недостаток в большом и в малом

Недостаток активных фолатов (за счёт одного из трёх механизмов: генетических мутаций ферментов, банального дефицита фолиевой кислоты либо витамина B₁₂ в пище) неизбежно выливается в накопление избытков неутрализованного **гомоцистеина**. А он совсем не безобиден: оказывает выраженное токсическое, атерогенное и тромбофилическое действие.

[У 64% беременных с умеренной и у 78% с тяжёлой преэклампсией можно выявить дефицит фолатов.]

В результате, например, страдает беременность: резко увеличивается риск гестационных осложнений (фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, позднего гестоза) и дефектов развития плода (незаращения нервной трубки, в том числе анэнцефалии, деформаций лицевого скелета и многих др.). Вне беременности под ударом оказывается сердечно-сосудистая система: резко растёт вероятность ишемической болезни сердца, атеросклероза и в целом сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия)².

Однако, как оказалось, кроме таких ярко заметных негативных влияний дефицит фолатов способен обуславливать **малые симптомкомплексы** со стёртым или даже субклиническим звучанием. Астения, дисфорические нарушения и ухудшение памяти, угнетение секреторного звена иммунной системы, нездоровый цвет лица, тусклые и ломкие волосы лишь на первый взгляд кажутся не критичными — они однозначно снижают качество жизни и ухудшают самочувствие. И хотя эти проявления большинство женщин готовы списать на обычную усталость, у всей симптоматики есть общий корень и общее же клиническое решение. Если у такой женщины оптимизировать фолат-

ный статус, то кроветворение и состояние иммунной системы нормализуются, стабилизируется настроение за счёт восстановления обмена серотонина, улучшится состояние кожи и волос⁴.

Не менее важно, что приём дополнительно всего 200 мкг фолиевой кислоты снижает концентрацию в крови **гомоцистеина** — а это, по мнению авторов цитируемого исследования, способ сократит ежегодную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний⁵ вне зависимости от причины дефицита фолатов.

Доказательная эмпирика

Доказательная медицина знает немало примеров, когда **эмпирически** выявленные и неоспоримо доказанные в ходе крупных популяционных исследований данные требовали в дальнейшем находить для обнаруженных фактов **научное объяснение**. Нескольких таких историй произошло и при изучении роли фолатного дефицита в генезе самых различных заболеваний.

Онкозаболевания. Снижение концентрации фолатов в крови (ввиду недостаточного потребления свежей зелени) было выявлено у каждого из 195 обследованных с идиопатическим **раком толстой кишки**^{6,7}. Кстати, на фоне употребления алкоголя все риски многократно возрастают.

Адекватное потребление фолиевой кислоты предохраняет и от **рака молочной железы**, что было подтверждено 9-летним наблюдением 62 739 женщин во Франции⁸. В 1993 году они заполнили специальный опросник по пищевому рациону. За 9 лет наблюдения рак молочной железы возник у 1812 участниц исследования, причём риск заболеть обратно коррелировал с диетой, богатой фолиевой кислотой. Объяснение этому факту, пусть и частичное, было дано двумя исследованиями^{9,10}, одно из которых апеллирует к связи онкологических заболеваний и гомоцистеина, а второе доказывает, что в результате фолатного дефицита ослабляется общая Т-клеточная противораковая защита. Очень сходные данные получили мексиканские исследователи, опросившие 475 женщин с раком молочной железы на предмет повседневного рациона и потребления продуктов, богатых фолиевой кислотой.

Нормальный фолатный статус, по данным исследования, опубликованного в 2013 году¹¹, сокращает также риск **меланомы**.

Депрессия. Фолатный дефицит современная психиатрия всерьёз рассматривает как один из причинных факторов эндогенной депрессии. Впервые об этом заговорили ещё в 1963 году (Gough K.R., Read A.E., McCarthy C.F., Waters A.H.¹²), а уже 4 года спустя фолаты довольно успешно стали применять для лечения депрессии у больных эпилепсией^{13–15}. Сегодня корреляция между уровнем фолатов в организме и тяжестью депрессии доказана совершенно неоспоримо^{16–20}: более трети больных с большой депрессией имеют дефицит фолатов¹⁵. Также подтверждена и обратная связь: чем меньше фолатов в рационе, тем выше риск депрессии^{18–20}.

Сердечно-сосудистые риски. Фолатный статус особенно важен для сердечно-сосудистой системы. Влияние опосредовано в первую очередь гомоцистеином. Например, в ретроспективном когортном исследовании у 5056 участников с ишемической болезнью сердца в анамнезе измеряли уровень фолатов в крови в период 1970–1985 годов. На протяжении 15 лет зарегистрировано 195 смертей от ишемической болезни сердца.

При этом была выявлена достоверная корреляция между дефицитом содержания фолатов в рационе и смертностью от указанного заболевания²¹.

Беременность и роды

Вопреки распространённому мнению, что фолиевая кислота необходима исключительно для профилактики дефектов нервной трубки плода, спектр положительных влияний этого витамина на самом деле гораздо обширнее. В том числе на течение беременности и исход родов.

Во-первых, речь идёт о **преэклампсии**²². Доказанный факт — 64% беременных с умеренной и 78% с тяжёлой преэклампсией имеют дефицит фолатов. В итоге у этих женщин возрастают концентрации АПФ, ренина, ангиотензина — а это прямые причины артериальной гипертензии. Обратная связь также научно подтверждена: у здоровых беременных в популяции, даже принимающих фолаты с этапа прегравидарной подготовки, фолатный дефицит до 15% вполне возможен, однако в группе высокого риска преэклампсии этот показатель составляет уже 25%. Ещё хуже ситуация при реализованной преэклампсии: её средняя степень знаменуется дефицитом фолатов на уровне 65%, а тяжёлая — 78%²².

Почти у половины беременных 40% суточной дозы фолатов не усваивается из пищи. Среди первобеременных группы риска по преэклампсии дефицит фолатов составляет примерно 30% суточной дозировки, а при сочетании с мутациями гена, кодирующего MTHFR, возрастает до 60%. У женщин с преэклампсией, особенно средней и тяжёлой формы, мутации, препятствующие полноценному метаболизму фолатов, чрезвычайно распространены — их можно выявить как минимум у двух беременных из трёх.

Во-вторых, при нарушении фолатного статуса страдает **развитие плаценты**. В таких ситуациях плацента обычно имеет низкий вес, что отражает формирование фетоплацентарной недостаточности, характерен синдром задержки роста плода. Так, популяционное когортное исследование^{2,23} с участием 5805 женщин показало, что высокие уровни гомоцистеина коррелируют с более низким весом плаценты и маловесностью новорождённого. Чрезвычайно важно, что дефицит

фолатов в обсуждаемом исследовании коррелировал также с повышенным риском **преждевременных родов** — их вероятность была в 2,2 раза выше при недостатке фолатов. Кстати, риск преэклампсии также возрастал — в 2,1 раза.

Тему преждевременных родов при дефиците фолатов поддерживали также результаты крупного исследования Nordaland Homocysteine Study (2000)²⁴: гипергомоцистеинемия увеличивала риск преждевременных родов в 1,4 раза. Если же говорить в целом о **риске потери беременности**, имея в виду как недонашивание, так и невынашивание, то, согласно данным систематического обзора 1999 года²⁵, при дефиците фолатов вероятность такого сценария возрастает в 3,4 раза, на фоне гипергомоцистеинемии — в 3,7 раза, а при мутации MTHFR — в 3,3 раза. Тот же систематический обзор выявил достоверную связь между гипергомоцистеинемией и отслойкой/инфарктами плаценты (риск возрастает в 5,3 раза); аналогичная связь (хотя и не такая мощная — разница рисков в 2,3 раза) была зафиксирована для гомозиготных носителей мутации MTHFR.

Целью ещё одного любопытного исследования 2012 года²⁶ стала оценка взаимосвязи между исходами родов и концентрациями фолата/гомоцистеина в крови матери (n=227) и в пуповинной крови на момент родов. Выяснилось, что в **случае преждевременных**

родов концентрация фолатов в крови матери была статистически значимо ниже, чем в группе женщин, родивших в срок, — 14,4 нг/мл по сравнению с 25. Подобным же образом обстояло дело с содержанием гомоцистеина в группе с **преэклампсией** по сравнению с нормотензивными беременными: его было заметно больше при преэклампсии — 7,9 нг/мл по сравнению с 5,9.

Таким образом, анализ взаимосвязи нарушений метаболизма фолатов и гомоцистеина с течением беременности позволяет выделить ряд точек их соприкосновения, имеющих обширную доказательную базу.

- Преэклампсия.
- Фетоплацентарная недостаточность и задержка роста плода.
- Отслойка/инфаркты плаценты.
- Досрочное завершение беременности, причём как в плане преждевременных родов, так и в отношении самопроизвольных абортов.

Плод, ребёнок

Если учитывать, насколько многообразно влияние продуктов фолатного цикла на беременность, то становится очевидным, что и плод будет рисковать не только дефектами нервной трубки. Доказанными на данный момент считаются такие неблагоприятные связи, отражающие **слабость фетоплацентарного**





комплекса, сформированного в условиях фолатного дефицита:

- Низкая масса тела плода относительно срока гестации и маловесность новорождённого²⁴.
- Мертворождение при гипергомоцистеинемии — чаще в 2 раза²⁴.

Если же говорить о пороках развития, то фолатный дефицит неоспоримо связан с **дефектами закрытия нервной трубки** на ранних стадиях эмбриогенеза^{27–29}: *spina bifida*, менингоцеле, менингомиелоце-

нервной трубки прошло почти 18 лет³. Сегодня доказательность этой связи вышла на уровень систематического обзора, объединившего пять рандомизированных исследований, и выводы подтвердили **протективный эффект** ежедневного приёма добавок фолиевой кислоты в отношении дефектов нервной трубки^{29,31–33}; у плодов женщин, использующих фолатные добавки в критический период (до и после зачатия), частота этого нарушения сокращается **на 70%**³⁴.

в рационе беременной увеличивает вероятность аномалий **в 4 раза**.

Более того, выяснилось, что даже в отсутствие грубых пороков развития при фолатном дефиците ребёнок всё равно оказывается в группе риска. В целом врачи гораздо меньше осведомлены о том, что на ранних сроках беременности фолаты оказывают важное влияние на структуру и функцию ряда звеньев центральной нервной системы в самый критический период её становления. Например, норвежское когортное исследование позволило обнаружить взаимосвязь недостатка фолатов в рационе и выраженной **задержки развития речи** (до 3 лет). У детей, матери которых получали добавки фолиевой кислоты за 4 нед до беременности и в первые 8 нед гестации (26 232 ребёнка), отмечена частота этого нарушения 0,4%, а в группе детей без фолатной поддержки периконцепционного периода (11 532) задержку становления речи наблюдали более чем в 2 раза чаще — у 0,9%³⁶.

Ещё более грозная ассоциация обнаружена при изучении **аутизма** у детей без фолатной поддержки периконцепционного периода. Данные 2011 года постулируют, что материнская мутация MTHFR повышает риск аутизма у детей в 1,7 раза³⁷, что согласуется с ранее полученными данными о возможной взаимосвязи между нарушением обмена фолатов и аутическими расстройствами.

[Фолатный дефицит помимо дефекта нервной трубки напрямую связан с фетоплацентарной недостаточностью, задержкой роста плода и мертворождением.]

ле, незаращение швов черепа (*cranium bifidum*) с выпячиванием мозговых оболочек или даже мозговой ткани, анэнцефалия. Важно, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней после зачатия. Именно дефекты нервной трубки стабильно лидируют среди причин ранней неонатальной заболеваемости и смертности. **Анэнцефалию и расщелину позвоночника (*spina bifida*)** в мире регистрируют у 300 000 новорождённых в год³⁰.

С момента первых предположений о связи между фолатзависимым метаболизмом гомоцистеина и дефектами

По данным Итальянского национального института здоровья, приём фолиевой кислоты до и во время беременности в дозе 400 мкг/сут обеспечивает профилактику не только дефектов нервной трубки, но и **других аномалий развития**: нарушений эмбриогенеза мозга, пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, расщелины верхнего нёба, дефектов конечностей² и больших артерий, формирования пупочной грыжи и синдрома Дауна³⁵. Изучение 324 эпизодов рождения детей с дефектами конечностей и 4982 здоровых младенцев показало, что недостаток фолатов

Однозначные рекомендации

По итогам многолетних наблюдений, у детей супружеских пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота дефектов нервной трубки плода снижается в 3 раза в сравнении с популяционными данными³⁸. Согласно результатам многоцентрового исследования, охватившего 33 клинических центра Великобритании (обследованы 1817 женщин)³⁹, **72% случаев врождённых дефектов нервной трубки можно предотвратить** профилактическим назначением фолиевой кислоты женщинам детородного возраста. На Всемирном конгрессе FIGO (Рим, 2012) проф. Ли П. Шульман (Lee P. Shulman), ведущий специалист отдела клинической генетики медицинской школы Фейнберга (США), член исполкома Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) и основатель Американской коллегии медицинской генетики (American College of Medical Genetics), заявил, что приём фолиевой кислоты с целью профилактики дефектов нервной трубки в настоящее время следует считать стандартом.

И здесь один из ключевых моментов — **срок начала приёма фолиевой кислоты**. В норме заращение нервной трубки происходит в первые 4 нед беременности. На фоне дефицита фолатов деление клеток замедляется, и нервная трубка не успевает закрыться полностью или частично, обеспечивая спектр аномалий развития — от летальных до условно курательных. Коварство ситуации заключается в том, что именно в 4-ю неделю гестации обычно становится известно о наступлении беременности. Следовательно, профилактическое потребление фолатов необходимо начинать заранее, **оптимально за 16 нед перед зачатием**, для достижения достаточного уровня фолатов в крови к периоду нейруляции^{40,41}.

Не менее важный вопрос — необходимая доза фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям различных международных организаций (включая FDA), женщины с неотягощённым по дефектам нервной трубки анамнезом должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в сутки **как минимум** за месяц до зачатия и на протяжении I триместра беременности. В Италии также рекомендован (на законодательном уровне!) ежедневный приём 400 мкг фолиевой кислоты планирующим беременность женщинам⁴². Аналогичным рекомендациям следуют специалисты и в нашей стране⁴³.

Фортификация как выход?

Многогранность и выраженность негативных влияний фолатного дефицита на здоровье нации послужили толчком к тому, чтобы в развитых странах мира этим вопросом вплотную занялись правительственные структуры.

Самый яркий пример — **США**. Основываясь на мощной доказательной базе, в 1993 году Национальная служба здравоохранения страны выпустила рекомендацию, указывающую на необходимость ежедневного потребления всеми женщинами, способными к зачатию, 400 мкг фолиевой кислоты для снижения риска таких пороков развития, как расщелина позвоночника и другие дефекты нервной трубки.

Позже к процессу подключилась FDA. В 1998 году эта влиятельнейшая правительственная организация выпустила

постановление, согласно которому все зерновые продукты должны обогащаться фолиевой кислотой в концентрации 140 мкг на 100 г с целью увеличения потребления витамина в общей популяции до 100 мкг/сут^{44,45}. Это мероприятие получило название **фортификации пищевых продуктов фолиевой кислотой**. Результаты на популяционном уровне не заставили себя ждать, — согласно данным по 45 штатам и Вашингтону, с января 1990 года по декабрь 1999 года число новорождённых с дефектами нервной трубки **сократилось на 19%**⁴⁶.

[Профилактическое потребление фолатов для достижения достаточного их уровня к периоду нейруляции оптимально начинать за 16 нед перед зачатием.]

Сходная программа фортификации существует в Канаде и ещё примерно в 60 странах мира. В Италии необходимость ежедневного приёма 400 мкг фолиевой кислоты женщинами, планирующими беременность, законодательно закреплена с 2005 года⁴². Есть примеры аналогичных государственных инициатив и в России. На федеральном уровне действует медико-генетическая служба, разрабатывающая технологии профилактики врождённых пороков развития и контролирующая эффективность их внедрения в регионах⁴⁷. А в Самаре обоим супругам за 2–3 мес до зачатия фолиевую кислоту назначают в ежедневной дозе не менее 400 мкг, причём препараты пациентка, проходящая прегравидарную подготовку по программе профилактики врождённых пороков развития, получает бесплатно⁴³.

Ожидания и реальность

Таким образом, общепризнано, что фолатный дефицит — популяционная проблема, которая требует в том числе государственных решений. Однако даже если сравнить ожидаемую эффективность принимаемых мер (72%, данные Великобритании³⁹) и реальные цифры (19% за 10 лет наблюдений в США⁴⁶), то становится очевидным, что до эффективного решения вопроса ещё далеко. Дело в сложностях охвата пренатальными мероприятиями всех женщин репродуктивного возраста. У гораздо большей их части по тем или иным причинам фолатный дефицит сохраняется.

Одна из возможных дополнительных причин — тот факт, что организм усваивает только половину фолатов натуральных продуктов. Кроме того, как уже было сказано, при тепловой обработке пищи теряет до 90% фолатов, а зелёных частей растений в сыром виде современный человек потребляет явно недостаточно.

Вторая очевидная причина — плохая информированность женщин о том, насколько важно принимать фолиевую кислоту до беременности. Не менее важен третий фактор — груз генетических мутаций, в связи с чем даже потребление обогащённых фолиевой кислотой продуктов и/или приём фолат-

ных добавок не обеспечивает нужного протективного уровня фолатов в эритроцитах (906 нмоль/л и выше)².

Очевидно, что решение этой проблемы требует большей изобретательности и результативности.

Неожиданное решение

Ежегодно в России различные дефекты нервной трубки диагностируют у 0,5% новорождённых, а около 300 детей с такими диагнозами погибают — это примерно 2% общей детской смертности¹. Всё это — весьма тревожный фон для такого медико-социального факта, как незапланированная беременность. Ещё в обзоре 2004 года, основанном на 12 исследованиях, показано, что 10–62% зачатий в Европе спонтанны (Информационное письмо «Защита матери и плода ещё до наступления беременности: три причины для выбора КОК с фолатами»). Женщина, принявшая судьбоносное решение о сохранении ребёнка, в таком случае объяснимо лишена прегравидарной подготовки и, соответственно, рекомендаций о приёме фолиевой кислоты.

Ещё 40% женщин самостоятельно прекращают принимать оральные контрацептивы, не поставив своего врача в известность о планируемой беременности. По данным М. Cronin (2009), через один цикл после прекращения оральной контрацепции беременность наступает у 21% женщин, а через три цикла этот показатель возрастает до 46%³⁸. И в этой ситуации никто из медицинских работников не может рассказать женщине о важности прекоцепционного употребления фолиевой кислоты. Так, может быть, лучше начинать

[В США посчитали важным обогащать фолатами рацион всей нации — независимо от репродуктивных планов.]

её приём заранее? Причём воспользоваться уже существующей мотивацией пациентки к применению другого препарата, к примеру гормонального контрацептива.

Эта мысль впервые громко прозвучала в 2003 году на заседании Надзорного комитета по препаратам для репродуктивного здоровья FDA⁴⁸: именно комбинированные гормональные контрацептивы могут служить удобным способом доставки фолатных добавок в организм женщин детородного возраста. С этого момента началась разработка противозачаточных средств с добавлением активной формы фолиевой кислоты. Первым контрацептивом, одобренным FDA 24 сентября 2010 года, стал Beyaz*. В его состав вошли 3 мг дроспиренона, 20 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг левомефолата кальция (режим «24/4»). В 2011 году это противозачаточное средство было зарегистрировано в России под названием «Джес Плюс»; в том же году был зарегистрирован препарат «Ярина Плюс» с тем же составом, но для приёма в режиме «21/7».

Простота и эффективность решения проблемы фолатного дефицита обоснована несколькими аспектами. Во-первых, многие женщины попросту забывают регулярно принимать

витаминовые добавки⁴⁹, тогда как режим приёма контрацептивов большинство соблюдают чётко^{2,50}. Добавление фолата к оральным контрацептивам придаёт уверенности в том, что женщина регулярно получает его в нужных дозах²⁹. Во-вторых, те 16 нед, которые нужны для насыщения организма фолатами, должны быть адекватно защищены от нежелательной беременности. В-третьих, активная форма фолата — левомефолат кальция — даёт возможность «обойти» трудность с мутацией MTHFR. Об этом подробнее.

Полезный синергизм

Левомефолат кальция, также называемый «Метафолином»**, разрешён к использованию в качестве пищевой добавки²⁹. Это активная, стабильная форма фолиевой кислоты, которая не требует ферментации и напрямую усваивается организмом. Она лишена многих неудобств, типичных для исходного вещества. Так, биодоступность при однократном пероральном приёме дозы левомефолата кальция гораздо выше, чем у той же дозы фолиевой кислоты^{51,52}. Дело в том, что для усвоения фолиевой кислоты фермент MTHFR нужен, а для усвоения левомефолата кальция — нет, так как именно это вещество образуется из фолиевой кислоты под воздействием MTHFR. И оно же выступает наиболее стабильной природной формой фолата, циркулирующей в крови⁵³.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2002 года показало, что приём **низких доз** левомефолата кальция (113 мкг/сут) и фолиевой кислоты (100 мкг/сут) в течение 24 нед сопоставимо увеличивал уровень фолатов в эритроцитах и плазме у женщин детородного возраста⁵⁴. Позже, в 2006 году, было доказано **большее насыщение эритроцитов фолатами** при употреблении этого препарата в дозе 416 мкг/сут, чем фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут, на протяжении 24 нед⁵⁵. Не менее успешно он снижал в крови концентрацию гомоцистеина — и делал это **лучше** фолиевой кислоты (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование)⁵⁴.

Показательны клинические исследования собственно препарата Beyaz. В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого активно контролируемого испытания в параллельных группах в популяции женщин США 379 пациенток в рамках каждого 28-дневного курса лечения получали комбинации «20 мкг этинилэстрадиола/3 мг дроспиренона/451 мкг левомефолата кальция» или «20 мкг этинилэстрадиола/3 мг дроспиренона в течение 24 дней с последующим приёмом 451 мкг левомефолата кальция или плацебо соответственно на протяжении 4 дней». Конечными точками исследования были уровни фолатов в эритроцитах и плазме крови на 24-й неделе, среднее изменение концентрации фолатов в эритроцитах и плазме крови, на основании чего проводили расчёт среднего снижения риска дефектов нервной трубки плода⁵⁶.

После 24 нед лечения уровни фолатов в эритроцитах и плазме крови у женщин, которые получали оральный контрацептив

* Читать как [bid□az].

** Левомефолат кальция (Метафолин) — зарегистрированный товарный знак компании Merck KGaA, Германия. ACOG Practice Bulletin, July 2003.

с левомефолатом кальция, были значимо выше, чем во второй группе. Средний уровень фолатов в эритроцитах увеличился до 16 нед, после чего оставался стабильным, составляя 1406 ± 440 нмоль/л на 24-й неделе у женщин, получавших Вуяз («Джес Плюс»). В контрольной группе наблюдали лишь незначительные колебания в сравнении с исходным уровнем (1024 ± 293 нмоль/л на 24-й неделе). Спустя 4 нед в первой группе уровень гомоцистеина в плазме начал снижаться с исходных 7,2 до 6,9 мкг/л через 8 нед, а затем оставался стабильным до конца исследования.

А вот совсем свежие данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами и активным контролем, завершившегося в США в 2012 году, где изучали фолатный статус и концентрацию гомоцистеина в плазме крови пациенток в течение 24-недельного приёма оральных контрацептивов с левомефолатом кальция²⁹. Установлено, что у здоровых женщин такая схема контрацепции сопровождается клинически значимым повышением уровня фолатов в крови до $63,7 \pm 24,3$ нмоль/л уже на 8-й неделе и снижением гомоцистеина в плазме с $7,2 \pm 1,1$ до $6,9 \pm 1,1$ мкг/л.

По данным Американского общества по репродуктивной медицине (2010), приём комбинированных эстроген-гестагенных средств с левомефолатом кальция снижает частоту дефектов нервной трубки на 23–31% в сравнении с пациентками, использующими обычные гормональные контрацептивы.

А если в планах нет беременности?

Множество контраверсий, сопровождавших появление обогащённых фолатами гормональных контрацептивных препаратов, при внимательном анализе можно резюмировать одним вопросом: «А нужны ли они женщине, не планирующей беременность?» (Целесообразность для грядущего, в пределах 16–24 нед, зачатия и будущего плода настолько очевидна, что обсуждать её дальше не имеет смысла.)

Что же касается женщины без репродуктивных планов, то стоит вспом-



© Ткачёва Юлия Алексеевна / Фотобанк Гори

нить опыт фортификации фолатами пищевых продуктов в США, где результаты множества исследований стали причиной обогащения фолиевой кислотой рациона **всей нации** независимо от репродуктивных планов и половой принадлежности. Планируемые результаты — облегчение груза онкологических болезней, депрессивных расстройств и, самое важное, сердечно-сосудистой заболеваемости, которая во всех странах мира занимает первое место в структуре смертности населения.

Рассуждая о женщинах без ближайших репродуктивных планов, стоит вспомнить также об упоминавшихся выше малых симптомокомплексах (астения, дисфорические нарушения и ухудшение памяти, угнетение секреторного звена иммунной системы, нездоровый цвет лица, тусклые и ломкие волосы), для устранения которых необходимо восполнение фолатного дефицита⁴. Добавив контрацептивные и неконтрацептивные достоинства средств с дроспиреноном (терапия акне, предменструального синдрома, симптомов задержки жидкости в организме — показания согласно инструкции), можно прийти к выводу, что новое поколение гормональных противозачаточных средств, выполняющих функцию «троянского коня» по доставке фолатов, может быть довольно полезно как в плане общего соматического и душевного здоровья, так и для достижения ощутимого beauty-эффекта.



Фолиевая кислота, фолаты и врождённые пороки развития (и в первую очередь дефекты нервной трубки) — об их печальной связи современные акушеры-гинекологи хорошо осведомлены. Жаль, что, принимая в расчёт в целом невысокую частоту этих пороков (0,5% новорождённых), далеко не все специалисты считают важным **не забыть** рекомендовать фолиевую кислоту каждой своей пациентке. И напрасно. Этот относительно редкий порок, так легко предотвратимый, может стать огромной трагедией для семейной пары, и именно такова цена врачебной «забывчивости».

Профилактика врождённых пороков развития и осложнений беременности (а также соматических заболеваний), самым тесным образом связанных с дефицитом фолатов, уже во многих странах приобрела статус государственной задачи. Уже 60 стран мира внедрили стратегии обогащения фолатами некоторых продуктов питания. Россия пока лишь в начале этого пути, и сейчас нам особенно важна вся доказательная и проверенная информация о роли фолатов в организме. Чем больше мы будем об этом знать, тем с большей ответственностью будем подходить к рекомендациям по возмещению их дефицита. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Соловьёва А.В., Добрецова Т.А. Влияние комбинированных гормональных контрацептивов на женскую сексуальность // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 63–68.
- Радзинский В.Е., Слюсарева О.А. Программированные роды в современном акушерстве // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 70–74.
- Слюсарева О.А., Руднева О.Д. Контраверсии диагностики и лечения гиперплазии эндометрия // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 76–80.

ТОЖЕ НАША КОМПЕТЕНЦИЯ

Влияние комбинированных гормональных контрацептивов
на женскую сексуальность



Авторы: Алина Викторовна Соловьёва, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; Татьяна Анатольевна Добрецова, StatusPraesens (Москва)

При запросе «сексуальные отношения» поисковая система «Яндекс» выдаёт более 19 млн ссылок на различные интернет-порталы. Это самое яркое свидетельство общеизвестного факта, что с той или иной степенью явности тема сексуальности волнует большинство людей. Именно поэтому всё, что так или иначе может изменить эту сторону человеческой жизни (ослабив или усилив!), вызывает не просто большой, а жгучий интерес. И одна из таких точек интереса — влияние гормональных контрацептивов на сексуальность.

Во все времена, в течение многих тысячелетий женщины стремились управлять своей судьбой, и лишь с середины XXI века они обрели реальную возможность выбирать как время рождения детей, так и их количество. Не удивительно, что с самого начала эры контрацепции как минимум половина женского населения развитых стран была готова мириться со многими недостатками противозачаточных средств: их не останавливали даже рост волос на лице, прибавка массы тела, а также все прочие риски, присущие первым, довольно несовершенным поколениям противозачаточных средств. Безропотно принимали женщины и некоторое (хотя контраверсионное до сих пор) негативное влияние на либидо и сексуальность в целом. Тем не менее в процессе развития гормональной контрацепции и появления новых поколений препаратов исследователи накопили доказательную базу о воздействии современных противозачаточных средств на сексуальность. И обнадеживающие новости по этой теме есть.

Но сначала о данных, накопленных за 50 с лишним лет существования гормональной контрацепции. Как изменяют комбинированные противозачаточные средства сексуальность женщины? На этот вопрос отвечает доказательная медицина.

Больше в минус

По заключению авторов систематического обзора 2012 года (Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.T.)¹, «...медицинские работники должны надлежащим образом предупреждать своих пациенток о негативном влиянии, которое **могут** оказывать гормональные контрацептивы на женскую сексуальность». Такой вывод специалисты Джорджтаунского университета (штат Вашингтон, США) сделали после тщательного анализа всех доступных на тот момент публикаций научного портала MEDLINE, аккумулирующего большинство заслуживающих внимания результатов медицинских исследований.

Обзор, включающий 78 источников информации с 1966 по 2011 год, описывает как положительные, так и отрицательные воздействия пероральных эстроген-гестагенных средств на сексуальность женщин. Причём отрицательных влияний, по заключению экспертов, было несколько больше. Правда, важно подчеркнуть — обзор охватывал **все поколения** средств пероральной гормональной контрацепции.

Положительные эффекты **напрямую** ни одно исследование, к сожалению, не подтверждало. Одна работа 2004 года² связывала некоторое повышение сексуальности с тем, что женщины, принимающие гормональные контрацептивы,



[Медицинские работники должны надлежащим образом предупреждать своих пациенток о негативном влиянии, которое могут оказывать гормональные контрацептивы на женскую сексуальность.]

меньше опасаются нежелательной беременности, что приводит к более раскрепощённым интимным отношениям. Вторая группа исследований, посвящённых успешному купированию акне с помощью контрацептивов (например, в одной научной работе³ участвовали 507 женщин), в качестве одного из выводов **предположила** рост сексуальности за счёт благотворного влияния на психологические аспекты вследствие исчезновения акне^{3,4}.

Раздел разбираемого систематического обзора¹, посвящённый **негативным** воздействиям, оказался более информативным. Косвенное отрицательное влияние на сексуальные отношения эксперты связали с тремя группами факторов.

- Склонность к сухости влагалища на фоне приёма контрацептивов.
- Более частое появление вульводинии.
- Некоторые функционально-анатомические изменения малых половых губ, области входа во влагалище и даже артерий клитора.

Сухость влагалища, ассоциированная с гормональной контрацепцией, была описана в двух публикациях 1996

и 2006 годов^{5,6} у 30% из 644 женщин, что, по мнению других авторов^{7,8}, может обуславливать развитие атрофического вульвовагинита и не способствует гармоничным сексуальным отношениям. Снижение болевого порога у трети женщин и склонность к вульводинии (вестибулодинии) на фоне длительного приёма комбинированных контрацептивов описаны в исследованиях 1994–2007 годов^{9–12}. Работа 2012 года¹³ выявила истончение малых половых губ и сокращение объёма тканей преддверия влагалища (данные УЗИ), а также снижение индекса пульсации дорсальной артерии клитора и задней лабиальной артерии. Функционально-анатомические изменения в цитируемом исследовании коррелировали со снижением индекса женской сексуальности по шкале Мак-Кой.

Особое внимание в систематическом обзоре уделено влиянию эстроген-гестагенных препаратов **на либидо**. Авторы нескольких исследований расценивают изменение сексуальности как следствие повышения уровня глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), а именно андрогены, называемые также «секс-гормонами», так как именно они в женском организме отвечают за половое влечение и выступают важным компонентом гормональной регуляции полового акта. Поскольку идеальное содержание ГСПГ представляет собой некую равновесную константу, смещение его уровня в любую из сторон в целом сказывается не лучшим образом: недостаток ГСПГ обеспечивает чрезмерную концентрацию в крови свободных андрогенов (со всеми неприятными следствиями гиперандрогенизма), а избыток этих глобулинов «забирает» из свободного кровотока слишком много андрогенов, что неминуемо отражается на либидо.

Это нашло своё подтверждение в работах нескольких коллективов итальянских учёных, изучавших действие разных составов комбинированных препаратов^{14–17}. Результаты исследований показали, что **все** современные гормональные контрацептивы дозозависимо **повышают** синтез ГСПГ в печени, причём действие различных комбинаций эстрогена и гестагенов выражено неодинаково. Что в свою очередь отрицательно влияет на либидо и женскую сексуальность в целом.

Тем не менее ещё в 1987 году, располагая данными о подавлении женской сексуальности контрацептивами только первых поколений (существенно уступающими современным по побочным эффектам и суммарным рискам), ВОЗ официально резюмировала, что данные за 25-летний период представлены в недостаточном объёме, а выявление отрицательных последствий требует дополнительных исследований¹⁸.

Как и предсказывала ВОЗ, сегодня результаты новых исследований современных поколений контрацептивов дают возможность специалисту назначать средства не просто с минимальным отрицательным, но даже с **положительным** влиянием на либидо.

Новые данные: больше в плюс

Авторы цитируемого систематического обзора совершенно необъяснимо привели лишь краткий анализ результатов исследования, опубликованного в октябре 2011 года. Работа касалась нового поколения гормональных контрацептивов, впервые в истории контрацепции имеющих в своём составе вместо

этинилэстрадиола натуральный эстроген — эстрадиола валерат. Смена эстрогенового компонента (вкупе с удачной прогестагенной парой — диеногестом) позволила итальянским учёным¹⁵ получить иные данные о влиянии контрацептивов на женскую сексуальность.

Всего в цитируемом исследовании приняли участие 72 здоровые женщины от 18 до 48 лет. Критериями включения служили активная половая жизнь с постоянным партнёром на протяжении более 6 мес, отсутствие противопоказаний для приёма комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, а также ненарушенные сексуальные функции партнёра.

Критерии исключения были чрезвычайно многочисленны и строги. Так, в исследование не допускали женщин со значимыми соматическими нарушениями (артериальная гипертензия, тяжёлая форма сахарного диабета, дисфункция печени, ожирение, индекс массы тела более 30 кг/м²), а также с заболеваниями вульвы и влагалища, способными нарушить сексуальную функцию (бактериальный вагиноз, дистрофический вульвовагинит). Очень важно было не допустить искаже-

ния результатов влиянием на психику (никотино- и наркозависимость, приём психотропных средств). Наличие беременности в течение предыдущих 6 мес послужило отдельным критерием исключения. В ряде случаев возникали ситуации, делающие дальнейшее участие в испытании невозможным, например прекращение отношений с партнёром или планирование беременности.

Для ановуляторных циклов характерно эволюционно обусловленное снижение либидо, и поэтому подтверждение овуляции было обязательным условием для начала участия в исследовании: всем женщинам проводили УЗИ малого таза с одновременным определением уровня прогестерона на 10, 13 и 16-й дни менструального цикла. Таким образом, на предварительном этапе были выбраны 17 женщин, а к самому исследованию приступили 54.

Поскольку мерой сексуальности выступают субъективные переживания, исследователи применили метод анкетирования. В данном случае использовали несколько вариантов анкет: опросники SPEQ¹⁹, применённый в модификации

Мак-Кой, и SF-36²⁰ (отражает качество жизни). Дополнительно женщин просили вести дневник индивидуального самонаблюдения; параллельно мониторировали лабораторные показатели гормонального фона.

Опросник SPEQ объединяет параметры, помогающие оценить степень удовлетворённости сексуальными отношениями и характер дисфункций. Все участницы заполняли соответствующие графы опросника на 2, 7, 14, 21, 26 и 28-й дни исходного цикла, а также в аналогичные дни третьего и шестого циклов приёма препарата, содержащего эстрадиола валерат и диеногест.

Согласно динамике данных SPEQ, к 6-му циклу на протяжении всего исследования происходило «реформирование сексуальности». Основные показатели сексуальных функций улучшились: либидо, удовольствие от общения с партнёром, половое возбуждение и оргазм. При этом для каждой участницы частота сексуальных контактов была неизменной, а партнёр — постоянным, что лишний раз подтвердило вывод о том, что не количество, но качество сексуаль-

Оцениваем сексуальность в баллах

Опросник SPEQ (Short Personal Experience Questionnaire) — адаптированная форма большого теста женской сексуальности, названного по имени автора Мак-Кой (Norma L. McCoy); опросник широко используют в США и Европе, он содержит вопросы субъективной оценки качества взаимоотношений с партнёром и сексуальной активности.

Отмечают показатели по 5-балльной шкале Лайкерта, используемой для оценки субъективных ощущений. Диапазон ответа — от «абсолютно неверно» до «абсолютно верно». В отличие от вопроса, предполагающего ответ «да» или «нет», шкала позволяет **оценить степень** суждения. Сумма менее 8 баллов характерна для сексуальных дисфункций.

Показатель	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Удовольствие от общения с партнёром (любовь)	Нет	Очень слабое	Слабое	Среднее	Сильное	Очень сильное
Возбуждение во время секса (лубрикация)	Нет	Очень слабое	Слабое	Среднее	Сильное	Очень сильное
Оргазм	Нет	Очень редко	Редко (менее половины случаев)	Иногда (около половины случаев)	Почти всегда (более половины случаев)	Очень часто или всегда
Либидо (вожделение, страсть к партнёру)	Нет	Очень слабое	Слабое	Среднее	Сильное	Очень сильное
Частота контактов за последнюю неделю	Нет	Очень редко	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
Диспареуния	Нет	Очень редко	Редко (менее половины случаев)	Иногда (около половины случаев)	Часто (более половины случаев)	Очень часто или всегда

ных отношений для женщины определяет степень её удовлетворённости. При этом дополнительно претерпел видимые изменения сам характер сексуальности. На предварительном этапе, до начала исследований, либидо и прочие характеристики нарастают от 2–7-го к 14-му дню цикла, а в лютеиновую фазу происходило их снижение. К шестому циклу приёма гормональной контрацепции пик сексуальности сместился на 7-й день цикла с последующим постепенным снижением к 28-му дню, что стало очередным доказательством реального влияния изучаемого гормонального контрацептива на параметры сексуальных функций.

Динамика лабораторных параметров показала достоверное увеличение концентрации ГСПГ на 66% (с 38 до 57 нмоль/л), а индекс свободного тестостерона, соответственно, снизился на 43%, что также было достоверным. Снижение свободного тестостерона и дигидроэпиандростерона сульфата, хотя и было зафиксировано, достоверным не оказалось. Тем не менее, несмотря на ослабление андрогенного влияния, субъективно женщины отметили

Для неспецифической оценки качества жизни применяли опросник SF-36*; его широко используют в США и Европе. Анкетирование проводили сначала на этапе предварительного исследования, а затем на 26-й день (последний день приёма активной таблетки) третьего и шестого анализируемых циклов. Все женщины отметили улучшение качества жизни на третьем цикле по некоторым, а на шестом цикле — по всем показателям физического и психологического самочувствия.

Анкетные опросы, как правило, позволяют оценивать проблему сексуальных отношений в большей степени ретроспективно, поэтому могут содержать ошибки. Ежедневные дневники самонаблюдения созданы с целью преодолеть эти ограничения. В ходе описываемого исследования участницам предлагали в ежедневном режиме максимально искренне излагать события прошедшего дня. В дневник следовало фиксировать также данные о наличии или отсутствии боли, о характере менструального кровотечения и предменструального синдрома. Здесь стоит отметить, что 16 женщин

шает частоту предменструальных нарушений. Отдельный акцент исследователи сделали на том, что это была первая научная работа, доказавшая положительное воздействие контрацептива с динамическим режимом дозирования (многофазного), содержащего натуральный эстроген, на женскую сексуальность.

Почему?

Объяснений для положительного влияния контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, на женскую сексуальность может быть довольно много (тем более что комментировать уже доказанный факт несколько проще, чем на основании теоретических выкладок прогнозировать реальные эффекты). Итак, речь идёт о двух сферах влияния, на которые это инновационное средство может оказывать реальное воздействие.

Первая — **высшая нервная деятельность**. Ранее уже был упомянут психологический комфорт, обусловленный уверенностью в надёжной контрацепции, — высокая степень защиты от нежелательной беременности снимает тревожность и делает женщину более раскрепощённой²¹. А поскольку у «Клайры» (именно этот препарат содержит обсуждаемое сочетание эстрадиола валерата и диеногеста) индекс Перля даже при реальном применении низок (0,79; идеальный индекс — 0,42¹⁵), этот механизм действительно помогает женщине снять тревожность при половых контактах. Правда, очень важно, чтобы женщина об этом знала — это уже задача врача, назначающего контрацептив.

Тем не менее сугубо психологией влияние нового контрацептива не ограничивается. Большинство женщин в опросниках, посвящённых качеству жизни, отметили хорошее эмоциональное самочувствие, вероятно, за счёт благотворного действия на центральную нервную систему, поскольку в тканях головного мозга расположено множество рецепторов к эстрогенам как α -, так и β -разновидностей. Плотность рецепторов различается в зависимости от отдела головного мозга, однако важно, что эндогенные эстрогены стимулируют в равной степени оба типа рецепторов, тогда как этинилэстрадиол, бесценное до недавнего времени

[У комбинированного контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, впервые в истории гормональной контрацепции зафиксировано стимулирующее воздействие на женскую сексуальность.]

улучшение основных характеристик сексуальных отношений. К слову, такое действие на ГСПГ в ряду гормональных контрацептивов в минимальной степени выражено именно у комбинации эстрадиола валерата и диеногеста (см. далее).

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что сообщения о болевых ощущениях в начале полового акта (диспареунии) в исходном цикле женщины оценивали максимум на 1,6 балла из пяти возможных, однако к последнему циклу приёма препарата женщины присваивали этому показателю уже 0,5–0,9 балла при высокой достоверности выявленных различий ($p < 0,05$). Стоит напомнить, что из исследования были исключены женщины с признаками дистрофического вульвовагинита и любыми инфекциями.

(9%) с явлениями предменструального синдрома в анамнезе зафиксировали их ослабление или исчезновение к шестому циклу наблюдения, что могло быть связано с улучшением качества жизни и сексуального здоровья.

Авторы работы сделали вывод о том, что приём комбинированного контрацептива, содержащего **эстрадиола валерат** и **диеногест**, **положительно влияет на качество жизни сексуально активных женщин**. Благодаря динамическому режиму дозирования препарат, во-первых, поддерживает цикличность сексуальности (в целом действуя на неё некоторым усиливающим образом), а во-вторых, умень-

* С англоязычной версией опросника можно ознакомиться по ссылке http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html.

СЕКСУАЛЬНОСТЬ И КОМБИНИРОВАННЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ С ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТОМ И ДИЕНОГЕСТОМ



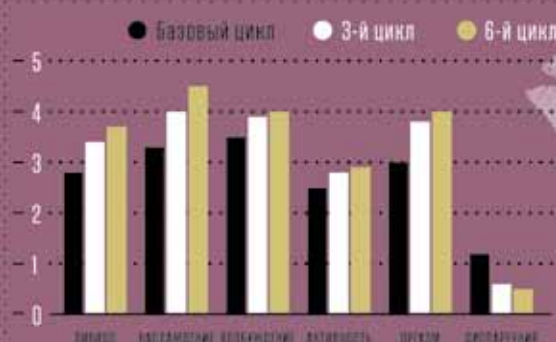
СУММАРНЫЙ ИНДЕКС СЕКСУАЛЬНОСТИ*

Сумма баллов индекса женской сексуальности



Ключевая позиция: терапия не только влияет на количественный показатель (индекс сексуальности), но и отчетливо преобразует все качественные характеристики половой жизни пациенток — кривые через 3 и 6 мес разительно отличаются от исходных показателей не только расположением, но и конфигурацией.

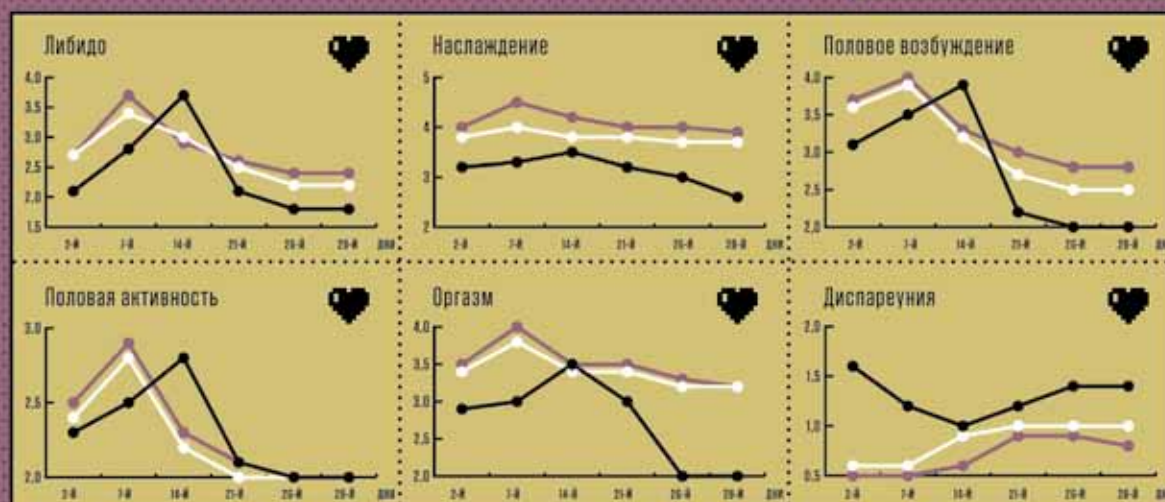
ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СЕКСУАЛЬНОСТИ НА 7-й ДЕНЬ ЦИКЛА**



* Nappi R.E., Davis S.R., Parke S. et al. Effects of estradiol valerate/dienogest compared with ethinyl estradiol/levonorgestrel on libido // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. P. 1–315.

** Caruso S., Agnello C., Romano M. et al. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8 (10): P. 2841–2850. (PMID: 21810188)

СЕКСУАЛЬНОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДНЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**



эстрогенное «плечо» комбинированного контрацептива, избирательно активирует лишь α -рецепторы. Эстрадиола валерат же по активности полностью подобен эндогенному эстрогену. Вероятно, отсюда и возникает разница клинических эффектов между препаратами синтетических и натуральных эстрогенов²¹.

[Стимуляция рецепторов к эстриолу обеспечивает пролиферацию и дифференциацию эпителия мочеполовых путей, а это хорошо сказывается на сексуальности.]

Вторая группа положительных эффектов связана непосредственно с влиянием на репродуктивную систему женщины. Специфика метаболизма эстрадиола валерата обеспечивает его быструю и интенсивную трансформацию в пищеварительном тракте (в первую очередь в печени) в эстриол, эстрон и эстрона сульфат. Все метаболиты циркулируют в высоких концентрациях и служат резервуаром эстрадиола, однако при этом они могут оказывать собственные эффекты²². Отдельного внимания заслуживает позитивное воздействие эстриола, рецепторы к которому расположены исключительно в эпителии мочеполовых путей — влагалище, матке, мочеиспускательном канале и мочевом пузыре. Следствием такой усиленной стимуляции эстрогеновых рецепторов становятся пролиферация и дифференциация эпителия²³. Пролиферирующий эпителий накапливает больше гликогена — пищевого субстрата для лактобактерий. Активизация их жизнедеятельности смещает рН влагалищной среды в кислую сторону, восстанавливая и поддерживая вагинальный нормоценоз. Итог указанных изменений — улучшение тургора местных тканей и более комфортные половые отношения.

Далее, если говорить о либидо, то не только в мужском, но даже в женском организме эта функция обусловлена влия-

нием пула свободных андрогенов. Уже упомянутый ГСПГ как «буфер» для поступающих в кровь мужских половых гормонов при избыточном его количестве способен связывать слишком много андрогенов, что неминуемо негативно отразится на либидо (правда, при этом нежелательные явления гиперандрогении в виде акне и гирсутизма также нивелируются). В ряду гормональных контрацептивов именно у «Клайры» влияние на ГСПГ хотя и присутствует, но выражено в минимальной степени^{15,21}.

Не менее важно, что диеногест (прогестагенное «плечо» препарата) метаболически нейтрален²³ и в отличие от многих гестагенов предыдущих поколений не оказывает антиэстрогенного воздействия — эстриол может беспрепятственно реализовывать свой положительный потенциал. При этом контрацептив практически не влияет на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза, а масса тела при регулярном приёме остаётся стабильной²⁴.

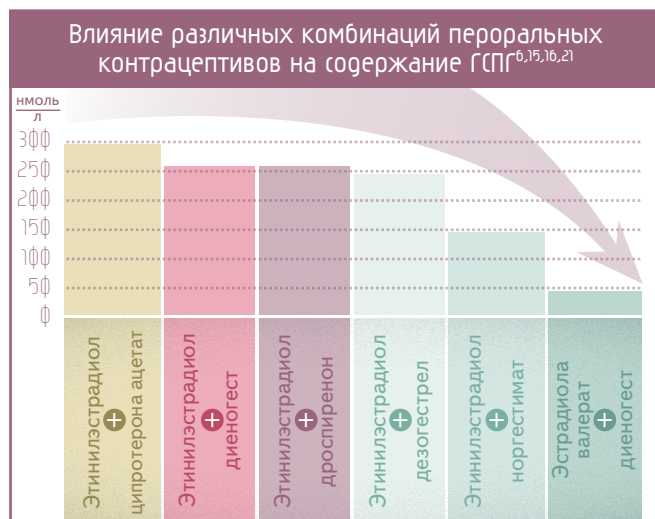
Свое значение имеет также доказанное ослабление меноррагии и дисменореи. Сокращая объём менструальной кровопотери (сегодня это единственный контрацептив в России с официальным показанием к применению при обильных менструациях*), препарат препятствует анемизации женщины, сохраняя её физическое состояние и самочувствие, необходимые для реализации сексуальности.



В своё время громкое заявление «У нас в стране секса нет» прозвучало как действительно контраверсионное, поскольку отражало реальное мнение значимой части населения Советского Союза. За 25 лет общественное сознание претерпело большие изменения, и процесс принятия сексуальности как важной составляющей любого социума стал одной из знаковых черт двух последних десятилетий. Бесспорно, можно обвинять средства массовой информации в чрезмерном внимании и популяризации этой стороны человеческой жизни, однако сегодня важно констатировать: пришло время для зрелого подхода к формированию общественного отношения к человеческой сексуальности — без ажитации, но с чётким пониманием важности и ответственности этого вопроса. Ответственности всеобщей — каждого индивидуума, родителя, педагога, общественных институтов и средств массовой информации. И, конечно, врачей. Сексуальность — несомненный показатель здоровья человека, именно поэтому любые назначения, так или иначе изменяющие эту сторону человеческой жизни, врач должен делать с открытыми глазами и располагая всей необходимой информацией.

Сегодня изучение и применение натуральных эстрогенов открывает новые возможности для гормональной контрацепции. Как сказал писатель Андре Жид, лауреат Нобелевской премии 1947 года, «жизнь такова: как только закрывается одна дверь, открывается другая». Препараты с натуральными эстрогенами — это и есть та самая «другая» дверь. В будущее из настоящего. **SP**

* См. статью «Обильные менструации: время новостей» на с. 47.





Клайра

Контрацепция с женской формулой

Отличное самочувствие*
Менструальный комфорт**
Стабильный вес***



Краткая инструкция по применению

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 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 (микро 20); розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 2 мг диногеста (микро); бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 3 мг диногеста (микро); красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозмимии 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; наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия); 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; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозмимии; курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; обширные хирургические вмешательства; обширная травма; 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. Препарат Клайра показан только после наступления менархе.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся аменорея, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагии), дискомфорт и боли в молочных железах, нарушения в области осеов, боли в суставах, акне, головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), повышение массы тела, боли в животе (в т.ч. вздутие живота).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-0010. Актуальная версия инструкции от 21.10.2010 г.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, проведено Шеринг ГмХ и Ко. Продукциос КГ, Германия

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*В открытом многоцентровом исследовании (European Efficacy Study) с участием 1377 женщин 18–50 лет в течение 20 циклов 89,7% и 86,4% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое самочувствие улучшилось соответственно или осталось прежним при приеме Клайры. Zeun et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–232

**У женщин, применявших Клайру, отмечалось значительное снижение менструального кровотечения по сравнению с плацебо, Fraser IS, McCarron G, Randomized trial of 2 progestin and 2 progestin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991; 31 (1): 66–70

***В European Cycle Control Study с участием 399 женщин, применявших Клайру в течение 7 циклов, средняя масса тела оставалась без изменений, Mansour D, Nelson A, Parke S, and co. Abstract and oral presentation at 8th Congress of the European Society of Gynecology, 10–13 September 2009, Rome, Italy



150 Years
Science For A Better Life®

150 лет Науки Для Лучшей Жизни

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WH.05.2012.0135

реклама



коридор безопасности

Программированные роды в современном акушерстве



Автор: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ольга Александровна Слюсарева, канд. мед. наук, докторант той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Ольга Катаева

Акушеры-гинекологи во всём мире всё чаще отмечают не вполне отрадное явление: кесарево сечение как метод родоразрешения перешло из статуса необходимого вмешательства в инструмент перестраховки и даже удовлетворения пожеланий женщины. В некоторых странах до 50% детей рождаются абдоминальным путём, что лишает их воздействия многих эволюционно сформированных механизмов, необходимых для становления будущего микробиома, развития чувствительных анализаторов, а также, по мнению некоторых исследователей, ряда функций высшей нервной деятельности.

Идеология программированных родов как некой альтернативы, призванной оптимизировать как число кесаревых сечений, так и показания к ним, разделила врачей на два лагеря: сторонников и противников этой концепции. Благодатная тема для дискуссий! Однако несомненно одно: программирование родов даёт редкий шанс провести женщину по своеобразному «коридору безопасности», позволяющему реально снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности без неоправданного увеличения доли кесаревых сечений.

Неоспоримый факт — программированные роды постепенно завоевывают популярность в среде думающих акушеров-гинекологов. Главная причина — контролируемая вариативность завершения таких родов¹, процесс по их ведению *per vias naturales* может быть «отыгран назад»; при этом тактика родоразрешения

остаётся в нише активного, но не агрессивного вмешательства. Программированные роды в целом позволяют оптимизировать продолжительность и течение родового акта при доношенной беременности, уменьшить число эпизодов слабости и дискоординации родовой деятельности, снизить частоту кесарева сечения у женщин с высоким

перинатальным риском. Однако медицина всегда относительна, и невозможно раз и навсегда установить единый шаблон родов для всех женщин.

Экстрагенитальные, но не фатальные

Сегодня как в мире, так и в России мы наблюдаем весьма положительную тенденцию: показатели материнской и перинатальной смертности снижаются. Однако если «копнуть глубже», в структуру причин, то среди них не просто сохранилась, а существенно выросла значимость экстрагенитальных заболеваний, которые относят к категории частично управляемых причин. Безусловно, хорошо, что перестали преобладать совсем уж управляемые факторы (кровотечения, гестозы, сепсис), однако достаточно ли в нашей стране приложено усилий к тому, чтобы снизить долю экстрагенитальных болезней в структуре причин материнской смертности? Ведь чем цивилизованнее страна и ниже показатель материнской смертности в целом, тем больший удельный вес имеют непредотвратимые причины — эмболии. По сравнению со средневропейским показателем Россия пока ещё заметно отстаёт: 20% эмболий в структуре материнской смертности в странах Европы по сравнению с 11,3% в России за 2009 год. У нас эмболии как причину материнской смертности с лихвой перекрывают именно экстрагенитальные заболевания.

Проблема экстрагенитальных заболеваний в масштабах страны, так резко проявившаяся в 2009 году среди причин материнской смертности (в 2008 году 6,13 на 100 000 родившихся живыми, а спустя год 13,74, т.е. больше на 124,1%*), действительно остаётся до конца нерешённой. Почему это происходит? С одной стороны, для этого есть объективные причины — нельзя отказывать женщине, даже с тяжёлым соматическим нарушением, в праве на продолжение рода, и если она приняла опасное решение вопреки врачебным рекомендациям, то в ряде ситуаций спасти её на современном этапе развития медицины не представляется возможным. И это как раз «неуправляемая» сторона проблемы. Однако списывать все летальные случаи на непреодолимые инстинкты материнства не получается — врачебному сообществу тоже есть над чем поработать.

Смежные специалисты, которые в своей практике успешно справляются с диагностикой и лечением заболеваний внутренних органов, сталкиваясь с этой же нозологией у беременных, обычно приходят в затруднение — они не знают, что делать с такой пациенткой. Более того, они даже немного «побаиваются» беременных, с чем каждый акушер-гинеколог часто сталкивается в своей практике. Однако дело не только в отсутствии знаний и опыта. Медико-экономические стандарты по смежным специальностям, впрочем, как и стандарты оказания медицинской помощи, не предусматривают особого подхода к беременным. Не предусматривают эти нормативные документы и адекватной оплаты оказанных

услуг. С другой стороны, у акушеров-гинекологов нет права лечить даже обычную анемию, не говоря уже об артериальной гипертензии, сахарном диабете и пороках сердца. Результатом этого комплекса факторов становится своего рода «неприкаянность» больной беременной. Она не получает нужного объёма медицинской помощи и автоматически оказывается в группе риска по смерти во время беременности и родов. А между тем именно управляемые и частично управляемые причины — большой резерв, за счёт которого можно было бы и дальше реально снижать материнскую смертность.

Именно к таким пациенткам наиболее рационально применять **стратегию перинатального риска**, ибо нет другого пути оптимизировать тактику родоразрешения, кроме как заранее отобрать (по точно посчитанному в баллах суммарному риску) женщин для кесарева сечения, родов через естественные родовые пути или программированных родов. Последние, по существу, можно назвать родами *per vias naturales* с максимально задействованными **мерами безопасности** — как для женщины, так и для плода.

Думаем о двоих

За долгую историю в акушерстве не раз менялись акценты: в Средние века в случаях трудных родов приоритет отдавали жизни «безгрешного ребёнка», а не матери. Гуманисты же не переставали доказывать преимущество борьбы за жизнь женщины, в чём весьма преуспели к нашему времени. Однако точка зрения гуманистов отражала лишь другую крайность отклонения от «золотой середины», перинатальные же вопросы специалисты считали вторичными вплоть до 1970-х годов. Это и стало главной причиной того, что в России и во всём мире снижение перинатальной смертности происходило и про-

[В программированных родах *per vias naturales* процесс может быть «отыгран назад»; при этом тактика родоразрешения остаётся в нише активного, но не агрессивного вмешательства.]

исходит до сих пор за счёт совершенствования медицинской помощи в ранний неонатальный период (спасибо неонатологам!), а вот показатели мертворождаемости практически не меняются. И тем не менее пусть и не быстро, но всё более заметно происходит внедрение **идеологии перинатального акушерства**, где акушер-гинеколог всегда помнит о том, что в его руках жизнь **и матери, и плода**. А это накладывает определённый отпечаток на работу врача: в частности, предполагает заблаговременно выявлять женщин с высоким перинатальным риском и обоснованно выделять группы риска для кесарева сечения или программированных родов.

Профилактика перинатальной смертности базируется на уже упомянутой стратегии перинатального риска, принятой Европейской ассоциацией акушеров-гинекологов (EAGO,

* Письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.02.2011 № 15-Ч/П/2-1694 «О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году».

Мифепристон и аномалии родовой деятельности

Как свидетельствует систематический кокрейновский обзор, приём мифепристона значительно чаще, чем плацебо, в течение 48 ч вызывает у беременных созревание шейки матки или развитие родовой деятельности, и этот эффект сохраняется в течение 96 ч (95% ДИ 1,70–3,42; уровень доказательности — Ia). Беременным, получавшим мифепристон, достоверно чаще проводили влагалищные родоразрешающие операции, чем кесарево сечение, у них реже отмечали слабость родовой деятельности или отсутствие эффекта от родостимуляции. Исследования «случай—контроль» показали, что независимо от жизнеспособности плода мифепристон эффективно готовит шейку матки к завершению беременности, в том числе при наличии рубца на матке, а кроме того, повышает эффективность индукции простагландинами и снижает их дозу, необходимую для достижения результата²⁻⁴.

У беременных группы риска по аномалиям родовой деятельности для развития регулярных схваток назначают 200 мг мифепристона, в случае отсутствия результата препарат в той же дозе применяют повторно через сутки. Эффективность следует оценивать спустя 24–72 ч после его первого приёма⁵.

Мероприятия по преиндукции и индукции родов следует проводить в медицинском учреждении не ниже II уровня. Затем если по результатам кардиотокограммы выявлены начальные признаки гипоксии плода, даже если они не постоянны, то применение мифепристона для подготовки шейки матки не рекомендовано (компенсированная форма плацентарной недостаточности).

Если при беременности в сроке более 41 нед спустя 3 дня от начала приёма мифепристона шейка матки всё ещё незрелая и признаков родовой деятельности нет, то вероятнее всего простагландины также окажутся бесполезными для родостимуляции (2b)⁵. Следует помнить: амниотомия при незрелой шейке матки — табу; такой женщине показано плановое кесарево сечение.

Важно! С конца 2012 года мифепристон вошёл в перечень медикаментов в рамках «Стандарта специализированной медицинской помощи при нарушениях родовой деятельности», приказ Минздрава РФ от 7.11.12 №591н. В приложении к приказу чётко обозначены:

- нозологические единицы, подпадающие под действие этого нормативного документа (по МКБ-10);
- медицинские мероприятия, лабораторные и инструментальные методы исследования, необходимые для диагностики состояния;
- медицинские услуги и вмешательства для лечения заболевания, состояния и контроля терапии;
- перечень необходимых лекарственных препаратов для лечения заболевания.

С полным текстом стандарта можно ознакомиться на сайте www.praesens.ru.

Лиссабон, 2010). Реальное воплощение этой стратегии на примере российских реалий заключается в том, что информацию о женщине, вставшей на учёт в ФАП, в течение недели необходимо передать в систему наблюдения ЦРБ, где организован мониторинг I уровня. Далее все данные должны поступить в областной или межрегиональный перинатальный центр. Информационный отдел перинатального центра собирает отчёты, оценивает перинатальный риск, выделяет учреждение для госпитализации во время беременности и для родоразрешения.

При этом на всех уровнях автоматизированная система должна считать сумму баллов факторов риска и контролировать все изменения. При выявлении высокой степени перинатального риска следует организовать углублённое обследование и при необходимости — госпитализировать или перевести беременную из учреждения I уровня на II—III или же силами территориального Минздрава положить женщину в специализированное отделение по основному экстрагенитальному заболеванию не на 3 дня, а на период, достаточный для полноценного обследования и лечения, подбора дозы препарата, а также для решения вопроса о сроке, методе и месте родоразрешения вместе с акушерами. Именно эта стратегия вкупе с эффективной маршрутизацией (как показала Свердловская область, это вполне осуществимо) сегодня видится безальтернативным способом улучшения ситуации с материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью.

В приказе Минздрава России №572н упомянута стратегия перинатального риска, однако универсальная шкала там не приведена, поэтому каждый регион может выбирать адаптированную к собственным условиям балльную шкалу*. Однако понимание главного назначения любой примитивной шкалы (как в развивающихся странах Африки, так и в прогрессивных Европе и Америке) должно быть одинаковым — **это один из принципиальных путей снижения мертворождаемости**.

Безусловно, в своё время мы научимся с помощью метабономики, изучения конечных продуктов обмена в моче, в плазме или в вагинальном секрете видеть предикторы антенатальной гибели, подобные фетальному фибронектину для преждевременных родов. На этом основании у женщины с большим количеством перинатальных факторов риска можно будет определять время и место госпитализации, дату и способ родоразрешения. Тогда, конечно, ситуация станет проще. На кафедре РУДН нами уже получены чрезвычайно перспективные в этом смысле результаты, однако до практического внедрения, конечно же, ещё далеко. Пока другого способа снижения мертворождаемости, кроме внедрения стратегии перинатального риска, не придумали⁶.

Кого пора?

Прогноз перинатальных исходов с помощью любой из известных балльных шкал — единственный способ преодолеть практически патовую ситуацию, когда невозможно точно оце-

* Приемлемую шкалу перинатального риска, успешно используемую на клинических базах РУДН (и не только там, шкала довольно популярна), можно скачать с сайта <http://praesens.ru/assets/files/pdf/shkala.pdf> или найти в книге «Акушерский риск», 2-е издание которой выйдет в 2013 году.

нить ante- и интранатальное состояние инструментальными и электронными методами⁶. При выявлении высокого перинатального риска не следует откладывать родоразрешение, учитывая высокую вероятность гибели плода, поэтому точка в этом вопросе должна быть поставлена не позже 41 нед гестации. Уже 2 года в мировом акушерстве доминирует доктрина «41-я неделя», гласящая, что дольше этого срока плод в утробе матери находиться не должен. Диагноз «41 нед гестации» остро ставит вопрос о необходимости родоразрешения, в том числе и с помощью программированных родов^{7–11}.

Причины понятны. Переносимость, как и высокий перинатальный риск, увеличивает показатель перинатальной смертности^{1,8,12}.

Одна из главных сложностей — точность установления срока родов. «Золотым стандартом» в определении этого срока признано **раннее УЗИ** с измерением параметров эмбриона. Рандомизированные исследования показали, что чем раньше сделано первое исследование, тем точнее можно определить срок беременности. А вот достоверно прогнозировать срок родов по данным УЗИ в III триместре уже не удастся; информация, полученная в этот период, нужна для выяснения, соответствуют ли размеры плода уже известному или предполагаемому сроку беременности и нет ли задержки роста плода.

Отсекая лишнее?

Врач должен разработать план ведения родов в зависимости от степени перинатального риска. При низком риске программированные роды бессмысленны, потому что шейка матки может созреть сама в течение 2–3 дней. Однако при высоком риске выжидательная тактика в надежде на судьбу и дежурную бригаду совершенно недопустима^{8,9,12–16}.

Тем не менее факторы риска — величина не постоянная, подверженная изменению на любом из этапов родов. Если 60% женщин имеют **низкую** степень перинатального риска, установленную антенатально, то дальше, уже в родах, лишь у 30% риск сохраняется на этом уровне, поскольку остальные переходят в категорию **среднего** и **высокого**



© Сергей Петерман / фотобанк Лори

[Уже 2 года в мировом акушерстве доминирует доктрина «41-я неделя», гласящая, что дольше этого срока плод в утробе матери находиться не должен.]

риска. Интранатальный прирост показателей среднего риска составляет 20%, а высокий фиксируют в 2 раза чаще⁶. Такой прогрессивный рост рисков закономерно заканчивается рождением мёртвого или тяжелобольного ребёнка.

В этом отношении данные, прозвучавшие в 2003 году на Всемирном конгрессе FIGO в Чили, можно назвать шокирующими: 25% кесаревых сечений выполняют без должных показаний,

а 15% пациенток в группах высокого риска, реально нуждающихся в оперативном родоразрешении, так и не получают адекватной помощи. Резервы снижения перинатальной смертности есть, и это именно те 15% рожениц, риск которых был недооценён врачами. Альтернативы расчёту перинатального риска для определения времени программированных родов либо кесарева сечения не существует⁷.

Программирование в действии

В мире до сих пор нет единой точки зрения на программированные роды, поскольку и сторонники, и противники имеют веские научные и клинические обоснования.

Сторонники метода говорят о том, что только такой способ идеален для родоразрешения женщин с высоким перинатальным и материнским риском — они проходят в максимально безопасных условиях, когда исключена любая случайность: в дневное время с учётом «зрелости» шейки матки, мониторингом состояния плода и сократительной деятельности миометрия, при оптимальных условиях организации работы родильного блока и всех отделений и служб, вмешательство которых может потребоваться. А главное, что греха таить, «человеческий фактор» — при наличии квалифицированного руководителя службы родовспоможения, берущего на себя ответственность за принятие решения.

[Программированные роды при «незрелой» шейке матки следует признать апофеозом врачебной безграмотности и недальновидности.]

Оппоненты называют программированные роды «родами для удобства персонала», своеобразным фактором акушерской агрессии, мотивируя это тем, что родовозбуждение — это навязанный характер сократительной деятельности матки, увеличивающий частоту гипотонических маточных кровотечений¹⁷. «Золотой серединой» вполне может и должен стать индивидуально разработанный для каждой женщины с высоким перинатальным риском план родов.

Для ведения программированных родов должны быть соблюдены следующие условия: III уровень аккредитации медицинского учреждения (иногда в зависимости от местной обстановки — II), подсчёт суммы баллов факторов перинатального риска и — самое главное — «зрелая» шейка матки как важнейшее условие успешности программированных родов.

По современным представлениям, шейка матки — это практически самостоятельный орган, на 70% состоящий из соединительной ткани и содержащий всего лишь 30% мышечных волокон, и классический «тройной нисходящий градиент» там не «работает». Здоровая шейка матки никогда не рвётся и не поддаётся влиянию окситоцина и β-адреномиметиков.

Любые врождённые или травматические нарушения изменяют сложный биохимический процесс, направленный на созревание соединительнотканного компонента шейки матки. Значительную роль в этом процессе приписывают релаксину, благодаря которому созревание шейки матки происходит путём снижения коллагенообразования без выраженной сократительной активности матки. Стимуляция родовой деятельности при незрелой или «созревающей» (термин столь же странен, сколь и вреден) шейке матки повышает вероятность аномалий родовой деятельности в 16 раз и в 6 раз — частоту кесаревых сечений^{1,12,18}.

В мире накоплено большое количество самых разнообразных методов для ускорения созревания шейки матки, таких как интрацервикальное введение простагландинов, ламинарий, катетера Фолея, отслойка плодного пузыря, иглоукалывание, физиотерапия, культурно-этнический половой акт у цыган. В настоящее время одним из высокотехнологичных средств для ускорения созревания шейки матки признан антигестаген — мифепристон («Миропристон»)¹⁹. Как антигестаген, нейтрализующий влияние главного гормона беременности прогестерона, мифепристон запускает сложный процесс созревания шейки матки с перестройкой соединительной ткани и разобщением гладкомышечных волокон в течение 12–24 ч. При незрелой шейке матки, когда применение механических средств противопоказано, целесообразно начинать терапию с мифепристона.

Программированные роды предполагают, что при «зрелой» шейке матки проводят родовозбуждение — амниотомию, а при отсутствии развития родовой деятельности в течение 4 ч — дополнительную родостимуляцию окситоцином. В случае отсутствия эффекта ещё через 2 ч женщину переводят в операционную для кесарева сечения. Больше никаких усилий прилагать не требуется, поскольку родоразрешение путём кесарева сечения и станет очевидным свидетельством, что программированные роды у конкретной женщины с высоким перинатальным риском пошли по второму сценарию^{1,11,12,20–23}. Но это будет уже не экстренное, а **запланированное** кесарево сечение.

В целом показаниями к программированным родам, помимо перенашивания беременности, должны быть высокий перинатальный риск, длительно текущий или тяжёлый гестоз, хроническая гипоксия плода, плацентарная недостаточность и экстрагенитальные заболевания.



А в качестве заключения — цифры. В Российской Федерации частота кесарева сечения — 22%. На примере родильного дома №25 г. Москвы (клиническая база РУДН) на 5500 родов за 2012 год — 14,8% кесаревых сечений. Из числа госпитализированных в отделение патологии беременных 2048 женщин кесаревых сечений также 15%, однако программированные роды проведены у 11% (каждой десятой). И — вот главное! — при этом ранняя неонатальная смертность по стране — 6‰²⁴, по роддому №25 — 1,1‰ и **‰ у женщин с программированными родами**.

Данные родильного дома №29 г. Москвы (единственное учреждение в Москве по родоразрешению женщин с сахарным диабетом) таковы: частота кесарева сечения по роддому — 22%, в отделении патологии беременных на 593 женщины с сахарным диабетом — 31% кесаревых сечений, программированные роды — у 6–7%. При этом перинатальная смертность по роддому в целом — 6,9‰, по отделению патологии беременных — 3,1‰, что, кстати, **ниже, чем в популяции**.

Цифры порой бывают красноречивее любых слов. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.

Чтобы роды были бережнее...

Регистрационный номер: 002340/01-2003



- ✓ Способствует созреванию шейки матки
- ✓ Увеличивает чувствительность миометрия к сокращающим средствам

Производитель:
ЗАО «ОХФК», Россия, 249036, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, 4. тел./факс: (48439) 6 47 41

Маркетинг и дистрибуция:
ООО «ШТАДА Маркетинг», Россия, 119017, г. Москва,
ул. Б. Ордынка, д.44, стр.4. тел.: (495) 984 28 40; (495) 783 13 03.



Реклама



гиперпластический айсберг контраверсий

Контраверсии диагностики и лечения гиперплазии эндометрия



Авторы: Ольга Александровна **Слюсарева**, канд. мед. наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ольга Дмитриевна **Руднева**, аспирант той же кафедры (Москва)

Распространённость гиперплазии эндометрия, по разным данным, варьирует от 3% до 5%. Однако можно ли эти цифры экстраполировать на женскую популяцию в целом? (скорее всего нет. Дело в том, что диагноз становится правомочным только после положительного заключения морфолога. А поскольку тотальный скрининг с инвазивной диагностикой невозможен, в лучшем случае аномальное состояние слизистой оболочки матки будет найдено амбулаторно у обратившихся к специалисту, в худшем — только у попавших в гинекологический стационар¹.

И это лишь вершина айсберга самых разнообразных контраверсий, образ которого как нельзя лучше характеризует эту сложную, но тем и интересную нозологическую единицу — гиперпластические процессы эндометрия.

Несмотря на обилие проведённых исследований, методы диагностики гиперплазии эндометрия до сих пор недостаточно чувствительны (что во многом связано с их сложностью и дороговизной, особенно на этапе скрининга), а лечебные подходы — во многом дискуссионны. В конечном итоге каждый случай требует от специалиста пройти между Сциллой и Харибдой лечебной тактики — излишней радикальностью, с одной стороны, и необоснованно длительной консервативной терапией, с другой. Это сложный путь, особенно если учитывать, что знания о патогенезе, так часто помогающие обосновать выбор метода лечения неблагоприятным прогнозом, в случае гиперплазии эндометрия до сих пор туманны и расплывчаты.

Хотя делать что-то действительно нужно — гиперплазия слизистой оболочки матки стремительными темпами наращивает свою бесспорную актуальность: число заболевших неуклонно растёт, как и доля пациенток репродуктивного возраста. Также распространённость гиперплазии эндометрия зависит от наличия жалоб и сопутствующих заболеваний¹.

Очевидно, что, когда над головой пациентки висит «дамочлов меч» высокого риска малигнизации, каждый клиницист остро нуждается в достоверных данных о современных диагностических возможностях независимо от используемой классификации патологического процесса. Тем не менее перечень основных методов обнаружения гиперплазии эндометрия в рутинной практике сегодня ограничен тремя «китами» — ультразвуковым (включая гидросонографию, импульсную и цветовую доплерографию), гистероскопическим и гистологическим исследованиями. Повторим, что морфологическое заключение — обязательный этап, без которого диагноз легитимным стать не может! Итак, для начала основные контрверсии диагностики.

Трансвагинальное УЗИ и/или гистероскопия?

На первый взгляд ответ очевиден: что может быть информативнее гистероскопии, чувствительность которой в поиске заболеваний эндометрия составляет 67%, а специфичность — 98%²? Ведь точность трансвагинальной сонографии гораздо ниже: чувствительность 71,4%, а специфичность всего 56,3–67,7%^{3,4}.

Однако гистероскопия, даже офисная, очевидно более ресурсоёмкий метод (с точки зрения временных и материальных затрат), чем широкодоступное, а потому **скрининговое** УЗИ. Введение жидкости в полость матки существенно повышает информативность сонографии (до 82–92,9% чувствительности и 89,7–100% специфичности)^{2,5}, но и стоимость гидросонографии оказывается несколько выше традиционного УЗИ, даже трёхмерного.

Ситуация столь же однозначна при сравнении гидросонографии и гистероскопии с учётом возможных осложне-

ний. Гидросонография в отличие от гистероскопии не требует общей анестезии, менее инвазивна и не сопряжена с дополнительным риском диссеминации злокачественных клеток (при наличии таковых в эндометрии) через маточные трубы в брюшную полость за счёт повышения внутриматочного давления^{6,7}. Таким образом, создаётся впечатление, что **гидросонография могла бы быть идеальным методом диагностики**. Однако не всё так просто. У гистероскопии есть свои плюсы.

Например, нет убедительных данных, что обсеменение брюшины при

эндоскопическом обследовании полости матки ухудшает прогноз⁸. К тому же нельзя скидывать со счетов чрезвычайно важный факт: гистероскопия практически незаменима как перед выскабливанием слизистой оболочки матки (для уточнения локализации патологического очага), так и после него (для контроля качества выполненного вмешательства).

Что касается возможностей сонографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов слизистой оболочки матки, литературные данные также противоре-

[Подозрение на атипичную гиперплазию — повод воздержаться от создания высокого давления жидкости в полости матки.]

Новая классификация. Прогресс — в массы!

Чрезмерное разрастание слизистой оболочки матки с точки зрения жизни пациентки значимо в первую очередь тем, что некоторые формы гиперплазии оказываются предраковым состоянием либо могут сопутствовать раку эндометрия^{9,10}. Именно поэтому выбор терапевтического подхода напрямую зависит от риска малигнизации. Тут-то и начинаются разногласия.

Как известно, наиболее широко в практической деятельности прибегают к классификации, разработанной ВОЗ в 1994 году. Основана эта классификация на соотношении железистого и стромального компонентов эндометрия (индекс будет низким в случае простой гиперплазии и высоким в случае сложной), а также на обнаружении ядерной атипии¹¹. В 2000 году международная группа учёных предложила другую классификацию, объединяющую все предраковые состояния эндометрия под термином «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (EIN)¹². В случае EIN объём стромального компонента составляет менее половины суммарного объёма ткани (стромальный + железистый + эпителиальный компоненты). До поры до времени эту классификацию считали «одной из возможных», не отказывая ей в праве на существование. Однако всё изменилось в 2005 году.

Именно тогда было проведено доказательное исследование, позволившее сравнить «прогностическую силу» двух классификаций. Из 477 наблюдаемых случаев гиперплазии эндометрия 24 (5%) прогрессировали в рак. Когда исследователи классифицировали гиперплазию по воровской системе, то доля малигнизации составила 2,3% при гиперплазии без атипии (у восьми женщин из 354) и 13% при гиперплазии с атипией (у 16 женщин из 123). Классификация EIN оказалась более успешной в предсказании малигнизации: злокачественное перерождение произошло у 22 из 118 женщин (19%) с EIN-гиперплазией и только у двух из 359 (0,6%) — при гиперплазии без EIN¹³.

Понятно, почему весь прогрессивный мир стал постепенно переходить на новую классификацию. Увеличение прогностической точности в 1,5 раза — слишком веский аргумент, когда речь идёт о судьбе вверенного врачу пациента.

чивы. При общем мнении, что доплерография представляет определённую диагностическую ценность, попытки определить наиболее значимый параметр предпринимались ещё с начала 2000-х годов, однако безуспешно. Одни авторы предлагают ориентироваться на скорость кровотока¹⁴, другие — на индекс резистентности¹⁵, третьи — на их сочетание¹⁶. При всей разноречивости мнений очевидно, что при «подозрительных» результатах доплерографии, но безоговорочной необходимости диагностической гистероскопии вполне обоснованным станет решение **воздержаться при этом от создания высокого давления в полости матки** во время обследования.

[Кюретаж слизистой оболочки матки нельзя считать оптимальным способом получения и анализа образцов. Вакуум-аспирация намного информативнее.]

Кстати, стоит ли проводить УЗИ в скрининговом режиме (т.е. в том числе в отсутствие симптомов) — вопрос не менее спорный. Результаты масштабного популяционного британского исследования (в него были включены 36 867 женщин), опубликованные в 2010 году, говорят о том, что при очевидных преимуществах массового обследования женщин перименопаузального возраста в популяции скрининг чреват **гипердиагностикой и необоснованными оперативными вмешательствами** (а значит, и неоправданным риском смерти от осложнений)¹⁷. Эти выводы перекликаются с мнением Европейского сообщества по менопаузе и андропаузе и Канадского общества акушеров и гинекологов^{18,19}, вообще не рекомендующих широкий скрининг на гиперплазию эндометрия.

Как получать и изучать образцы эндометрия?

В этом вопросе главными участниками дебатов снова оказываются безопасность и информативность доступных методов. Кюретаж слизистой оболочки

матки, хотя и кажется кардинальным решением диагностической проблемы, на деле позволяет получить не более 50% общего объёма эндометрия, да и ложноотрицательные результаты не так уж редки²⁰. Кроме того, это инвазивная процедура, требующая общей анестезии, а в целом — сопряжённая с серьёзным риском интра- и послеоперационных осложнений. К тому же такое вмешательство в ситуации, когда нет и не может быть уверенности в доброкачественном характере заболевания, нарушает требования абластики. Таким образом, вывод очевиден — **кюретаж нельзя считать оптимальным решением**.

Что касается аспирационной биопсии эндометрия, повысить её информативность можно, подвергнув полученный материал и гистологическому, и **одновременно** цитологическому исследованию²¹. Особенно важно, что адекватный материал **действительно может быть получен** в результате качественно выполненной вакуум-аспирации, абсолютно безопасной для эндометрия.

Вышеизложенное подтверждают результаты работы, опубликованные в 2009 году. В исследование включали женщин, страдавших сложной гиперплазией эндометрия с атипией (n=824). Первоначально диагноз установили на основании биопсии (73%) и кюретажа (27%). Все пациентки в течение 6 мес после верификации диагноза перенесли гистерэктомию. У 48% из них обнаружили рак эндометрия — как в ходе дополнительного предоперационного морфологического исследования (n=100), так и в результате гистологического исследования удалённой матки после операции (n=298). При этом рак эндометрия в препарате обнаружили у 30% перенёсших выскабливание, а инвазию в миометрий — у 18%²². Таким образом, у значимой части женщин ни биопсия, ни кюретаж не выявили малигнизации при её наличии. Всё вышеперечисленное говорит скорее в пользу

менее инвазивных диагностических процедур, хотя очевидна острая потребность в разработке новых, более точных методов обследования.

Поскольку лечебная тактика (консервативное ведение или операция) во многом зависит от степени риска малигнизации, большие надежды возлагают на прогностические возможности различных **иммуногистохимических** методов исследования полученных образцов ткани. К сожалению, известные молекулярно-генетические маркеры рака эндометрия (MSI, MSH1, KRAS и др.) не могут служить надёжными предикторами озлокачествления гиперплазированного эндометрия²³. Многообещающим (в том числе по данным метаанализа 289 научных публикаций, проведённого в 2009 году) кажется прогностический потенциал определения угнетённой активности гена *PTEN*, ответственного за синтез одного из опухолевых супрессоров^{24–27}. Пока же единственным способом обнаружить злокачественное перерождение остаётся проверенная временем **световая микроскопия**.

Консервативно и эффективно?

Не секрет, что до сих пор не разработаны универсальные общепризнанные схемы лечения гиперплазии эндометрия, в которых были бы учтены обоснованность того или иного препарата, его доза, длительность и режим основного и поддерживающих курсов. Вполне вероятно, что единый протокол терапии вообще не может быть создан — слишком много факторов влияет на выбор терапевтической стратегии в каждом конкретном случае (патоморфологическая характеристика эндометрия, возраст и анамнез пациентки), к тому же высока вероятность спонтанной регрессии (80% в случае гиперплазии без атипии и до 50% в случае гиперплазии с атипией)²⁸. Не решён и вопрос о том, как оценивать результаты терапии: например, приём гормонов значимо изменяет гистологическую и цитологическую картины эндометрия, затрудняя интерпретацию результатов морфологического исследования биоптатов²⁹.



© Phovoir Images / фотобанк Лори

Наиболее «заслуженной» сегодня по праву можно считать терапию **прогестинами**. Один только факт снижения риска малигнизации в 3 раза в случае сложной гиперплазии без атипии и в 5 раз в случае гиперплазии с атипией говорит сам за себя³⁰. Ещё более интересен результат систематического обзора 45 исследований результатов лечения прогестинами женщин, страдающих сложной гиперплазией с атипией или раком эндометрия I стадии, но планирующих беременность. Полный ответ на терапию был зарегистрирован у 65,8% пациенток с гиперплазией (41,2% впоследствии забеременели) и у 48,2% с аденокарциномой эндометрия (беременность наступила у 34,8%). Всего у этих женщин родились 117 живых детей³¹.

Тем не менее до сих пор нет единого мнения относительно целесообразной **глубины** лечения, частоты и метода контроля его результатов. Да и вопрос эффективности различных форм применения препаратов этой группы остаётся несколько контрверсионным. С одной стороны, весьма впечатляет активность **внутриматочных терапевтических систем** с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС). По мнению ряда исследователей, такой метод — хорошая альтернатива хирургическому лечению^{32–34}. Согласно обнадеживающим предварительным результатам 15-летнего исследования, более 85% женщин могут избежать гистерэктомии благодаря этой терапевтической стратегии³⁵.

С другой стороны, многообещающим кажется действие гестагенов IV поколения. В 2012 году японские учёные *in vitro* зарегистрировали способность **гениогеста** подавлять клеточную пролиферацию при раке эндометрия, резистентного

к воздействию других прогестинов (таких как медроксипрогестерона ацетат)³⁶.

Если принять во внимание относительно высокую вероятность «прорывных» кровотечений при приёме чисто прогестинных препаратов, предпочтительнее оказывается назначение синтетических гестагенов в составе КОК. Кстати, последние вызывают более или менее выраженные атрофические изменения эндометрия через 20 циклов приёма у 81% женщин³⁷, а удовлетворительных в терапевтическом смысле результатов можно ожидать значительно раньше. К сожалению, получение точных данных о том, спустя какое время от начала применения КОК позволяют купировать гиперплазию эндометрия, затруднено необходимостью биопсии эндометрия как минимум трижды за период лечения (далеко не каждая пациентка согласится на участие в исследовании при таких условиях). Тем не менее, как только достоверная информация по этому вопросу появится в специализированных ресурсах, ей будет отведено достойное место на страницах журнала.

В то же время систематический обзор 24 исследований (общее количество пациенток — 1001) показал, что применение **ЛНГ-ВМС более действенно** по сравнению с оральными синтетическими гестагенами в лечении сложной гиперплазии эндометрия (92 против 66%) и гиперплазии с атипией (90 против 69%) в отсутствие статистически значимых различий в **успешности лечения простой гиперплазии**³⁸. И это тоже порождает множественность мнений и многочисленные дискуссии.

Наряду с прогестинами для лечения гиперплазии эндометрия используют **агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-**

гормона. И хотя прямой терапевтический эффект этих средств достаточно высок (71–93,3%), нежелательные эффекты в значительной степени ограничивают использование этой группы препаратов. Агонисты ГнРГ пагубно влияют на метаболизм у пациенток, в частности на липидный спектр крови и резистентность к инсулину. К тому же их потребительница испытывает все неудобства искусственного введения в менопаузу. Прием препаратов группы антагонистов ГнРГ чреват деминерализацией костей, поэтому максимально допустимая длительность курса — всего 6 мес.

Что касается **ингибиторов ароматазы**, то в литературе представлены разрозненные указания на эффективность этой группы в борьбе с гиперплазией эндометрия^{39,40}. Например, в сравнительном исследовании результатов лечения пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии летрозолом (n=50) и норэтистероном (n=50) через 3 мес от начала терапии в первой группе толщина

эндометрия была значимо меньше (средняя разность 0,12 мм — 95%; ДИ 0,22–0,01; p=0,02)⁴¹. Однако с точки зрения доказательной медицины накопленных данных пока недостаточно для того, чтобы рекомендовать эти препараты к широкому применению.

Радикальный максимализм?

Если оперативное лечение оказывается наиболее целесообразным в конкретной ситуации, появляется необходимость выбрать его оптимальный объем. Именно здесь кроется ещё один пласт контраверсий. В отсутствие данных, подтверждающих инвазивный рак у пациентки с гиперплазией эндометрия (независимо от наличия атипии), допустимо провести экстрасфасциальную экстирпацию матки. Кроме того, учитывая риск предоперационной гиподиагностики онкологиче-

ского заболевания, не лишней может стать лимфаденэктомия⁴². Поэтому многие хирурги, оперируя женщин с предоперационным диагнозом «гиперплазия эндометрия с атипией», ориентируются на результаты срочного интраоперационного гистологического исследования, что на деле тоже контраверсионно, — к сожалению, эти результаты оказываются **ложноотрицательными в трети (!) случаев** рака эндометрия по заключительному морфологическому диагнозу⁴³.

При наличии противопоказаний к экстирпации матки единственным выходом оказывается резекция (абляция) эндометрия. На этот метод многие специалисты возлагают большие надежды, однако с этим тоже стоит поспорить — даже высококвалифицированный хирург не может быть полностью уверенным в удалении всей слизистой оболочки матки в ходе этой операции. Поэтому можно сказать, что сегодня оперативной методики, абсолютно адекватной по эффективности гистерэктомии, не существует.



Пожалуй, в практике акушера-гинеколога трудно найти заболевание, вопросы диагностики и лечения которого были бы столь же неоднозначны. Даже разобравшись в уже выясненных нюансах патогенеза гиперплазии эндометрия, эксперты единогласно признают, что на нынешнем этапе развития медицинской науки мы всё ещё слишком мало знаем о том, как именно следует предупреждать, диагностировать и лечить это многоликое состояние. И без дискуссий и авторитетных обсуждений обойтись сложно, ведь именно в споре рождается истина, в частности — столь долгожданные акушерско-гинекологическим сообществом общепринятые представления, диагностические алгоритмы и терапевтические схемы.

Обо всех новостях в изучении гиперплазии эндометрия — шаг за шагом к решению актуальнейшей и сложной проблемы — редакция журнала StatusPraesens будет незамедлительно информировать своих читателей. **SP**

Всем трудно

Наглядной демонстрацией того, что в каждом случае практикующему специалисту приходится принимать решение о тактике терапии, опираясь **на личный опыт и разрозненные данные литературы**, могут служить итоги опроса 411 гинекологов Великобритании, проведённого в 2009 году⁴⁴.

72,2% опрошенных отметили **острую** необходимость в рандомизированном клиническом исследовании, сравнивающем действенность ВМК с левоноргестрелом и пероральных прогестинов в лечении гиперплазии эндометрия.

Выбор тактики ведения пациенток с различными типами гиперплазии эндометрия

Тактика лечения	Сложная гиперплазия эндометрия без атипии, %			Сложная гиперплазия эндометрия с атипией, %		
	1-й выбор	2-й выбор	3-й выбор	1-й выбор	2-й выбор	3-й выбор
Наблюдение	6,7	3,5	18,2	0	0	5
Пероральные прогестагены	33,2	47,1	14,6	4,9	24,9	52,1
ВМК с левоноргестрелом	52,1	41	4,9	10,1	57,6	22,3
Ингибиторы ароматазы	0	1	4	0	0,4	3,3
Аналоги ГнРГ	0,3	1	3,6	0,3	1,9	0,5
Гистерэктомия	5,2	6,4	52,6	83,2	13	14,7
Другие вмешательства	2,4	0,6	4,5	1,5	2,2	4,7

Библиографию см. на с. 118–119.



© Дмитрий Неумов / Фотобанк Порт

Для библиографических ссылок

- Руднева О.Д. Прегневременные роды — сколько времени нужно на профилактику? Профессиональная дискуссия. По материалам выступлений Е.И. Вовк, Ю.Э. Доброхотовой, О.Ф. Серовой // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 83–88.
- Оразмурадов А.А., Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю. Сложности, ошибки и опыт рациональной комбинированной терапии в гинекологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 90–94.
- Радзинский В.Е., Оргиянц И.М., Побединская О.С. Итоги российского многоцентрового исследования фентиконазола при вульвовагинальном кандидозе // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 96–100.

**via
scien
tia
rum**

этот дефицитный прогестерон

Преждевременные роды — сколько времени нужно на профилактику?
Профессиональная дискуссия



По материалам выступлений канд. мед. наук Елены Ивановны **Вовк**, проф. Юлии Эдуардовны **Доброхотовой**, проф. Ольги Фёдоровны **Серовой** (Москва)

Автор: Ольга Дмитриевна **Руднева**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Каждая неблагополучно начавшаяся беременность может стать значимой каплей в потоке, питающем реку антенатально погибших или преждевременно родившихся детей. Река эта вливается в море демографических проблем и на сегодняшний день угрожающе широка. Действительно, здоровье нынешних и будущих родителей лучше не становится, да и программы реабилитации как не доносивших беременность женщин, так и рождённых раньше срока детей далеки от совершенства. Демографические прогнозы предполагают сокращение численности населения России к 2030 году на 15–18 млн человек, а к 2050-му — на 40–50 млн. Для сравнения: во время Великой Отечественной войны, по официальным данным, погибло 26,6 млн человек¹.

При таком положении вещей современный специалист просто обязан знать обо всех доступных и информативных методах прогнозирования репродуктивных потерь и уметь вовремя назначить средства с доказанной эффективностью. Например, препараты прогестерона.

Создавая репродуктивную гармонию женского организма, прогестерон касается множества тонких биохимических и иммунных струн. Обсуждению этой неисчерпаемой темы было посвящено секционное заседание «Профилактика преждевременных родов начинается в ранние сроки беременности» на IV Конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности» (Москва, 16–18 мая 2013 года).

Прогестерон в XXI веке: нежданые трудности

Беседа началась издавна: клинический фармаколог, канд. мед. наук **Елена Ивановна Вовк (Москва)** рассказала

об истоках абсолютного дефицита эндогенного прогестерона. В который раз аудитории пришлось задуматься о том, как опасен (при всех своих преимуществах) образ жизни большинства современных людей. В борьбе за бытовой комфорт человек подвергается агрессивному воздействию множества различных, но тесно взаимосвязанных экзо- и эндогенных факторов. «Загрязнение окружающей среды» — это словосочетание мы слышим так часто, что почти перестали обращать на него внимание. И напрасно.

Хорошо известно, что важную роль в детоксикации организма после встречи с ксенобиотиками* играют печёночные ферменты **цитохрома P₄₅₀**. Однако сегодня им приходится «сражаться» с побочными продуктами развития агро-

* Ксенобиотики — чужеродные и потому токсичные для организмов химические соединения (диоксины, пестициды, синтетические красители, моющие средства, препараты бытовой химии и т.п.), обычно не участвующие в пластическом и энергетическом обмене. Попадая в окружающую среду в значительных количествах, могут воздействовать на генетический аппарат живых биологических систем, изменять функции иммунной системы, нарушать обмен веществ и в целом равновесие природных процессов в биосфере.

промышленной и животноводческой отраслей. Вкупе с массовой алкогольной и наркотической зависимостью (Россия с 2009 года стоит на первом месте в мире по потреблению героина!) и бесконтрольной полипрагмазией всё это обуславливает жёсткую конкуренцию за «услуги» цитохрома, который необходим для синтеза эндогенного прогестерона из холестерина. Конечно, в таких условиях качественное и полное выведение токсинов невозможно; их персистирование запускает перекисное окисление липидов и выливается в хронический оксидативный стресс. Положение усугубляет напряжённый темп жизни, поддерживая который приходится за счёт интенсивной работы симпатoadренальной системы. В конечном итоге, как бы такая связь ни казалась нелогичной на первый взгляд, возникают репродуктивные трудности, в том числе ввиду морфофункциональной неполноценности эндометрия (сказывается пагубное действие свободных радикалов²) и дефицита эффектов прогестерона.

[Цитохром P₄₅₀ необходим не только для синтеза из холестерина эндогенного прогестерона — потребность в нём колоссально возрастает при поступлении ксенобиотиков. Причём обезвреживание токсинов организм по умолчанию ставит на первое место.]

При этом важно, что недостаток эндогенного прогестерона может быть как абсолютным (предшественник стероидных гормонов, в условиях стресса он расходуется на синтез глюкокортикоидов³), так и относительным. В последнем случае свой вклад в проблему вносят потребляемые с пищей эстрогены (снова камень в огород животноводческой промышленности, преследующей свои выгоды), а также снижение экспрессии рецепторов и их функциональная блокада эндогенными антагонистами прогестерона (кортизол, гормон стресса).

Чем чревата гипопрогестеронемия для уже наступившей беременности, рассказала проф. **Юлия Эдуардовна Доброхотова (Москва)**, напомнив аудитории о том, как важен корректный иммунный ответ организма матери на «вторжение»

наполовину чужеродного (в генетическом отношении) плода и какую роль в регуляции этого ответа играют стероидные гормоны.

Обнаружив незнакомые антигены, иммунная система матери закономерно стремится перейти в наступление. Сценариев иммунного конфликта может быть три.

1) Смещение баланса в системе Т-хелперов и вырабатываемых ими цитокинов. Первый тип лимфоцитов этой субпопуляции (Th₁) стимулирует пролиферацию цитотоксических лимфоцитов Т-разновидности, синтезирует **провоспалительные** цитокины, а также инициирует тромбообразование, фатально нарушая кровотоки в сосудах эмбриона. Противостоять им могут лимфоциты второго типа (Th₂), в задачу которых входят иммуносупрессия и контроль ангиогенеза. Таким образом, очевидно, что развязка будет зависеть от соотношения клеток Th₁/Th₂ (и результирующего профиля цитокинов) — чем больше Th₁-влияний, тем хуже прогноз для гестации.

2) Агрессивный вариант антителиобразования. «Штатная» иммунная реакция на чужеродные антигены предполагает атаку симметричными (т.е. абсолютно комплементарными, их также называют «полными») цитотоксическими антителами; в этом случае беременность неизбежно прервётся.

3) Молниеносная атака активированных натуральных киллеров (НК-клеток). Провоспалительные цитокины (Th₁-типа) переводят НК-клетки в статус лимфокин-активированных. Эти клетки-убийцы прекрасно обходятся без предварительной сенсибилизации к чужеродным антигенам и способны расправиться с ними уже через 4 ч после первого контакта. В цитоплазме НК-клеток, как и в цитоплазме цитотоксических Т-лимфоцитов, есть гра-

нулы с протеиназами (цитוליцинами), которые перфорируют мембрану чужеродных клеток.

Сверхспособности сверхгормона

Не зря природа назначила главным режиссёром ранних сроков беременности именно прогестерон, поскольку в его силах полностью «переписать» каждый из трёх перечисленных, казалось бы, безнадёжных сценариев.

Во-первых, под воздействием этого стероида лимфоциты децидуальной оболочки вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который способен изменять соотношение материнских Т-хелперов в пользу Th₂.

Во-вторых, в том случае, если прогестерона (а значит, и ПИБФ) достаточно количество, материнские лимфоциты начинают активно использовать очень остроумный способ маскировки генетически чужеродного материала — они синтезируют неполные, или асимметричные, блокирующие антитела. Конкурентно связываясь с плодовыми антигенами, эти антитела не способны причинить вред эмбриону, однако действительно маскируют его, сигнализируя иммунным клеткам, что «с этим антигеном уже работают». Кстати, низкий уровень асимметричных антител в крови беременной сигнализирует о неблагоприятном течении гестации⁴.

В-третьих, Т-хелперы второго типа могут опосредованно прекратить превращение НК-клеток в лимфокин-активированные киллеры, «подстегнув» производство факторов роста плаценты, естественных иммуносупрессоров. В свою очередь ПИБФ также может оградить эмбрион от агрессии натуральных киллеров, заблокировав механизмы их дегрануляции и высвобождения белков перфоринов.

Хотя, безусловно, влияние прогестерона гораздо многограннее. Оно опосредовано как минимум тремя типами рецепторов (два вида ядерных и один трансмембранный^{3,5}) и направлено на обеспечение успешного хода и завершения беременности: расслабление миометрия, ограничение влияния на

Прогестерон и ксенобиотики: жёсткая конкуренция



матку и плод прочих гормонов стероидной структуры, подавление синтеза простагландинов (вкуче с их мощным абортивным потенциалом⁶), угнетение ответной реакции на кровоизлияние или воспаление в децидуальной оболочке. Прогестерон при этом препятствует досрочному созреванию шейки матки и изменяет свойства цервикальной слизи, блокируя восходящую инфекцию.

Невынашивание и недонашивание: инструменты прогноза

Доклад проф. **Ольги Фёдоровны Серовой** и группы соавторов (Москва) был посвящён ситуациям, когда собственный прогестерон циркулирует в сыворотке крови в достаточных количествах, но по каким-либо причинам «не работает» на полную мощность. Такая картина может сложиться, например, в скомпрометированном хроническом воспалении эндометрии, который теряет восприимчивость к гормону (в первую очередь за счёт снижения числа рецепторов к прогестерону), — беременность наступает, однако процессы инвазии трофобласта протекают в патологически изменённой слизистой оболочке матки и потому оказываются неполноценными. Результат становится очевидным лишь во II триместре беременности, когда практикующим врачам приходится ставить клинический диагноз «**первичная фетоплацентарная недостаточность**».

Дело в том, что обычные следствия хронического эндометрита — дистрофия и даже атрофия эндометрия, который не способен сформировать здоровую децидуальную ткань, выполняющую роль питательной среды для развивающегося плодного яйца. Незавершённость внедрения трофобласта усугубляет риск ферментативной недостаточности второго участника плацентации: экстраэмбриональных структур плода — синцитиотрофобласта, располагающего на ранних сроках гестации крайне невысокими адаптационными возможностями.

В результате неправильно и неполноценно сформировавшаяся на ранних сроках гестации плацента не справляется со своими обязанностями: угроза невынашивания и недонашивания становится более чем реальной. По данным докладчика, около 60% плацентарной недостаточности переходит в стадию декомпенсации и результативно задержкой роста плода, вплоть до необходимости досрочного родоразрешения. При невынашивании беременности от 50 до 77% репродуктивных потерь также **ассоциировано именно с первичной плацентарной недостаточностью**.

Докладчик отдельно подчеркнула, что современное акушерство располагает возможностями предсказать грядущие

проблемы — состояние фетоплацентарного комплекса можно оценить по уровню в крови пациентки «защитных» прогестеронзависимых плацентарных белков-иммуносупрессоров: α_2 -микроглобулина фертильности (АМГФ; показатель функциональной активности эндометриальных желёз) и плацентарного α_1 -микроглобулина (ПАМГ; показатель децидуализации эндометрия, естественный «материнский» регулятор активности трофобласта), а также простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Не менее информативным методом прогнозирования фетоплацентарной недостаточности выступают ультразвуковые показатели: толщина эндометрия, размер жёлтого тела, объём хориона и его васкуляризация.

Например, говоря об объёмах хориона, проф. О.Ф. Серова привела конкретные цифры: снижение его объёма менее 55% не поддаётся полноценной медикаментозной коррекции и во всех случаях ведёт к патологическому течению беременности. А сокращение объёма хориона более чем на 70% несовместимо с продолжением гестации — ранние репродуктивные потери неминуемы.

Диагностически значимыми оказались также концентрации простагландинов E и $F_{2\alpha}$: об угрозе невынашивания свидетельствует увеличение уровня E_2 более 200 пкг/мл и простагландина $F_{2\alpha}$ — более 400 пкг/мл. При увеличении E_2 более 700 пкг/мл и $F_{2\alpha}$ более 800 пкг/мл можно уверенно прогнозировать неблагоприятный исход беременности (спонтанный аборт).

А вот насколько прогностически ценен уровень в крови самого прогестерона — вопрос на сегодня довольно контраверсионный. Мнения научной общественности разделились примерно поровну: одни публикации доказывают информативность однократной процедуры^{7–9}, однако ряд исследователей вполне обоснованно возражают — поскольку секреция прогестерона происходит в пульсовом режиме, более достоверной будет серия измерений^{10–13}. Тем не менее не стоит забывать, что даже при нормальном уровне прогестерона независимо от методики измерения всё равно невозможно исключить относительную прогестероновую недостаточность ввиду «глухости» к гормону рецепторного аппарата.

Экскурс в доказательность

Итак, абсолютная или относительная недостаточность прогестерона служит отправной точкой не только для **невынашивания** беременности, но и для **недонашивания**. Таким образом, между сложностями ранних сроков беременности и столь ярко освещаемой за последний год темой **преждевременных родов** прослежена и доказана более чем очевидная связь.

Эффективность восполнения прогестерона на ранних сроках беременности подтверждена с позиций доказатель-

[Депопуляционные прогнозы предполагают сокращение численности населения России к 2030 году на 15–18 млн человек, а к 2050-му — на 40–50 млн. Для сравнения: во время Великой Отечественной войны, по официальным данным, погибло 26,6 млн человек.]

ной медицины в случае привычного невынашивания. В 2009 году специалисты Кокрейновского сотрудничества опубликовали систематический обзор 15 исследований (2118 беременных), изучавших действенность экзогенного прогестерона в I триместре беременности для предотвращения спонтанного аборта¹⁴. В результате метаанализа всех случаев оказалось, что в группе отягощённого привычным невынашиванием (три и более последовательных эпизодов) анамнеза экзогенный прогестерон в сравнении с плацебо позволяет заметно и статистически значимо улучшить исход новой беременности — на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,20–0,70). О действенности интравагинально вводимого микронизированного прогестерона во II триместре при укороченной шейке матки (метаанализ Роберто Ромеро и соавт. 2012 года) журнал SP писал уже неоднократно*.

С точки зрения биохимии объяснить происходящее можно следующим образом. Непосредственно в эндометрии, даже в хронически воспалённом, вводимый извне (например, вагинально) прогестерон взаимодействует с рецепторами напрямую. А вот в системном кровотоке (туда он попадает при любом способе введения, хотя и в разных количествах) превращения этого стероида идут по двум направлениям и заканчиваются образованием α - и β -метаболитов: над первыми работает фермент 5α -редуктаза в пищеварительном тракте, над вторыми — 5β -редуктаза в печени. α -Метаболиты характеризуются анксиолитическим и седативным действием (опосредованным ГАМК-рецепторами центральной нервной системы); дополнительно они способны замедлить синтез провоспалительных цитокинов и простагландинов и увеличить концентрацию ПИБФ. β -Метаболиты оказывают мощный токолитический эффект, в том числе препятствуя формированию щелевых межклеточных контактов (синхронизирующих

сократительную активность миометрия) и блокируя экспрессию рецепторов окситоцина и простагландинов¹⁵.

В свете всего вышеперечисленного заслуживает также внимания ретро-

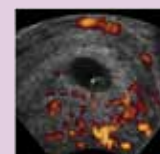
спективное исследование, проведённое в Великобритании в 2012 году¹⁰. За предшествующие 9 лет в клинику обратились 213 беременных с повторными самопроизвольными абор-

[Содержание прогестерона в эндометрии при интравагинальном применении препарата в 3,5 раза выше, чем при парентеральном введении. Главный участник событий — механизм обратного осмоса.]

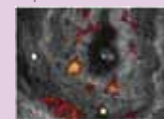
Прогнозирование ФПН и угрозы прерывания беременности на ранних сроках, УЗИ

Сравнительная оценка состояния хориона в I триместре*

	Объём хориона, см ³	Индекс васкуляризации
Физиологическая беременность, 8 нед	20,2	17
Угроза прерывания беременности, 8 нед	8,9	3,9
Физиологическая беременность, 12–13 нед	158	18
Угроза прерывания беременности, 8–13 нед	63	4,23



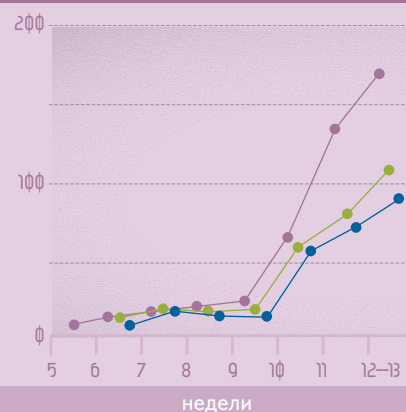
Васкуляризация хориона при физиологической гестации**



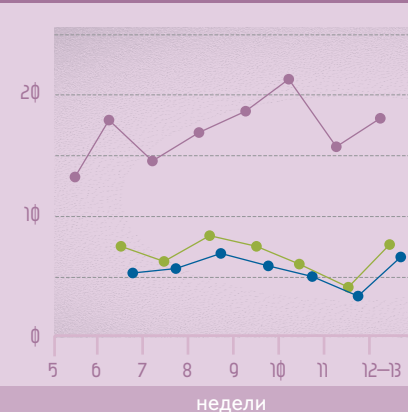
Васкуляризация хориона при угрозе ФПН**

Индекс васкуляризации — отношение количества цветных вокселей к общему числу вокселей, из которых состоит трёхмерная эхограмма (отражает «насыщенность» объекта сосудами).

Объём хориона в зависимости от срока гестации, см³**



Индекс васкуляризации в зависимости от срока беременности**



- Одноплодная беременность
- Спонтанная многоплодная беременность
- Многоплодная беременность после ЭКО

* См. статью О.А. Пустотинной «Комментарии к метаанализу «Вагинальный прогестерон у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре...» в журнале StatusPraesens №4 (10) за 2012 год, с. 31–34, и статью О.Д. Рудневой «Преждевременные роды: джунгли контраверсий. Коллегиальное обсуждение проблемы» в журнале StatusPraesens №1 (12) за 2013 год, с. 17–22.

** Титченко Л.И., Чечнева М.А., Жукова Н.В. Трёхмерная ультразвуковая реконструкция в I триместре беременности // SonoAce-Ultrasound. 2006. № 15. С. 78–88.
** По данным О.Ф. Серовой (доклад «Профилактика первичной плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности», IV Конгресс с международным участием «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы», Москва, 16–18 мая 2013 года).

SP

Местно или системно?

Дискуссии о том, **как же действует интравагинально вводимый прогестерон** — местно или системно, — не затухают даже среди клинических фармакологов. Чтобы ответить на этот вопрос, в 2000 году сотрудники Первого Института акушерства и гинекологии университета Бари (Италия) озадачились поиском различий в принципах действия экзогенного прогестерона в зависимости от способа его введения — внутримышечно или *per vaginam*¹⁶.

Восемь пациенток 51–59 лет в естественной менопаузе более 12 мес (не имеющих противопоказаний к приёму гормонов), которым по различным показаниям предстояла трансабдоминальная гистерэктомия, были рандомизированы в две группы. Первой группе исследователи назначали прогестерон вагинально в форме геля (90 мг) в 8.00 и 20.00 в день перед операцией, а также в 6.00 в день операции. Вторая группа получала 50 мг препарата прогестерона внутримышечно в то же время. Концентрацию гормона в плазме крови в обеих группах измеряли в 8.00 в день перед хирургическим вмешательством, а затем во время операции.

После вмешательства определяли концентрацию прогестерона уже в самой эндометрии; при этом в первой группе был исключён контакт остатков геля во влагалище с исследуемыми образцами ткани. Вывод оказался действительно интересным: содержание прогестерона в эндометрии при интравагинальном применении препарата было **в 3,5 раза выше**, чем при парентеральном введении, — $1,38 \pm 0,66$ и $0,38 \pm 0,19$ нг/мг ($p < 0,02$) соответственно. При этом в сыворотке крови прогестерона во время операции в первой группе было почти **в 8 раз меньше** — $4,17 \pm 0,56$ и $32,32 \pm 11,06$ нг/мл ($p < 0,001$) соответственно (до операции эти показатели были следующими: менее 0,17 в первой группе и 0,22 нг/мл — во второй). Надо сказать, что полученные данные тесно коррелируют с результатами ранее проведённых аналогичных исследований^{17,18}. Ещё в 1994 году сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета Южной Каролины (Лос-Анжелес, США) было установлено, что другие формы препарата для местного применения также обладают хорошей биодоступностью: **концентрация прогестерона в эндометрии оказалась в 8 раз выше при интравагинальном его введении в форме капсул, чем после внутримышечной инъекции**¹⁹.

Теория, подводимая под этот **эмпирически** обнаруженный факт, поистине невероятна и поражает воображение. Судя по всему, главный участник событий — механизм обратного осмоса, когда прогестерон из венозного кровотока поступает в кровоток артериальный (на местном уровне) прямо через стенки сосудов благодаря их анатомической близости. Не исключено, что и лимфатическая система также играет свою роль в описанном сценарии.

тами неясного генеза в анамнезе. Основным критерием включения пациенток в это исследование выступал **уровень прогестерона**: принимали только тех, у кого содержание гормона было менее 12,6 нг/мл, а также женщин, у кого исходный уровень был выше или равен 12,6 нг/мл, но за 48 ч до родов не больше чем на 15%. Всего выборка составила 206 женщин. Всем им был интравагинально назначен прогестерон в дозе 400 мг каждые 12 ч до окончания I триместра беременности. Частота повторного невынашивания по итогам анализа составила 36% (95% ДИ 30–43%).

Для сравнения исследователи приводят данные литературы, согласно которым средние показатели в аналогичной популяции соответствуют 45% (95% ДИ 40–50%) у женщин с тремя и 54% (95% ДИ 44–64%) с четырьмя предшествующими эпизодами невынашивания. Таким образом, доказан тот факт, что уровень прогестерона в крови действительно может служить прогностическим признаком недонашивания беременности и экзогенное замещение этого вещества способно внести счастливые коррективы в неблагоприятный сценарий привычного невынашивания. Однако, к сожалению, это касается не всех женщин из группы риска.

Кстати, результаты исследования, проведённого на базе Московского областного перинатального центра под руководством проф. **Ольги Фёдоровны Серовой**, не менее наглядно продемонстрировали действенность замещающей терапии экзогенным прогестероном. Беременным с лабораторно доказанной гипопрогестеронемией ($n=167$) назначали микронизированный прогестерон в дозе 400 мкг/сут *per vaginam*. Исследователи зарегистрировали значимый рост концентрации не только самого прогестерона (что более чем ожидаемо), но и эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ. Кроме того, заметно сократилось содержание простагландинов (что можно объяснить ингибирующим влиянием ПИБФ на синтез арахидоновой кислоты), улучшилась фетоплацентарная гемодинамика.



Резюмируя, можно уверенно сказать, что сегодня ни один акушер-гинеколог не вправе пренебрегать средствами «укрепления фундамента» гестации на её ранних сроках, особенно если есть убедительная доказательная база действенности некоторых препаратов (например, «Утрожестана» — средства, **биоидентичного эндогенному прогестерону**). Вот почему в современных условиях не только можно, но и безоговорочно необходимо вовремя медикаментозно восполнять недостаток эндогенного прогестерона или дефицит его ослабленного влияния.

Своевременное назначение эффективных средств — один из главных способов разорвать порочный круг «несохранённая беременность → хронический эндометрит → повторный эпизод досрочного завершения гестации/бесплодие». И как бы пафосно это ни прозвучало, но на кону не только благополучие потенциальной матери, но и вся жизнь её будущего ребёнка, ведь речь идёт о преждевременных родах и риске глубокой недоношенности. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.



Темы следующего номера:

Фолаты: учитываем анамнез • Реорганизация роддома: как оздоровить атмосферу во всех смыслах • В целом плодном пузыре уже трое • Это страшное слово «кристеллер». Восстанавливаем справедливость • Генитальный герпес. Есть хорошие новости! • Привыкаем к новому алгоритму цервикального скрининга • Андрогены: зачем они женскому организму? • Подростки. Непростая аудитория • Репродуктивные планы после родов • Миома матки. Хирургическое вмешательство подождёт • Новая история периодической гигиены в России • В фокусе: нормативная база репродуктивной медицины

Подписка на следующий номер журнала уже открыта!

Чтобы получить по почте следующий номер журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак», достаточно вырезать бланк квитанции, заполнить его и оплатить.

Наши контакты:

телефоны редакции: +7 (499) 558 0253, +7 (499) 346 3902;
e-mail: info@praesens.ru; почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164.

Спасибо, что читаете нас! Мы делаем всё, чтобы вам было интересно!

[Внимание!] После оплаты квитанции свяжитесь с нами и сообщите свой точный адрес и телефон, чтобы своевременно получить свежий номер журнала.



Извещение	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 300 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2013 г.
Квитанция Кассир	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 300 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2013 г.



лекарственные взаимодействия: «в одном флаконе»

Сложности, ошибки и опыт рациональной комбинированной
терапии в гинекологии



Авторы: докт. мед. наук Агамурад Акмамедович **Оразмурадов**, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; канд. мед. наук Светлана Александровна **Маклецова**, StatusPraesens; Хильда Юрьевна **Симоновская**, StatusPraesens (Москва)

В начале марта 2013 года медицинские новостные ленты дружно сообщили о тестовом запуске нового федерального сервиса для врачей «Взаимодействие лекарственных средств»¹. В самом деле, с этой проблемой на государственном уровне в нашей стране ещё даже не начинали работать, поэтому особенно отрадно, что Минздрав России инициировал и реализовал разработку первой государственной системы по информационной поддержке принятия врачами клинических решений. Электронный сервис позволит специалистам прогнозировать взаимодействие назначаемых препаратов и проинформирует об опасных для жизни пациента комбинациях. Основой для разрабатываемой системы стали Государственный регистр лекарственных средств, а также англоязычные базы данных по лекарственному взаимодействию. Сервис, к счастью или к сожалению, не будет общедоступным, однако для медицинских работников запланирован бесплатный вход в систему.

Проблема вовсе не надуманная — нежелательные лекарственные взаимодействия, особенно на фоне «эпидемии полипрагмазии», всерьёз беспокоят специалистов по всему миру. Недавний пример: на прошедших в апреле 2013 года «Уральских чтениях» эксперты из Екатеринбурга, перечисляя наиболее значимые ошибки интенсивной терапии в акушерстве, процитировали очень тревожные цифры*. Одновременный приём двух препаратов опасен неблагоприятными взаимодействиями у 6% больных, пять лекарств в схеме назначений дают 50% незапланированных реакций, 10 препаратов повышают этот риск до 100%.

Малоизвестный, однако потрясающе убедительный факт: именно вследствие взаимодействия препаратов развивается каждая вторая побочная реакция на медикаментозную терапию. По данным исследователей из США (где налажена одна из лучших в мире систем мониторинга нежелательных воздействий лекарств), 30% смертности от побочных реакций на препараты спровоцированы полипрагмазией. Потенциально опасны 25% всех «традиционно назначаемых» комбинаций.

Вывод напрашивается сам собой: минимизация числа компонентов — обязательное условие безопасности лечения. Но это лишь одна сторона медали.

Взгляд практика

Другая сторона не менее важна: даже самая адекватная монотерапия далеко не всегда оптимальна в конкретной клинической ситуации. В акушерстве и гинекологии самый яркий пример необходимости комплексного лечения — санация половых путей **на фоне микст-инфекции**, особенно перед оперативными гинекологическими вмешательствами в условиях цервицита, вагинита или вагиноза, после гистероскопии. Тут пациентка остро нуждается в назначении более чем одного препарата, поскольку важно перекрыть противомикробным действием не только весь спектр патогенных и условно-патогенных бактерий, но также и грибов. Сочетание нескольких противомикробных средств в этих условиях становится императивным.

Чтобы не ошибиться с выбором безопасной комбинации, с точки зрения доказательной медицины путь один — накапливать исследовательские данные по эффективности и безопасности конкретного сочетания препаратов, чтобы итоговые сведения сложились в пирамиду, увенчанную систематическим обзором, метаанализом и, что оптимально, **клиническими рекомендациями** (clinical guidelines).

В этом отношении зарубежным врачам чуть проще, чем российским акушерам-гинекологам, поскольку во многих странах отработанный компонент **внедрения в практику** системы медицинских знаний — создание, а затем **регулярное обновление** клинических руководств, включающих рекомендации по актуальным схемам терапии и профилактики, в том числе инфекционных состояний.

Можно было бы, конечно, и российским специалистам ориентироваться, например, на рекомендации Американской коллегии акушеров-гинекологов, однако далеко не во всех случаях «списанные» у коллег ответы будут правильными — в разных популяциях и странах антибактериальная

и противогрибковая устойчивость патогенов формировалась в неодинаковых исторических и микробиологических условиях и, безусловно, не может совпадать. Вот почему замена одного препарата из комбинации на другой (более эффективный с позиции российского профиля чувствительности к противомикробным препаратам) может быть вполне оправданной и даже необходимой. Однако как учесть вероятность неудачного лекарственного взаимодействия?

[Пять лекарств в схеме назначений дают 50% незапланированных реакций, 10 препаратов повышают этот риск до 100%.]

Нормативно-правовая база Минздрава РФ разрешает врачу такой алгоритм (приказ №110): консультация клинического фармаколога, правда только в том случае, если план назначений включает более пяти препаратов одновременно**. Остаётся надеяться, что указанный специалист действительно трудится в конкретном лечебном учреждении либо налажена система его вызова для консультации. Везде ли есть такая возможность? Очевидно, что инициатива Минздрава по разработке портала, о котором шла речь в самом начале статьи, обусловлена именно «слабостью» предлагаемого приказом №110 порядка работы.

Кстати, пока не запущен федеральный сайт для оценки возможных лекарственных взаимодействий, вполне можно пользоваться, например, электронным ресурсом www.farmugroza.ru. Закладка «Взаимодействие лекарственных средств» также доступна в электронном регистре лекарственных средств по адресу www.rlsnet.ru.

Ставим задачу

Итак, типичным примером клинических ситуаций, когда врачу приходится балансировать между полноценностью и избыточностью схемы лечения, можно считать любые микст-инфекции в гинекологии и вызванные ими воспалительные состояния. Очевидно, что нужна комбинация средств. При этом детально уточнить спектр патогенов в российских реалиях обычно невозможно, а потребность в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений при хирургических вмешательствах (лечебно-диагностической гистероскопии, инвазивных диагностических манипуляциях на шейке матки, полостных операциях и др.) наглядно доказывают данные статистики

* Избранные материалы этого и других докладов, прозвучавших на Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни», можно прочесть в пост-релизе мероприятия, в том числе в электронном виде на сайте www.praesens.ru.

** В соответствии с приказом №110 от 2007 года (глава 2, раздел 2.1.2, подпункт А) при назначении пациентке пяти (и более) препаратов одновременно требуется консультация у клинического фармаколога. С полным текстом документа можно ознакомиться по ссылке <http://praesens.ru/756>.

и штрафы в сторону лечебно-профилактических учреждений от фондов ОМС. К тому же в амбулаторной практике есть и дополнительная сложность: даже назначив идеально сбалансированную схему, врач не может быть уверен, что пациентка выполнит предписанное полностью и в требуемые сроки.

Итак, перед нами стоит непростая клиническая задача: планируя у женщины инвазивное вмешательство и выявив у неё микст-инфекцию, нужно назначить комбинированное лечение, лучше эмпирическое (поскольку возможности микробиологических исследований ограничены), которое сочетало бы в себе три обязательные составляющие успеха и безопасности:

1) противомикробную эффективность по всему спектру потенциальных патогенов;

2) достаточную комплаентность (завершённость курса — обязательное условие);

3) отсутствие лекарственных взаимодействий.

Откуда брать научные данные для решения этой задачи? Рассмотрим воз-

можные источники информации, выбрав для наглядности довольно сложное сочетание достоверности с общемировой известностью и масштабной исследовательской географией.

Источник №1: зарубежные базы данных

Значимое число публикаций, индексированных авторитетными международными базами медицинских данных, относится к 2003–2006 годам, когда актуальный и в наши дни вопрос рациональных лекарственных комбинаций для лечения микст-инфекций оказался на пике исследовательской моды. Продолжая поиски достоверно эффективного комбинированного препарата, коллеги из Нью-Дели (Индия, где ситуация с бесконтрольным отпуском антибиотиков сопоставима с российской) сравнивали результаты трёх схем лечения острых ВЗОМТ: «ципроф-

локсацин + тинидазол», «флуконазол + азитромицин + секнидазол» (в РФ зарегистрирован под торговым наименованием «Сафодид») однократно и «доксидиклин + метронидазол» 2–3 раза в день на протяжении недели². Оценку эффективности и переносимости терапии все 165 пациенток из рандомизированных групп проходили дважды: через 1 нед и через 1 мес после начала лечения.

Несомненный результат можно было наблюдать уже при первом контроле, а спустя 4 нед от начала терапии параметры оценивали повторно, и статистически достоверной разницы в результативности трёх схем обнаружить не удалось. Однако важно: несмотря на то что эффективность назначенных схем была сопоставимой, переносимость комбинации и комплаентность пациенток оказались максимальными — вполне ожидаемые 100% в группе, получавшей трёхкомпонентное лечение однократно³.

Несмотря на то что цитируемое исследование было проведено в 2002 году, оно удостоилось подробного описания в систематическом обзоре 2007 года Newest Approaches to Treatment of Pelvic Inflammatory Disease: A Review of Recent Randomized Clinical Trials («Новейшие подходы к лечению острых ВЗОМТ: обзор недавних рандомизированных клинических исследований»). Единственный недостаток — отсутствие микробиологического подтверждения результатов — в значительной мере был компенсирован двукратным клиническим контролем излеченности и переносимости на ранних сроках после завершения терапии⁴.

Кстати, чрезвычайно приятно было обнаружить в базе данных Национальной медицинской библиотеки США (www.pubmed.com и www.medline.com) недавно опубликованные статьи соотечественников, — к сожалению, пока довольно редкое явление. В 2010 году исследователи (Proskurin A.A. et al.) представили результаты работы по антибиотикопрофилактике при малоинвазивных эндоскопических вмешательствах, также отдав предпочтение сочетанию флуконазола, азитромицина и секнидазола⁵. Авторам удалось показать, что однократное применение комбинированной схемы за 1,5 ч до манипуляции эффективно (96,2% при выборке

[30% смертности от побочных реакций на препараты спровоцировано полипрагмазией. Потенциально опасны 25% всех «традиционно назначаемых» комбинаций.]



речь идёт об однократном приёме препаратов и уходе домой в течение суток после вмешательства. Именно поэтому 70 участниц были поделены следующим образом.

■ В контрольной группе (37 человек) пациентки низкого риска (плановая гистероскопия на фоне нормоценоза, осложнений после гистероскопии не было — девять женщин) не получали антибактериальных средств, и их выписывали на 2-е сутки после операции. При высоком риске (неразвивающаяся беременность, повышенная кровопотеря при гистероскопии, технические сложности во время манипуляции) участницам назначали стандартный курс профилактики (цефалоспорины II—III поколения), в связи с чем они находились в стационаре 5—8 дней либо выписывались на 2—3-и сутки и до завершения курса ежедневно посещали женскую консультацию.

[Идеал противомикробной профилактики — однократный приём препарата, перекрывающего весь спектр потенциальных патогенов.]

■ В основной группе (33 человека) пациентки низкого риска (восемь женщин) получали однократно комбинацию флуконазола, азитромицина и секнидазола, а при высоких показателях принимали «Сафоцид» повторно на 7-й день в домашних условиях, поскольку в любом случае их выписывали на следующий день после гистероскопии.

Результаты оценивали через неделю после оперативного вмешательства: ни у одной пациентки из обеих групп инфекционные осложнения после гистероскопии не возникли, что было подтверждено с помощью анализов крови, микроскопии влагалищного мазка, а также определения экспрессии Toll-like-рецепторов (TLR) на иммунных клетках крови и влагалищного отделяемого (TLR в последние годы рассматривают как один из ключевых маркеров продолжающегося воспаления). При этом интересно, что в контрольной группе наруши-

ли врачебные рекомендации и выбыли из исследования семь пациенток (при итоговом подсчёте их данные не учитывали), а в основной группе — только три. Получается, что приём «Сафоцида» в группах высокого риска инфекционных осложнений столь же эффективен, как и традиционная схема монотерапии цефалоспоридами на протяжении 5—8 дней, однако **приверженность лечению** при одномоментной профилактике значительно выше — примерно в 2 раза.

Кстати, все пациентки **хорошо переносили** проводимую фармакопрофилактику, побочных эффектов зарегистрировано не было.

Судя по всему, выбранное в качестве примера (за авторитетность и воспроизводимость публикаций, «хорошую репутацию» среди исследователей и клиницистов) сочетание действительно преодолевает испытание «на комплаентность и безопасность» с хорошими показателями.

Источник №3:

электронные сервисы

Если описываемую комбинацию флуконазола, азитромицина и секнидазола предложить для соответствующего анализа сервису www.farmugroza.ru в разделе «Анализ взаимодействия выбранных препаратов», то никакой информации о возможной опасности он не находит. Если настойчиво вводить компоненты по два, к примеру «флуконазол, азитромицин», то программа отвечает подробнее, цитируя известные ей варианты дозировок. Однако во всех комбинациях ответ таков: «Выраженного фармакокинетического взаимодействия между этими ЛС не установлено».



Времена, когда можно было не думать о лекарственных взаимодействиях, уже прошли. Теперь у нас есть действенные инструменты прогноза, а также все необходимые знания, каким образом можно защитить себя и своих пациенток от неблагоприятных взаимодействий назначаемых препаратов.

Педантичное отношение к назначениям и **перепроверка безопасности** используемых комбинаций — а без этого работа современного гинеколога немыслима! — гарантируют общий положительный результат **для всех участников процесса**. Пациентка получает эффективное лечение, врач — уверенность в минимальном риске нежелательных последствий, лечебно-профилактические учреждения — сокращение штрафов со стороны фондов ОМС, снижение числа юридических претензий и судебных разбирательств по медицинским вопросам, а мировое сообщество — уменьшение бремени глобальных эффектов нерациональной фармакотерапии.

Все в выигрыше, а это означает, что уже в ближайшее время процедура проверки возможных взаимодействий лекарств прочно войдёт в рутинную практику. И хотелось бы, чтобы читатели SP стали в этом пионерами. **SP**

Слово главному редактору

Идеология коррекции дисбиозов влагалища в будущем — один, но комбинированный препарат: в одной капсуле два или три компонента, разделённые барьером и высвобождаемые по заданным срокам — через неделю, 10 дней... Суть: антисептик и антимикотик (вместе или в любой последовательности) создают «пустое место», а спустя необходимый интервал времени высвобождается концентрат эубиоз-формирующих лактобактерий. Когда появятся такие препараты — неизвестно, и пока не совсем ясен будущий менеджмент пациенток с вирусными поражениями. Современные комбинированные антисептики вполне можно считать одним из прообразов будущего.

Библиографию см. на с. 118—119.

НА ВЕСЬ «БУКЕТ» – ОДИН ОТВЕТ!



САФОЦИД

Уникальная комбинация признанных компонентов для комплексной терапии микст-инфекций урогенитального тракта. Широкий спектр противомикробной активности. Удобная схема применения.

Одна упаковка содержит:
Флуконазол 1 таб. 150 мг,
Азитромицин 1 таб. 1 г,
Секнидазол 2 таб. по 1 г.

STADA
фарма



made in Russia

Итоги российского многоцентрового исследования фентиконазола
при вульвовагинальном кандидозе



Авторы: 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; Ирина Михайловна Ордыанец, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Олеся Сергеевна Побегинская, канд. мед. наук, сотрудник кафедры акушерства и гинекологии №1 МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Заболеваемость грибковыми инфекциями во всём мире пугает не столько высокими показателями, сколько неизменностью своего роста. Может ли человечество окончательно справиться с патогеном, предки которого на 150 млн лет старше вида *Homo sapiens*? Ответа на этот вопрос, очевидно, не может дать никто. Но «дорогу осилит идущий». Именно поэтому в любые времена главными задачами науки остаются совершенствование методов изучения микромира патогенных грибов, диагностики вызванных ими заболеваний и безостановочный поиск действенных препаратов.

Первыми болезнетворными грибами, которые стали широко выявлять в СССР с момента появления адекватных методов микробиологической диагностики, были несколько видов дерматомицетов рода *Trichophyton*, вызывающих заболевания кожи, ногтей, стоп и кистей (так называемый «грибок стоп и ногтей»). Возбудитель передавался от больного к здоровому через прямой контакт или посредством предметов общего пользования. Другое отечественное наследие — микроспория; ею человек заражался, как правило, от носителей возбудителя — кошек. Ещё одно название этой грибковой инфекции — фавус, или, в простона-

родии, парша. Развитие индустрии противомикробных средств позволило побороть эти заболевания на популяционном уровне, и теперь они встречаются казуистически в отдельных группах населения, преимущественно в сельской местности или учреждениях пенитенциарной системы.

В репродуктивной же инфектологии и в клинической практике в целом сегодня на первый план вышли генитальные грибковые заболевания. В этом ключе на территории России имеют значение две разновидности грибов — дрожжеподобные и плесневые. Из первой группы чаще других заболевания у человека вызывают грибы рода *Candida*. Что ка-

сается плесневых грибов, то ежегодно количество только больничных плесневых микозов увеличивается на 5–7%, а общее количество микозов, как показано на примере ряда стран Европы и Азии, каждые 10 лет удваивается.

«Спусковым крючком» для взрывоподобного роста дрожжевых и плесневых микозов стало, как ни странно, эпохальное научное открытие — антибиотиков. Когда в 50-х годах XX века в медицинскую практику были внедрены антибиотики, в частности пенициллин, фактически создались идеальные условия для активации грибковой микрофлоры. Антибиотики, подавляя рост бактерий в организме, освобождают место для грибов и, таким образом, создают для них микробиологическую нишу. Более того, сами антибактериальные средства могут служить для грибов питательной средой.

Не добавило сопротивляемости организма грибковым инфекциям внедрение в практику глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, противораковых средств. К сожалению, не только лекарства, но и некоторые инвазивные методы исследования и лечения, например зондирование сердца и крупных сосудов, самые различные пункции и операции, могут способствовать заносу клеток грибов в глубокие ткани и органы. Из других факторов, снижающих иммунитет человека, в том числе и по отношению к грибам, следует упомянуть радиационный фон Земли, несколько раз повышавшийся за вторую половину XX века, а также токсические воздействия выбросов промышленности и автотранспорта. Более того, не только техногенные катастрофы, но и повседневная хозяйственная деятельность человека приводит к загрязнению окружающей среды, нарушающему функции защиты организма от инфекции. Именно это позволило отнести микозы к категории болезней «прогресса медицины и цивилизации»^{1,2}.

Особое место в ряду нерешённых аспектов микологии занимает «проблема внутри проблемы» — вагинальные микозы, в частности кандидамикозы. Их растущая распространённость в полной мере отражает все неизбежные последствия развития фармакологии и изменений образа жизни современного человечества.

Азольная эволюция

Не далее чем в 2010 году Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, Center for Diseases Control and Prevention, USA) признал применение азольных препаратов основным методом борьбы с вульвовагинальным кандидозом: об этих рекомендациях мы подробно рассказали в предыдущем номере SP*. В случае

неосложнённого кандидоза достаточно местного применения азолов, а рецидивирующий процесс требует подключения их системных форм. Напомним, что действие всех препаратов этой группы двунаправленно. **Фунгистатический** эффект обусловлен нарушением синтеза эргостерола. Без этого обязательного структурного компонента цитоплазматической мембраны грибка невозможен его рост, а в уже существующих клетках

[Именно фентиконазол обладает наиболее результативными показателями МПК₅₀ в отношении как *Candida albicans*, так и *Candida non-albicans*.]

Проверенная эффективность

Частью доказательной базы действенности фентиконазола можно обоснованно считать результаты сравнительного исследования четырёх препаратов (итраконазола, фентиконазола, флюконазола и кетоконазола), проведённого в 2009 году сотрудниками кафедры бактериологии и биохимии Афинского университета (Греция). Исследователи неукоснительно соблюдали правила определения восприимчивости к антимикробным средствам, разработанные Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США и Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности. Минимальные подавляющие концентрации для 50% колоний (МПК₅₀) определили для 260 нативных культур: 249 колоний *C. albicans* и 11 колоний *C. glabrata*. Для сравнения использовали колонии *C. parapsilosis* ATCC 22019 и *C. krusei* ATCC 6258³.

Исследователи установили, что именно фентиконазол обладает наиболее результативными показателями МПК₅₀ в отношении как *Candida albicans*, так и *Candida non-albicans*. Этот факт интересен ещё и потому, что за рубежом препарат появился довольно давно: первые исследования начались ещё в 80-х годах XX века. И сохранившаяся до сих пор чувствительность грибов позволяет рассчитывать на то, что этот опытный и полный сил боец и впредь будет столь же уверенно одерживать победу на поле «противогрибковых сражений». В том числе в России, где на этого «новобранца» возлагают большие надежды.

Вид <i>Candida</i>	Итраконазол (МПК ₅₀ , мкг/мл)	Фентиконазол (МПК ₅₀ , мкг/мл)	Флюконазол (МПК ₅₀ , мкг/мл)	Кетоконазол (МПК ₅₀ , мкг/мл)
<i>C. albicans</i>	0,03–0,5	0,03–0,5	0,12–16,0	0,12–4,0
<i>C. glabrata</i>	0,03–0,5	0,03–0,5	2,0–64,0 и выше	0,5–4,0
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	0,06–0,25	0,03–0,25	2,0–8,0	0,12–0,25
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	0,12–0,5	0,06–2,0	16,0–64,0	0,25–0,5

* Сильвестрова Г.А., Симоновская Х.Ю. Стандарты диагностики и лечения вагинального кандидоза: актуальные рекомендации CDC // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. №2 [13]. С. 41–46.

необратимо нарушаются биологические функции цитоплазматической мембраны. **Фунгицидный** эффект может быть обеспечен высокой локальной концентрацией азолов — накопление в грибковой клетке предшественников эргостерола в этом случае достигает «точки невозврата» и в результате разрушает клеточную стенку. Следует заметить, что обычно спектр активности азольных препаратов не ограничивается грибами и распространяется на некоторые грам-

дантную систему грибов: ферментов цитохромоксидазы и пероксидазы⁹. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) фентиконазола — достаточная для того, чтобы полностью прекратить пролиферацию псевдогиф и псевдомицелия, — колеблется от 0,25 до 16 мкг/мл, а минимальная бактерицидная концентрация (МБК) составляет 10 мкг/мл и более. Однако фактически подавление синтеза протеза, ответственных за производство эр-

Отечественные доказательства: дизайн исследования

С целью изучения эффективности фентиконазола в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста было проведено рандомизированное многоцентровое — 20 ЛПУ, 16 городов России — исследование «Сравнительная оценка различных схем лечения вульвовагинального кандидоза». Результаты этой масштабной работы легли в основу проекта «Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: типовые схемы лечения и новинки», обсуждавшегося в рамках V Научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии» (2012 год). С момента начала работы в 2011 году и до её завершения прошло 12 мес. В полном объёме картография и имена руководителей проектов на местах приведены ниже.

В стремлении к максимально высокому качеству исследования было определено значительное количество критериев включения (пациентку принимали только при наличии **всех** перечисленных требований). Итак, условия были следующие: возраст от 18 до

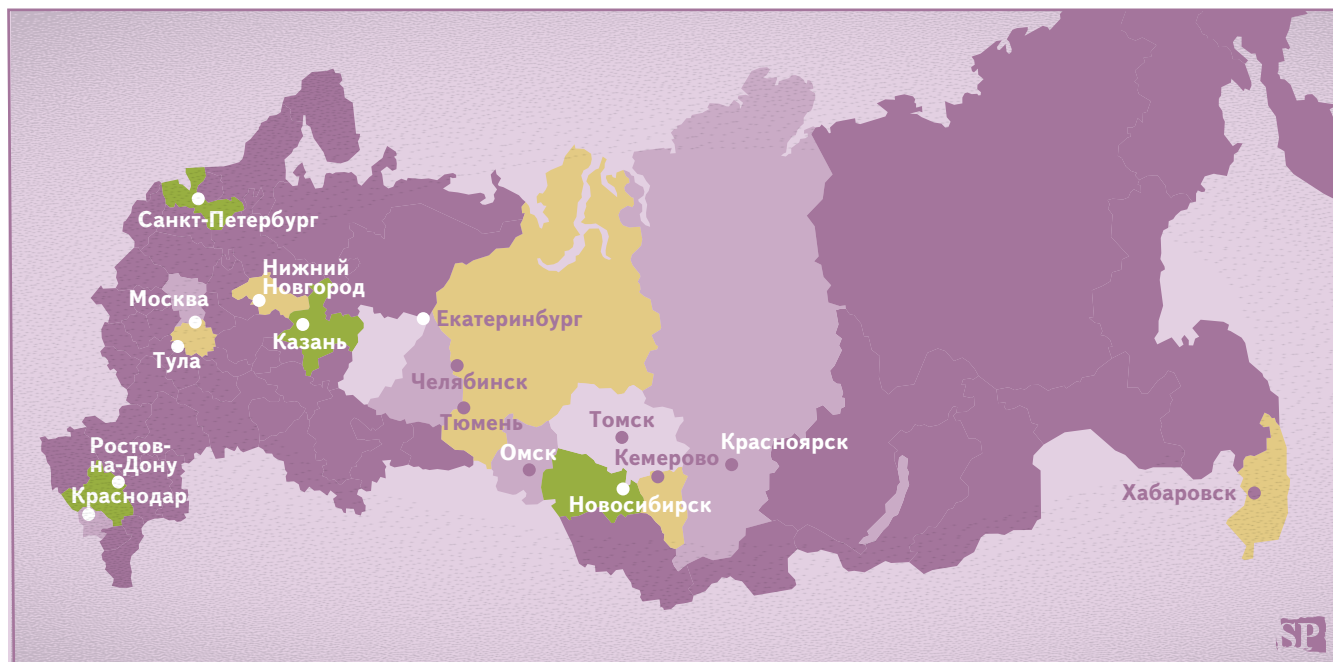
[Клиническое выздоровление наступает почти в 2 раза быстрее при местном применении фентиконазола в сравнении с пероральным флюконазолом (2,3 против 4,5 дней, $p=0,047$).]

положительные кокки, коринебактерии, анаэробы (бактероиды, *C. vaginalis*) и трихомонады^{4–6}.

В 2011 году на фармацевтическом рынке России появился новый представитель этого достойного семейства: нитрат фентиконазола (или просто фентиконазол). Помимо исправного выполнения своих «родовых» обязанностей^{7,8} он дополнительно оказывает новую разновидность фунгицидного воздействия — блокирует антиокси-

гостерола, начинается ещё до того, как концентрация действующего вещества достигнет указанных значений.

Вероятно, именно перечисленными особенностями фармакологической динамики можно объяснить результаты другого недавнего исследования (2011 год, Италия), где клиническое выздоровление наступало почти в 2 раза быстрее при местном применении фентиконазола в сравнении с флюконазолом (2,3 против 4,5 дней, $p=0,047$)¹⁰.



44 лет; бактериологически верифицированный диагноз кандидозного вульвовагинита с соответствующими клиническими проявлениями (бели, признаки воспаления); отсутствие показаний к назначению других лекарственных средств; отсутствие местной или системной терапии антимикотическими препаратами в течение одного предшествующего месяца (в том числе по поводу данного заболевания); отсутствие беременности. Но и это ещё не всё.

Все пациентки должны были дать согласие использовать барьерную контрацепцию в течение всего курса лечения и пунктуально выполнять все назначаемые процедуры. Невозможным участие в исследовании делали острые или хронические (в стадии обострения) воспалительные заболевания органов малого таза, сопутствующий сифилис, ВИЧ-инфекция, гонорея, хламидиоз, трихомоноз, обострение генитального герпеса, новообразования гениталий (включая миому, эндометриоз и гиперплазию эндометрия), необходимость системного применения глюкокортикоидов и цитостатиков, а также психическое состояние, не позволяющее проводить оценку эффективности терапии (алкоголизм, наркомания, деменция).

Всего разработали два протокола. Обследование и лечение **в рамках первого протокола** были предназначены для выяснения общей действенности фентиконазола как при изолированном вульвовагинальном кандидозе, так и при микстинфекции. **Второй протокол** был создан для сравнения эффективности одно- и двукратного (с интервалом в 3 дня) приёма 600 мг препарата. Позитивная гипотеза второго протокола предполагала равную действенность обеих схем. Всего было оформлено 420 индивидуальных регистрационных карт.

Первый протокол

В исследование по первому протоколу вошли 354 пациентки, применившие 600 мг фентиконазола *per vaginam* **однократно**. Средний возраст обследованных составил $25,7 \pm 0,8$ года. До начала лечения жалобы на аномальные выделения из влагалища предъявляли все женщины (в ряде случаев выделения были «творожистыми»), а осмотр у 90,7% по-



© Shutterstock / фотобанк Лори

зволил обнаружить гиперемию и отёчность вульвы с легко снимаемыми белёсыми плёнками и трудноотделяемый серовато-белый налёт на слизистой оболочке влагалища. Значение pH влагалищного содержимого до лечения демонстрировало щелочные показатели: 5,0 — у 23,2% пациенток, 5,5 — у 33,6%, 6,0 — у 32,2% и 6,5 — у 11,3%. При микроскопии мазков содержимого влагалища у 12,7% пациенток количество лейкоцитов было менее 10, у 28,8% — 10–20, у 58,5% — более 20. При этом в 21,8% мазков были обнаружены ключевые клетки, а при бактериологическом исследовании микробный пейзаж оказался представлен *G. vaginalis* (18,1%), *Mobiluncus curtisii* (18,1%), *Staphylococcus spp.* (47,2%), *Enterobacteriaceae spp.* (16,7%), *Klebsiella oxytoca* (1,4%).

[Из 42♀ пациенток, применявших фентиконазол, побочные эффекты (незначительный отёк, жжение и зуд) наблюдали только у одной.]

Через 7 дней после начала применения фентиконазола клиническое улучшение наступило у 82,8% пациенток.

- Аномальные выделения из половых путей сохранялись у 18,1% участниц (до начала лечения этот показатель составлял 87,9%).
- Неприятный запах беспокоил 13,6% (в начале курса — 67,8%).
- Жалобы на зуд и жжение во влагалище предъявляли 10,2% (против 78,8%).
- Дискомфорт в области половых органов отмечали в 2,5 раза реже (16,7 против 85,9%).

Что касается лабораторных показателей, то позитивные изменения произошли и тут. После лечения грибковые элементы удавалось обнаружить у 19,5% женщин, а колонии *Mobiluncus curtisii* — только у 3,1%. Рост лактобактерий, напротив, регистрировали в 57,3% (против начальных 28%). Статистически значимых различий в частоте выявления других морфотипов бактерий не было.

Поскольку у 61 пациентки (17,2%) лечение не привело к выздоровлению, им был назначен фентиконазол также *per vaginam* в дозе 600 мг. Через 10 сут от начала исследования инфекционный процесс персистировал лишь у одной женщины, у трёх произошёл клинически выраженный рецидив; у оставшихся 57 пациенток (93,4%) признаки заболевания полностью исчезли.

Второй протокол

Второй протокол предусматривал применение «метода конвертов». В этой части исследования 66 женщин с кандидозным вульвовагинитом были рандомизированы в две группы. Пациенткам основной группы назначили местно 1200 мг фентиконазола (по 600 мг через 3 сут), пациенткам группы

сравнения был предписан однократный приём той же формы препарата (600 мг). Средний возраст пациенток обеих групп статистически значимо не различался и составил $32,9 \pm 7,1$ и $31,8 \pm 7,3$ года ($p=0,268$). До начала лечения все обследуемые жаловались на бели, «творожистыми» они были у 84,8 и 96,9% респонденток соответственно ($p=0,089$). Неприятный запах беспокоил 48,5% пациенток первой группы и 33,3% пациенток второй группы ($p=0,214$), зуд и жжение во влагалище — 87,9 и 96,9% ($p=0,173$), дискомфорт в области половых органов — 93,9 и 84,8% ($p=0,118$). Значение pH влагалищного содержимого до лечения у пациенток основной группы составило $4,9 \pm 0,8$, в группе сравнения — $4,6 \pm 0,9$ ($p=0,067$).

Все пациентки, включённые в исследование, завершили его согласно протоколу. При объективной (специалистом) и субъективной (пациенткой) оценке лечения получены свидетельства его высокой эффективности: при объективной оценке — 93,9% в основной группе и 87,9% в группе сравнения ($p=0,198$), при субъективной — 97 и 84,8% соответственно ($p=0,045$). Динамика клинических проявлений вульвовагинита выглядела следующим образом.

- Бели продолжали беспокоить 12,2% пациенток группы повторного применения препарата и 18,2% женщин группы сравнения.
- Неприятный запах был предметом жалоб у 3% участниц исследования как в первой, так и во второй группе.
- Зуд и жжение во влагалище сохранялись лишь у 3% обследуемых в первой группе и у 30,3% — во второй.
- Дискомфорт в области половых органов после лечения в первой группе женщины отмечали в 8 раз реже, чем до него (12,2%), и в 2,5 раза во второй группе (30,3%).
- Элиминация дрожжевых клеток и псевдомоний зарегистрирована у женщин первой группы в 91,9% случаев, второй — в 60,6% ($p=0,004$).

Что касается переносимости лекарственного средства, результат также оказался вполне достойным (в хорошем смысле слова). Системные побочные эффекты не были зарегистрированы вовсе, а на нежелательные явления в виде незначительных отёка, гиперемии, жжения и зуда в области наружных половых органов пожаловалась только одна пациентка из группы сравнения во втором протоколе. Одна из 420-ти.



Редакция SP считает большой честью и приятной обязанностью первой представить результаты столь качественно проведённого масштабного исследования. Тщательная проверка до сих пор неизвестного средства — что это, как не цивилизованный научный подход. Необычайно приятно быть непосредственными свидетелями того, как доказательная медицина уверенно шагает по традиционной «сонной Руси», подобно Петру Первому заставляя её научное сообщество «сбрить бороду» консерватизма и убеждая в единственно верном способе поиска действительно эффективных терапевтических методик. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.

ЛОМЕКСИН

Фентиконазол

Оригинальный
противогрибковый препарат
с двойным механизмом
действия

РЕКЛАМА

Умейте выбрать лучшее

- Для местного лечения вульвовагинального кандидоза с широким спектром действия
- Двойной механизм противогрибкового действия
- Длительная антирецидивная защита
- Короткий курс терапии



Для медицинских работников
и специалистов здравоохранения

 RECORDATI

Осторожно: аборт!

Для библиографических связей

* Силантьева Е.Г., Гавриганова Е.В., Кутапова Ю.Ю. Реабилитация после аборта: цели, средства, возможности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. 2010. — №2 [1]. — С. 93–100.

StatusPraesens



зачем отказываться от эффективного?

Реабилитация после аборта: цели, средства, возможности



Авторы: Елена Сергеевна Силантьева, докт. мед. наук, зам. главного врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино»; Елена Игоревна Спиридонова, канд. мед. наук, главный врач клинического госпиталя «Лапино»; Юлия Юрьевна Кутакова, канд. мед. наук, главный врач группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

К сожалению, хирургический аборт в современной России сохраняет статус наиболее распространённого метода регулирования рождаемости. И хотя в целом тенденции благоприятны — общество всё больше использует контрацепцию, методы аборта эволюционировали до гораздо более безопасных и хирургических аборт с каждым годом становится меньше, — однако расслабляться рано. По статистике Росстата, в 2011 году на каждую сотню новорождённых приходилось примерно 66 аборт... Для преодоления в обществе «абортной культуры», «абортного менталитета» должно смениться несколько поколений. А пока приходится «жить в предлагаемых обстоятельствах». И, как справедливо подчёркивает в своих выступлениях проф. В.Е. Радзинский, реабилитацию женщин, перенёвших хирургический аборт, прогностически следует считать даже более значимой, чем прегравидарную подготовку.

Традиционное понимание восстановительного лечения и профилактики послеабортных осложнений ограничено назначением лекарственных препаратов, в том числе, конечно, гормональной терапии. Тем не менее проверенным и надёжным инструментом реабилитации по сей день остаётся физиотерапия — она снижает риск воспалительных осложнений и эффективно восстанавливает имплантационный потенциал эндометрия. Комфортность ощущений, отсутствие системных нежелательных эффектов, положительное влияние на сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, экономиче-

ская и территориальная доступность — это характерные черты физиотерапии, которые, безусловно, делают её полноценным компонентом комплексной реабилитации после аборта. На сегодня, к сожалению, незаслуженно забытым.

У «них» и у «нас»

Дело в том, что с точки зрения доказательной медицины физиотерапия — «слабое звено». В доступных нам международных источниках отсутствуют публикации, посвящённые её эффективности в лечении гинекологических забо-



[Физические факторы достоверно способны уменьшать выработку провоспалительных цитокинов, ремоделировать микроциркуляторное русло и перепрограммировать синтез коллагена фибробластами.]

леваний. При этом ради справедливости нельзя не отметить: **отсутствие эффекта от такого лечения также не доказано**. Как бы то ни было, существует немало работ, показавших способность лечебных физических факторов активировать или подавлять экспрессию генов и таким образом осуществлять эпигеномную регуляцию физиологических процессов: активности клеточных рецепторов, продукции цитокинов и факторов роста. Тому подтверждением служат регресс воспалительного процесса, ускорение репаративной регенерации и снижение выраженности рубцовых изменений^{1–4}. Однако такие исследования касаются не акушерства и гинекологии, а других специальностей: травматологии и ортопедии, неврологии, эстетической медицины...

Международные реалии таковы: в большинстве стран нет школы, традиции, опыта физиотерапии в гинекологии, а при отсутствии сети соответствующих структурных подразделений физиотерапия — это дорого. Кроме того, нет исчерпывающей теории взаимодействия физических энергий и биологических объектов, а источники финансирования

исследований в данной области отсутствуют. В России на основе фундаментальных принципов отечественной школы физиологии была создана мощная школа физиотерапии, которая успешно развивалась параллельно с научно-техническим потенциалом страны. Физиотерапия — отдельная врачебная (!) специальность. И есть все основания для её активного развития: научно-педагогическая база включает 43 кафедры и пять научно-исследовательских институтов, налажена подготовка среднего медперсонала. Разветвлённая сеть подразделений для оказания соответствующей помощи реально доступна населению: отделения или кабинеты физиотерапии существуют во всех (!) многопрофильных стационарах и поликлиниках. По сей день действуют 2,4 тыс. санаторно-курортных учреждений. И у нас в стране физиотерапия для профилактики нежелательных последствий аборта насчитывает не один десяток лет широкого применения. Соответствующие рекомендации включены в большинство отечественных руководств как по физиотерапии, так и по акушерству и гинекологии.

Размыкая порочный круг

Наиболее частые **ранние послеабортные осложнения** — воспалительные заболевания матки и придатков; их ранняя профилактика включает назначение антибиотиков, особенно в группе повышенного инфекционного риска. Дополнение медикаментозной профилактики физиотерапией на раннем этапе оптимизирует течение раневого процесса: предотвращает или снижает выраженность воспаления и потенцирует репаративную пластическую регенерацию. Оптимально начинать ранний этап физиотерапии в первые 24–36 ч после вмешательства, 10 процедур на курс.

Отдалённые последствия абортов — нарушения менструальной функции и прогрессирование уже имеющихся пролиферативных заболеваний репродуктивной системы: миомы матки, генитального эндометриоза, мастопатии. Сократить риск гипоталамо-гипофизарной дисфункции и дальнейшего развития гормонассоциированных заболеваний позволяет назначение комбинированных эстроген-гестагенных средств курсом 3–4 мес после аборта.

К наиболее частым последствиям относится также **хронический эндометрит**, который при крайней скудности симптоматики приводит к тяжёлым последствиям — невынашиванию беременности, бесплодию, неудачам имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий, осложнениям беременности и послеродового периода. Причём после гистологического подтверждения хронического эндометрита (все морфологические признаки, включая плазмодциты) большинство пациенток получают полноценное лечение. Однако неполная морфологическая картина (избыточная очаговая или диффузная лимфоцитарная инфильтрация или фиброз), как правило, недооценивается клиницистами и не служит поводом для каких-либо реабилитационных мероприятий.

И это недопустимая ошибка. Исходом хронического эндометрита становится нарушение местного иммунологического гомеостаза с преобладанием Th₁-иммунного ответа провоспалительной направленности. Длительное течение патологического

процесса провоцирует развитие рассеянного или очагового (чаще периваскулярного и перигландулярного) фиброза стромы эндометрия, что в свою очередь приводит к гипоксии и вновь потенцирует воспаление. Иммунные нарушения (аутосенсibilизация к фосфолипидам, прогестерону и др.) усиливаются, и, соответственно, возрастает риск последующих имплантационных неудач, нарушений гемостаза на уровне мельчайших сосудов матки, особенно при генетической предрасположенности. В результате на этапе прегравидарной подготовки таким пациенткам требуется комплексное лечение с многокомпонентной медикаментозной (гестагены, фолаты, низкомолекулярные гепарины, антиоксиданты и др.) и физиотерапией. Применение физиотерапии помогает не только достоверно снизить уровень **провоспалительных цитокинов** непосредственно в патологическом очаге и восстановить **гемодинамику** в сосудах матки, но также достоверно приводит к **деградации коллагена III типа**, преобладающего в эндометрии при хроническом воспалении^{5–8}. Отсроченный этап физиотерапии следует начинать на 5–7-й день менструального цикла, следующего за вмешательством, 10–30 процедур на курс.

Очевидно, что физиопрофилактика после аборта позволит избежать хронизации воспаления и развития тяжёлых нарушений в эндометрии — в таком лечении нуждается каждая пациентка, не отказывающаяся от репродуктивных перспектив. Выбор конкретного варианта физиолечения остаётся непосредственно за физиотерапевтом, который должен учитывать фазу патологического процесса, сопутствующие заболевания, а также возможности конкретного кабинета, отделения или курорта. В частности, не утратило актуальности применение таких доступных методов, как **электрофорез лекарственных веществ импульсными токами** и воздействие **ультразвука в импульсном режиме**^{7,9}. Доказана эффективность электроимпульсной терапии^{6,10}, интерференционных токов⁶, низкочастотной магнитотерапии⁶, токов надтональной частоты⁶, импульсного электростатического поля низкой частоты⁹, лазеротерапии^{1,4}.



Число абортов в России, по данным официальной статистики, превышает 1 млн в год, и это колоссально много, даже если не принимать во внимание тот факт, что неофициальное их количество, возможно, в 2 раза выше за счёт абортов, проводимых в частных клиниках. И лишь 15–20% артифициальных абортов приходится на долю щадящих технологий (вакуум-аспирация и медикаментозный аборт). При таких масштабах проблемы весьма актуальны мероприятия, снижающие вероятность осложнений в ранний послеабортный период и ликвидирующие последствия внутриматочного вмешательства в долгосрочной перспективе. Более того, любая реальная возможность снизить репродуктивный риск приобретает мощную социальную значимость. И физиотерапия в акушерстве и гинекологии — это наши, отечественные, проверенные десятилетиями разработки: патогенетически обоснованные, терапевтически эффективные и вдобавок экономически и территориально доступные большинству российских пациенток. **SP**

Проверено в деле

В одном из крупных отечественных исследований (Силантьева Е.С., 2009 год) было подробно проанализировано действие электролечебных или магнитолечебных методов у **819 пациенток** с маточным фактором нарушений репродуктивной функции, в том числе после неудачных попыток ЭКО. Им было проведено масштабное обследование: общеклиническое, гинекологическое, морфологическое, иммуногистохимическое, иммунологическое, эходоплерометрическое, реографическое. Кроме того, у них определяли концентрацию факторов ангиогенеза и цитокиновый статус. Удалось выделить четыре основных синдрома структурно-функциональных нарушений эндометрия, сохраняющихся после медикаментозного и хирургического лечения. Это **синдром воспаления** (иммунной дисфункции), **дисрегенерации** (фибродеструктивный или гипорегенераторный), **дисциркуляторный** (как правило, гиповаскуляризация) и **дистрофический** (чаще гипотрофический).

Курс физиотерапевтического воздействия дал мощную положительную динамику: сократилось число пациенток с перименструальными мажущими выделениями в разных группах в 5–6,5 раза, у 80–82% женщин с дисменореей болевые ощущения были купированы. В 6 раз уменьшилось число больных с гипоменореей. При этом в группе контроля положительная клиническая симптоматика отсутствовала.

Наблюдения были продолжены в течение 1 года после курса лечения: частота наступления беременности в первом цикле ЭКО в когорте женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, хроническим эндометритом и с 3–18 предшествующими неудачными попытками использования вспомогательных репродуктивных технологий составила 41%, тогда как в группе контроля, не получавшей физиотерапии, — лишь 23%. По эффективности восстановления репродуктивной функции электротерапия и магнитолечение оказались сопоставимы (54,5 и 52,5% соответственно).

Морфологическое исследование эндометрия после электротерапии выявило восстановление его структуры у 82,4% женщин (исчезновение воспалительных инфильтратов, снижение признаков активности ангиогенеза, сокращение площади склеротических изменений, нормализация количества макрофагов). Физиотерапия также помогала восстановить структуру экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, о чём можно судить по регрессии коллагена III и IV типов. Нормализация соотношения экспрессии стероидных рецепторов происходила исключительно у пациенток, получавших физиотерапию.

Отсутствие достоверной динамики симптомов и показателей инструментальной и лабораторной диагностики в контрольной группе больных свидетельствует о том, что выявленные изменения непосредственно были обусловлены физическим стимулом¹⁰.

Недоиспользованные возможности

Акушерско-гинекологическая реабилитация в современной клинике:
воплощение мечты

Бесеговали: Светлана Маклецова, канд. мед. наук; Татьяна Рябинкина, StatusPraesens

Масштабное развитие частного и коммерческого медицинского сектора — характерная черта современности, не зависящая от того, находим ли мы в ней плюсы или минусы. Однако среди очевидных плюсов: высокая мотивация персонала, что позволяет руководству действительно качественных клиник привлекать «под свои знамёна» профессионалов высокого уровня, и гораздо меньшие сложности с оснащением.

Наблюдать за становлением клиник, сделавших следующий шаг — в сторону многопрофильности, — особенно увлекательно, поскольку грандиозность задачи накладывается на многочисленные организационные трудности нормативного регулирования в условиях российского законодательства. Один из наиболее ярких примеров подобных больниц нового образца — недавно открывшийся в Подмоскovie клинический госпиталь «Лапино» (руководитель — член-корр. РАМН М.А. Курцер).

В марте этого года редакция журнала StatusPraesens совершила дружеский визит в новый подмосковный госпиталь «Лапино». Нас встретила заместитель главного врача по реабилитации, проф. Елена Сергеевна Силантьева — акушер-гинеколог, специалист, полный неисчерпаемой энергии, энтузиазма, и настоящий профессионал. Вот только несколько выдержек из интереснейшей экскурсии, которую провела для нас проф. Е.С. Силантьева, бесконечно влюблённая в физиотерапию и своё отделение реабилитации.



Госпиталь «Лапино» включает не только акушерско-гинекологические отделения, но и структурные подразделения, специализирующиеся на педиатрии, терапии, хирургии и травматологии. Педиатрическое отделение помимо неонатального состоит из отдельных стационаров для детей младшего и старшего возраста. Есть большой диагностический центр, оснащённый компьютерными и магнитно-резонансными томографами.



нансными томографами, современной эндоскопической техникой, оборудованием функциональной диагностики.

Однако самое любопытное с точки зрения проф. Е.С. Силантьевой — это **отделение реабилитации**. Материальная база позволяет реабилитировать пациентов после инфарктов и инсультов, операций, травм, аборт и в послеродовом периоде. В его состав входят: бассейн, отделы физиотерапии, кинезитерапии (лечебной физкультуры), тепловодолечения и массажа, косметологии, психологическая служба, зоны релаксации. Комплексные лечебные программы отделения формируются индивидуально и могут включать по показаниям массажи лечебные или эстетические, ручные или аппаратные (в том числе гидровакуумный и вакуумно-роликовый массаж, прессотерапию). Нередко комплекс дополняется парением в хамаме или русской бане, прописанным как медицинская процедура, подводным душем-массажем или минеральной ванной, талассотерапевтическим обёртыванием, сухой бесконтактной ванной для флоатинга. В последнем случае пациент оказывается полностью окружённым водой, он свободно флотирует, испытывая ощущения невесомости, лёгкости и расслабления — и при этом он сухой. Эта стресс-лимитирующая процедура подходит практически любому пациенту.

В кабинете психотерапии и релаксации на потолок спроецирована естественная рябь волн, и если лежать и смотреть на него, то возникает чувство полёта. Можно сочетать такую процедуру с работой психолога или психоаналитика (внушение: «моя беременность развивается нормально, я спокойна...»). В комнате отдыха для пациенток, посещающих физиотерапию, по расписанию проходят занятия «Школы мам» (психологическая подготовка к родам).

Есть кабинеты по уходу за телом и лицом, ногтями и волосами. Приём ведут врачи дерматологи, косметологи, трихологи, микологи. Возможности работы стилиста включают использование средств для окрашивания волос, безопасных при беременности и лактации. Косметолог-эстетист во-



Беременные с инструктором занимаются в зале ЛФК.

[Если медицина направлена не на «внешнюю оболочку» (что касается пластических операций, например), а на «внутреннее содержание», то это в любом случае отражается на внешности человека.]

оружён столь же безопасными линиями косметических уходов. А кабинеты врача-косметолога оснащены всем необходимым для современных инъекционных процедур (ботулино-, мезотерапия, контурная пластика и др.) и использования лазерных технологий. До сих пор не существовало достойной косметологической базы, которая занималась бы беременными. В данный момент в клинике стартовало большое диссертационное исследование биоптатов кожи, взятых у женщин во время кесарева сечения. По результатам планируется выяснить, как действуют на эти ткани различные реабилитационные технологии, — это позволит создать практические рекомендации для профилактики воспалительных осложнений и формирования оптимального рубца.



В «Лапино», пожалуй, самое большое в России собрание **физиопроцедур** для полостных воздействий (через

влагалище, прямую кишку). В их числе магнитотерапия, электроимпульсная терапия, лазеротерапия, токи надтоновой частоты (последние, например, лечат гипооргазмию у женщин). Есть аппараты для лечения сосудистых форм эректильной дисфункции, для электроимпульсного воздействия на предстательную железу у мужчин и на эндометрий у женщин при неудачах ЭКО. Эффективно работают также старые, хорошо всем известные аппараты, один из них — «Ультратон» с влагалищным электродом (лечит, например, у женщин гипооргазмию и снижение чувствительности вульвы, хронические циститы).

Есть отечественный сертифицированный аппарат, который позволяет за счёт высокоэнергетического магнитного поля и вибраций сокращать мышцы тазового дна. Пациентки с цветущим геморроем на первые сутки после родов получают магнитотерапию и дарсонвализацию геморроидальных узлов, которые уменьшаются в размерах. При локальном патологическом



В кабинете БОС-терапии пациентка учится правильно сокращать и расслаблять мышцы тазового дна.



Групповое занятие в бассейне клиники «Папино».



Тренировка в тренажёрном зале — один из компонентов реабилитационной и anti-aging-терапии.



Физиотерапевтическая кухня оснащена современным оборудованием для теплолечения.

лактостазе, когда можно диагностировать катаральный мастит, но ещё нет абсцедирования и гноя, магнитотерапия, электростатическое поле или ультразвук почти всегда приводят к обратному развитию процесса.



В кабинетах **БОС-терапии** (терапия биологической обратной связи) пациенты под руководством психолога учатся саморелаксации: на них накладывают датчики (кожно-гальваническое сопротивление [потливость], кардиоинтерваломерия, напряжение и тонус трапециевидных и мимических мышц), пациент расслабляется и смотрит кино на экране. Если он не расслабился, то фильма не видит — идёт только звук. Так человек на уровне условных рефлексов учится работать со своими подкорковыми структурами. С 3—4-й процедуры он уже даже не нуждается в психологе.

Другой интересный аппарат использует интравaginaльный электрод, изготовленный из медицинского фарфора с позолочением, и одноразовые электроды на переднюю брюшную стенку. Пациентка по двум соответствующим кривым на экране может наблюдать, как у неё сокращаются мышцы промежности и живота, она учится координировать движения. Это важно, поскольку более 60% женщин, пытаясь сделать упражнения Кегеля, вместо мышц промежности нагружают мышцы брюшной стенки, что повышает внутрибрюшное давление и катастрофически вредно для травмированной или ослабленной промежности. Навык, полученный с помощью такого тренажёра, — тот же самый фитнес! — закрепляется навсегда, как катание на велосипеде...



Современные женщины хотят знать, какие физические упражнения им нужно делать, чтобы поддержать себя в тонусе во время беременности. Существуют старые комплексы ЛФК, которые почти не используют, и некие придуманные очень вольно, ни на чём не основанные занятия в фитнес-клубах, в которых независимо от того, есть ли у женщины предлежание плаценты, её могут просто поставить на голову... То же самое в послеродовом периоде — женщины не знают правильных упражнений на переднюю брюшную стенку и мышцы промежности, а ведь именно в это время необходимо давать правильную нагрузку на мышцы, чтобы избежать несостоятельности рубцов и атрофических изменений в мышечных волокнах.

Имобилизацию на частично повреждённую поперечную мускулатуру следует продолжать не дольше 2—3 нед, затем нужна дозированная нагрузка. С другой стороны, необходимо чётко классифицировать степень повреждения, например, тазового дна у пациентки, потому что реабилитационно лечить опущение 3-й степени — значит дискредитировать метод консервативного лечения. Напротив, при 1-й и 2-й степени не следует избегать нагрузок, у этих женщин

очень большой реабилитационный потенциал. Травматологи в этом плане оказываются более современными, чем многие акушеры-гинекологи. Уже на 2-е сутки после установки металлофиксаторов в кости нижней конечности инструкторы ЛФК поднимают пациентов, ставят на ноги и учат ходить! А акушеры-гинекологи зачастую говорят женщинам: «Не шевелите мышцами года два, пока мы вас не прооперируем...» В «Лапино» оптимальные физические нагрузки рассчитывают с учётом денситометрии, а в дополнение проводят стресс-лимитирующие процедуры, поддерживающие психоэмоциональный статус, и в числе прочего занятия медитацией, йогой.



Весьма любопытное направление реабилитации — так называемая **anti-aging-терапия*** в мультидисциплинарном понимании: некий сплав предиктивной генетики, заместительной гормональной терапии у женщин и мужчин плюс факторы здорового образа жизни и реабилитационных немедикаментозных технологий. Именно таким образом наиболее удачно реализуется anti-aging-проект в рамках ортодоксальной, в том числе доказательной медицины.

Криосауна — важный компонент anti-aging-терапии. В основной камере поддерживается температура -110°C , в предкамере -60°C . Воздействие длится от 30 с до 3 мин. В российских клиниках обычно используют пары азота, тогда как в «Лапино» — сухой воздух; он действует так, что рецепторы холода блокируются, и человек не замерзает. Туда заходят в кроссовках, тёплых носках, перчатках, шапке, но без другой одежды. Большинство олимпийских сборных прибегают к помощи криосауны — это повышает резервные возможности организма. Косметический эффект: лимфодренаж с первой процедуры, лифтинг — после курса, депигментация, улучшение

трофики кожи. Снижается уровень сахара в крови, нормализуются метаболизм и липидный спектр... После курса процедур пациентки худеют на 2–3 кг без изменения характера питания, при этом возможна стабилизация роста миомы или эндометриоза. Прямые показания к криосауне — аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, рассеянный склероз и многие другие. В разных странах показаниями служат боль в позвоночнике, суставах, после травм, дорсопатии, депрессии и даже наркомания.



В **отделении ЛФК** есть залы индивидуальных программ лечебной физкультуры, групповых программ, метаболических тренажёров. С помощью тренажёров у беременных удаётся сохранять мышечную массу, что имеет большой реабилитационный потенциал и напрямую влияет на эндотелиальную дисфункцию.

Оборудован зал специальных медицинских тренажёров: они электрические, пневматические, без грузов и начального толчка, свойственного обычным тренажёрам. Нагрузку можно дозировать не по 1–2 кг, а по 100–200 г. Аппарат тестирует силу и выносливость пациента, выдаёт оптимальный режим сокращений, и общая карточка пациента позволяет контролировать нагрузку. Здесь — только персональные тренировки.

Biofeedback-тренажёры для мышц спины весьма актуальны для рожениц и пациентов, проходящих курс anti-aging-терапии. Компьютер автоматически анализирует амплитуду движений, силу и выносливость, затем предлагает движущуюся картинку, действие которой нужно повторять. При этом работают довольно мелкие, редко используемые мышцы спины, что достоверно позволяет лечить межпозвонковые грыжи размером до 6 мм, а главное — предотвращать их развитие.

[Так эволюционно сложилось, что холодовые рецепторы на коже человека многократно превышают число рецепторов тепла, давления и др. Поэтому холодовое воздействие — более мощное, чем любое другое.]



Криосауна: при температуре -110°C человек не замерзает, а получает мощную стимуляцию резервных возможностей организма.

* SP: терапия, направленная на смягчение признаков возрастных дегенеративных процессов в организме.



[back-up]

Для библиографических ссылок

• Маклецова С.А., Ипастова И.И. Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности: от истории вопроса к современным решениям // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №3 (14). — С. 111–116.

StatusPraesens

сага о прогестероне

Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности:
от истории вопроса к современным решениям



Авторы: канд. мед. наук Светлана Александровна
Маклецова, Ирина Дмитриевна Ипатова,
StatusPraesens (Москва)

В мае 2013 года в Москву на IV Конгресс с международным участием «Ранние сроки беременности» прибыл совершенно удивительный человек — проф. Бруно Люненфельд. Человек-легенда, один из основателей мировой эндокринной гинекологии как таковой, в свои 86 лет он поразил слушателей колоссальной эрудицией и невероятной лёгкостью, с которой оперировал в рамках своих выступлений результатами клинических испытаний последних лет и сравнивал их с актуальными до сих пор работами полувековой давности.

Простота, с которой проф. Люненфельд (после критической оценки нескольких метаанализов) заявил, что ответа на вопрос о сроках начала терапии гестагенами нет и не предвидится, чётко продемонстрировала масштаб его личности. С высоты своего авторитета, вооружённый информацией обо всех научных достижениях за последние 60 лет, он не боится признавать, что знает далеко не всё.

Однако то, что он знает и о чём рассказывает в ходе своих выступлений, настолько захватывающе интересно, что редакция SP не смогла не опубликовать краткого обзора его доклада «Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности», который прозвучал в Актовом зале главного корпуса РУДН 17 мая 2013 года.

В 1962 году 35-летний Бруно Люненфельд и его коллеги сообщили о первой в мире (Тель-Авив, Израиль) индукции овуляции и последовавшей за этим беременности у женщины с ановуляцией гипогонадотропного происхождения¹.

Прорыв

Учёные применили препарат человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) — «Пергонал», в разработке которого Люненфельд принимал самое деятельное участие в 1950-х годах. «Пергонал» был использован в режиме «шаг вверх — шаг вниз»: начальная доза ЧМГ составила 240 мг (150 МЕ), затем её постепенно, ориентируясь на уровень в крови эстрогенов,

прегнандиола (метаболита прогестерона) и ХГЧ, подняли сначала до 360 мг (225 МЕ), а потом до 480 мг (300 МЕ). Затем также постепенно дозу ЧМГ стали снижать в обратном порядке, достигнув к 11–12-му дню цикла дозы 240 мг (150 МЕ). Именно этот режим, который был нащупан эмпирическим путём, как оказалось впоследствии, повторяет естественный ритм синтеза ФСГ (во всём разнообразии эффектов ЧМГ лидирует именно фолликулостимулирующий).

Как уже было сказано, подготавливая яйцники к овуляции, учёные отслеживали в крови уровень эстрогенов, прегнандиола и ХГЧ. Когда их концентрации оказались характерными для стадии зрелого фолликула, следуя логике физиологических изменений, на 13-й день цикла исследователи ввели большую дозу хорионического гонадотропина человека

(ХГЧ) — 10 000 МЕ. И это вызвало овуляцию созревшего под воздействием ЧМГ фолликула. Однако на следующий день концентрация эстрогенов опять стала снижаться — для поддержания вероятно возникшей беременности пришлось ввести вторую такую же дозу ХГЧ, а на третий день — половинное её количество (5000 МЕ). После этого концентрация всех гормонов сохранялась на стабильно высоком уровне до конца I триместра, когда упала вновь. Однако на этот раз исследователи отказались от третьей инъекции, посчитав, что жёлтое тело передаёт свою функцию плаценте. К счастью, они были правы: плацента стала автономно синтезировать ХГЧ и прогестерон. Женщина без дополнительной терапии благополучно выносила беременность и родила девочку.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что на момент исследования (1962 год) ультразвуковые технологии проходили лишь стадию экспериментальных разработок, а сама возможность визуализации фолликула в яичнике была доказана австрийским энтузиастом проф. Альфредом Кратохвилем (Alfred Kratochwil) лишь в 1972 году. Если же вспомнить, что в те времена методы определения в крови самого прогестерона были ещё далеки от практического внедрения (об уровне прогестерона судили косвенно по его метаболиту прегнандиолу), то становится вполне очевидным, что первую в мире успешную индукцию овуляции, настоящий мировой научный прорыв, осуществили в буквальном смысле **вслепую**.

Проблема повторяемости

Все научные достижения становятся по-настоящему научными только после того, как будет достигнута **повторяемость результата**. И как раз с этим у группы Люненфельда сразу же возникли сложности. Пытаясь повторить достигнутое, исследователи «споткнулись» в конце I триместра беременности, возникшей после стимуляции овуляции, — на 90-й день произошёл спонтанный выкидыш².

[Первую в мире успешную индукцию овуляции, настоящий мировой научный прорыв, осуществили в буквальном смысле вслепую: без УЗИ и точной лабораторной оценки.]

И тем не менее настоящий учёный, руководствуясь максимой «отрицательный результат — тоже результат», из неудавшейся попытки всегда делает множество выводов. Так и случилось. Анализируя причину неудачи, команда Люненфельда обратила внимание на то, что хотя уровень ХГЧ продолжал расти (его автономно синтезировала плацента), но содержание в крови прегнандиола (метаболита прогестерона) плавно, но неуклонно сокращалось уже со 2-го месяца гестации, а к концу 3-го упало до критической отметки. Так впервые была высказана мысль о **недостаточной функции жёлтого тела (и дефиците прогестерона)** как причине спонтанного прерывания беременности.

Третий случай также завершился самопроизвольным абортom на 93-й день гестации. Как и во второй попытке, выкидыш предварялся неуклонным снижением концентрации прегнандиола.

Научный энтузиазм вёл учёных дальше — к путям решения выявленной проблемы. Именно поэтому следующую успешно возникшую после стимуляции овуляции беременность было решено медикаментозно поддержать: ежедневно назначали по 10 мг медроксипрогестерона ацетата (также метаболизируется до прегнандиола) и 0,1 мг этинилэстрадиола, а на 55-й — аккордно ввели 100 мг медроксипрогестерона ацетата. В крови женщины закономерно увеличивалось содержание прегнандиола, а вот концентрация эстрогенов падала, и на 93-й день беременность самопроизвольно прервалась. Исследователи поняли, что нужно искать другие аналоги прогестерона, введение которых не будет увеличивать образование прегнандиола, метаболита прогестерона с невысокой активностью. Ещё один важный вывод — необходимость отхода от биохимической модели лютеиновой фазы овариально-менструального цикла². В том числе была поставлена под сомнение, а затем отвергнута целесообразность восполнения эстрогеновой функции.

В поисках лучшего кандидата

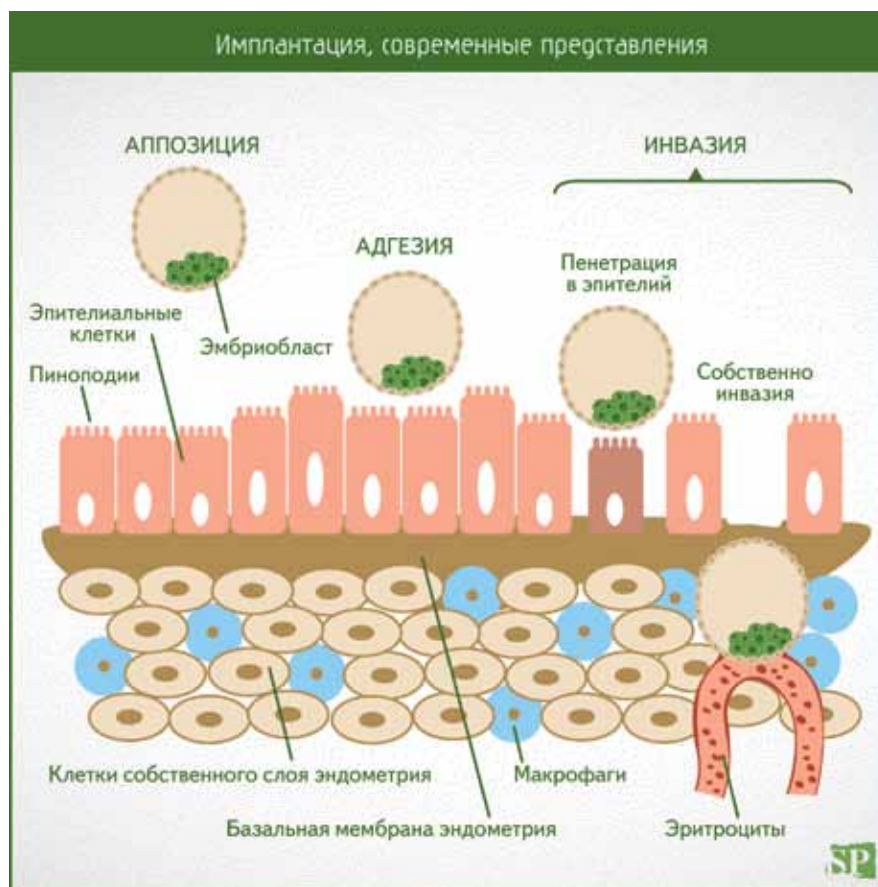
Вспомнив публикацию о дидрогестероне в журнале Nature за апрель 1960 года³, команда проф. Люненфельда предположила, что это именно та молекула, которую они искали. Исследователи начали изучать свойства и метаболизм нового вещества⁴ и получили очень перспективные данные (1969).

По строению новоявленный прогестаген отличался от эндогенного только положением одного атома водорода и метильной группы: они зеркально «перевернуты» по сравнению с нативной молекулой, поэтому был даже введён термин «ретропрогестерон». Такая химическая модификация привела к довольно любопытным следствиям. Во-первых, ретропрогестерон сохранял свою активность при пероральном приёме (до того момента все аналоги прогестерона вводили исключительно парентерально). Во-вторых, после поступления в кровоток и первого прохождения через печень он образовывал метаболиты с высокой прогестагенной активностью (в отличие от нативного прогестерона). В-третьих, ретропрогестерон оказался метаболически нейтральным — не проявлял эстрогено-, андрогено- и глюкокортикоидоподобного действия, не влиял на углеводный обмен. При этом дидрогестерон демонстрировал высокую селективность к прогестероновым рецепторам и не затрагивал овуляцию. Характеризуя молекулу, даже в 2013 году проф. Люненфельд не преминул использовать эпитет «уникальная».

Дальнейший ход событий и изучение дидрогестерона доказали его способность результативно восполнять дефицит функций жёлтого тела.

Имплантация как нападение

Процесс имплантации начинается через 6–7 дней после оплодотворения и в целом включает три стадии. Первая стадия — **аппозиция** — выражается в начальной, пока ещё нестойкой



[Ранние сроки гестации — «гонка на выживание» между иммунной системой и системой репродукции, где прогестерону отводится роль главного арбитра.]

адгезии бластоцисты к поверхности эндометрия. В этот короткий период пиноподии (выросты на поверхности эндометриальных клеток*) сплетаются с микроворсинками бластоцисты; вероятно, тогда же завершается её правильная ориентация в пространстве, поскольку плодное яйцо должно «нырнуть» в рыхлый эндометрий своим эмбриональным полюсом.

Стабильная **адгезия** — вторая стадия имплантации — характеризуется уже гораздо более плотным физическим контактом между бластоцистой и эпителием стенки матки; при этом эмбриональный полюс плодного яйца ориентирован в сторону эндометрия.

С третьей стадии — **инвазии** — начинается полномасштабное иммунное взаимодействие, поскольку бластоциста с покрывающим её синцитиотрофобластом начинает вести себя по-настоящему агрессивно: плодное яйцо, растворяя клетки и межклеточный матрикс, проникает через эндометрий и далее, на глубину трети миометрия, «вскрывая» в том числе сосудистое русло маточной стенки. Клетки на концах фиксирующих ворсинок трофобласта пролиферируют по направлению к базальному слою собственной пластинки эндометрия с формированием клеточных колонн, из которых клетки перемещаются в децидуальную оболочку и обеспечивают деструкцию стенок спи-

ральных артерий, давая начало эндоваскулярным клеткам трофобласта.

Иммунная система реагирует на подобную агрессию привлечением собственных клеток — вокруг имплантированной бластоцисты собираются мононуклеары, и возникает так называемая **мононуклеарная инфильтрация**. Именно с этого момента стартует «гонка на выживание» между прозорливостью иммунной системы и эволюционной мудростью механизмов репродукции, где прогестерону, важнейшему гормону беременности, отводится роль главного арбитра.

Чужой,
но свой? Подсказки
прогестерона

Эмбрион развивается в полости матки, однако материнский и плодный организмы не едины — гены эмбриона функционируют таким образом, чтобы **скрыть** его от материнской иммунной системы, которая ощущает плод как трансплантат с половиной отцовских антигенов (по выражению проф. Люненфельда, «...плод — совместный продукт двух гистонесовместимых индивидуумов») и стремится защищать «свои интересы».

На фоне такого противостояния возникает неустойчивое равновесие — толерантность иммунной системы матери к наполовину чужеродному плоду. Эта толерантность, как полагают, формируется как результат равновесного взаимодействия **множества цитокинов**, секретируемых материнскими и плодовыми клетками в области имплантации. Основным регулятором указанного множества как раз и выступает главный гормон беременности — **прогестерон**. Именно этот гормон руководит иммунными процессами здоровой гестации. И не только иммунными.

В качестве главных эффектов прогестерона проф. Люненфельд назвал поддержку децидуализации, контроль над контрактильностью миометрия и состоятельностью шейки матки, а также многообразные функции «иммуностероида». Если беременность протекает нормально, лимфоциты материнской периферической крови экспрессируют на своей поверхности **рецепторы к про-**

* О пиноподиях журнал SP писал в номере «Амбулаторно-поликлиническая помощь», статья «Иммунная партитура беременности». В октябрьский номер журнала запланирована публикация от исследователей МГУ, уже накопивших огромный опыт применения знаний о пиноподиях в реальной практике.

гестерону, причём доля клеток, содержащих такие рецепторы, увеличивается. При достаточном количестве прогестерона активированные лимфоциты синтезируют особый белок — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИФБ).

Этот защитный протеин обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа, предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт тремя путями. Первый — прямое влияние на Т-хелперное звено иммунитета. Именно этому ключевому механизму защитного действия прогестерона проф. Люненфельд уделил особенно много внимания, рассказав о сдвиге под влиянием ПИФБ соотношения Th_1/Th_2 -цитокинового профиля в сторону преобладания Th_2 -лимфоцит-зависимых цитокинов, опосредующих противовоспалительные цитопротективные иммунные реакции. Как раз такой тип ответа позволяет иммунной системе матери «не замечать» конфликтной ситуации и даёт «зелёный свет» развивающейся беременности. Два других механизма защитного влияния ПИФБ заключаются в перепрограммировании В-лимфоцитов на синтез блокирующих антител (они останавливают иммунный ответ, маскируя собой антиген; эти антитела называют также защитными и асимметричными), а также в запрете натуральным киллерам (НК-клеткам) на дегрануляцию.

Те же три механизма вступают в силу, когда лимфоциты крови синтезируют ПИФБ под влиянием дигидрогестерона. С той лишь разницей, что этот ретропрогестерон в 1,5 раза активнее связывается с прогестероновыми рецепторами.

Важность понимания причин

На ранних этапах гестации клетки **трофобласта активно вырабатывают ХГЧ**. Главная задача этого гормона — побуждать жёлтое тело беременности к синтезу прогестерона. Однако ближе к концу I триместра, в период так называемого лютеоплацентарного перехода, эстафета производства прогестерона плавно передаётся плаценте. В условиях же недостаточной выработки прогестерона жёлтым телом беременности плавным этот переход назвать сложно: за счёт изначальной слабости жёлтого тела возникает резкий провал в прогестероновом обеспечении — с высокой вероятностью прерывания беременности как таковой.

Говоря о самопроизвольном прерывании беременности, проф. Люненфельд поделился итогами собственных размышлений. С его точки зрения, дефицит гормона — скорее механизм прерывания беременности, чем её причина, по-



Бруно Люненфельд (Bruno Lunenfeld) — доктор медицины, доктор философии, член Королевского колледжа акушеров и гинекологов, почётный член Американского и Филиппинского обществ акушеров-гинекологов, почётный профессор факультета естественных наук Университета им. Бар-Илана, Рамат-Ган, Израиль, президент Международного общества изучения проблем старения у мужчин и Генеральный секретарь Азиатско-Тихоокеанской инициативы по репродуктивной эндокринологии, казначей

Международного общества гинекологической эндокринологии и издатель журнала The Aging Male («Проблемы старения мужчин»).

Проф. Люненфельд — одна из ключевых фигур в области репродуктивной медицины. Вместе со своими коллегами он изучил и дал подробное описание клинического применения менопаузального гонадотропина человека у мужчин и женщин; его исследовательская группа была первой, кому удалось добиться беременности в результате применения менопаузального гонадотропина человека ещё в 1962 году. А уже в 1975 году они первыми использовали гонадотропин-релизинг-гормон для индукции овуляции, после которой развилась беременность на фоне цикла, стимулированного с помощью ХГЧ. Область профессионального и научного интереса проф. Люненфельда охватывает физиологию репродуктивной функции мужчин и женщин во всех проявлениях.

Важнейшую роль Бруно Люненфельд сыграл в изучении проблем **мужского старения**, став одним из основателей Международного общества изучения проблем старения

у мужчин (ISSAM). В сотрудничестве с ВОЗ проф. Люненфельд организовал в Женеве первый, второй и третий международные конгрессы, посвящённые этой проблеме.

За свои прогрессивные научные исследования проф. Бруно Люненфельд получил несколько престижных международных наград, в том числе Службы здравоохранения США за особые достижения (1983 год), Крест за заслуги 1-й степени (одна из высших наград Германии, 1995 год), Премию за пожизненные достижения Фонда Бертарелли за вклад в решение проблемы здоровья женщин (2002 год).

Кстати, сам профессор, похоже, являет собой отличный пример удачного внедрения научных достижений в области сохранения мужского здоровья. В свои 86 лет он чрезвычайно бодр и активен, производит впечатление физически крепкого мужчины с чрезвычайной ясностью ума, логичностью суждений и потрясающей жаждой жизни. И это не может быть простым совпадением: вряд ли издатель и главный редактор журнала с говорящим названием The Aging Male оказался обычным долгожителем.

сколько результаты современных научных и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что выкидыш у человека представляется не изолированным событием, а итогом сложных взаимодействий самых разных факторов риска. Причём, если говорить о факторах риска самопроизвольного прерывания беременности, поневоле напрашивается вывод о том, что эти же факторы определяют и риск недостаточности прогестерона. Например, была выявлена чёткая ассоциация между зрелым возрастом, низким индексом массы тела и пониженным уровнем прогестерона в сыворотке крови. Кстати, это те факторы, которые легко обнаружить при регулярном посещении врача.

Как бы то ни было, каждая пятая беременность (примерно 20%) завершается досрочно по одному из двух сценариев: в половине случаев она заканчивается самопроизвольным абортom, у остальных «замирает». Проф. Люненфельд обратил внимание аудитории на ряд клинически важных моментов.

- Об угрозе прерывания беременности свидетельствует **любое** кровотечение из половых путей в первые 20 нед беременности: от мажущих выделений до массивной кровопотери с развитием шока.
- Угроза прерывания в половине случаев заканчивается выкидышем, но **возможен и регресс симптоматики**⁵.
- Причиной выкидыша могут быть врождённые аномалии — эмбрион просто не прошёл **естественный отбор**. Об этом нужно всегда помнить, особенно если угроза прерывания беременности возникла впервые. При отсутствии врождённых аномалий и низком уровне в крови прогестерона замещающая терапия может помочь сохранить беременность.
- Кровотечение может возникнуть **после гибели плода**, поэтому обязательным условием медикаментозной поддержки беременности следует признать жизнеспособность плода (подтверждено сердцебиение при УЗИ). Способы оживить погибший эмбрион не существует.
- Если плод не имеет дефектов, жизнеспособен, но в организме беременной выявлен недостаток прогестерона, то врачу под силу действительно поддержать беременность.

Диагностические действия врача при наличии у женщины кровотечения в первой половине беременности определяет такой алгоритм: 1) визуализировать плодное яйцо в матке с помощью УЗИ; 2) убедиться в наличии сердцебиения плода; 3) оценить уровень прогестерона в крови женщины.

Внимание! Ошибки

Проф. Люненфельд предостережёт от наиболее частых диагностических ошибок. Например, не стоит ориентироваться на единожды замеренный уровень гормона. Количественные показатели двух проб — на пике секреции и в период самой низкой концентрации — **могут отличаться 10-кратно**⁶.

Нельзя скидывать со счетов и столь популярную сегодня тему **рецептивности эндометрия** — даже при нормальной секреции прогестерона эндометрий с недостаточным количеством прогестероновых рецепторов окажется неспособным к адекватной имплантации, а последующая дефективность сформированной плаценты всё равно выльется в недостаток синтезируемого ею прогестерона. Любопытно, что в качестве примера рецептивно недостаточного эндометрия проф. Люненфельд, подтверждая российские реалии, назвал чрезвычайно распространённую у нас

ботки прогестерона жёлтым телом беременности. Это именно та ситуация, о которой говорил проф. Люненфельд: падение уровня прогестерона как механизм, а не причина прерывания беременности. С этих позиций в случае угрозы прерывания беременности было бы целесообразно определять в крови не только концентрацию прогестерона, но и собственно ХГЧ.

Завершая освещение диагностических ошибок, проф. Люненфельд, мировой лидер мнений в репродуктивной медицине, ёмко резюмировал: диагноз и лечебная тактика при угрозе прерывания беременности должны быть **больше эмпирическими**. Хотя и с оглядкой на накопленный объём знаний.

Дидрогестерон: экскурс в доказательность

С 1960 года, со времени первой публикации о новом ретрогестероне, и последующего изучения молекулы группой проф. Люненфельда этот препарат по всему миру принимали около 49 млн женщин. И хотя общее число беременностей установить сложно, по приблизительным оценкам, в период между 1997 и 2005 годами более 10 млн беременных получали дидрогестерон во время гестации⁷.

[Причиной выкидыша могут быть врождённые аномалии — эмбрион просто не прошёл естественный отбор. Об этом нужно всегда помнить, особенно если угроза прерывания беременности возникла впервые.]

ситуацию — после искусственного прерывания беременности. Клинически важный вывод: при наличии abortного анамнеза, столь типичного для России, опираться на абсолютный уровень в крови прогестерона, даже правильно определённый в серии проб, не стоит.

В случае врождённых аномалий плода механизмы естественного отбора включаются «издалека». Трофобласт такого эмбриона будет синтезировать меньше ХГЧ, что повлечёт за собой вполне логичное сокращение выра-

За это длительное время — более 50 лет (особенно за последнее десятилетие) — дидрогестерон не раз становился главным фигурантом клинических исследований, в том числе рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых, а также вошёл в золотой фонд доказательной медицины как участник систематических обзоров и метаанализов. Остановимся лишь на некоторых из них.

Кокрейновский отчёт «Прогестагены в лечении **угрозы прерыва-**

ния беременности (обзор)» 2011 года объединил четыре исследования^{8–11} и 421 женщину с угрожающим невынашиванием. В двух исследованиях (n=337) в качестве прогестагена выступал именно дидрогестерон. Выводы авторов: «В результате анализа эффективности терапии прогестагенами при выкидыше по сравнению с плацебо или отсутствием лечения получена точечная оценка, свидетельствующая об **уменьшении частоты выкидышей при применении прогестагенов** (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,79)». Иными словами, терапия угрозы прерывания прогестагенами сокращала частоту самопроизвольных аборт по сравнению с контрольной группой без лечения на 47%. При этом положительный эффект наблюдали именно в подгруппе женщин, получавших дидрогестерон. В обзоре также был сделан вывод, что риск нежелательных последствий, включая врождённые пороки развития плода, при применении прогестагенов не был выше по сравнению с группой контроля.

На вышеописанном Кокрейновском отчёте проф. Люненфельд сделал особый акцент, поскольку в него **не включали** женщин с **привычным** невынашиванием. Это было сделано раньше — в Кокрейновском отчёте «Применение прогестагенов **для профилактики** выкидыша (обзор)» 2008 года, когда прогестагены (в том числе дидрогестерон) при привычном невынашивании также были признаны эффективными.

[Окончательный выбор препарата прогестерона проф. Люненфельд оставил за практикующими специалистами в соответствии с конкретной клинической ситуацией.]

Об эффективности дидрогестерона свидетельствуют также результаты специально посвящённого этому прогестагену метаанализа 2012 года «Систематический обзор эффективности дидрогестерона в лечении угрозы прерывания беременности» пяти рандомизированных исследований, в которых в общей сложности приняли участие 660 женщин^{8–12}. Оказалось, что на фоне терапии ретропрогестероном («Дюфастон») значительно умень-

шалась (на 47%) вероятность самопроизвольного аборта по сравнению со стандартной терапией. Оценка состояния новорождённых по шкале Апгар в первую минуту их жизни была выше, масса тела оказывалась больше, а ЗРП регистрировали реже.

Что предпочесть?

В настоящее время известны три разновидности препаратов прогестерона и его лекарственных форм для лечения угрозы прерывания беременности.

17-оксипрогестерон для внутримышечного введения обеспечивает оптимальный уровень гормона в крови, однако впечатляющий список побочных явлений (суммированы в отчёте FDA 2006 года), как в месте инъекции, так и системных, может поставить под сомнение целесообразность такой терапии. Впрочем, по мнению проф. Люненфельда, большего опасения заслуживает вспомогательное вещество в составе препарата — касторовое масло. Известно, что оно стимулирует высвобождение простагландинов и тем самым провоцирует сокращения матки¹³.

Микронизированный прогестерон при пероральном приёме разрушается в печени и в профилактике прерывания беременности не рекомендован из-за отсутствия на сегодня данных об эффективности и крайней вариабельности концентрации в

назвать сложности с комплаентностью, неудобство при каких-либо влагалищных выделениях (например, в случае дисбиозов), а также при кровотечениях.

Дидрогестерон (в настоящее время под торговым названием «Дюфастон») остаётся альтернативой микронизированному прогестерону на протяжении 44 лет. Эффективность дидрогестерона в профилактике прерывания беременности доказана совершенно неоспоримо (см. выше).

Резюмируя существующий спектр разрешённых для лечения угрозы прерывания средств, проф. Люненфельд оставил окончательный выбор препарата за практикующими специалистами в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

А на распространённый вопрос «Когда начинать и завершать терапию прогестагенами?» проф. Люненфельд дал точный, но, увы, не простой ответ: «Я беру в расчёт свой клинический опыт и хочу сказать, что продолжительность терапии в каждом случае нужно определять индивидуально».



Ещё 5 лет назад вопрос «Эффективны ли прогестерон и его аналоги в лечении угрозы прерывания беременности?» не имел однозначного ответа. Более того, Кокрейновский отчёт 2008 года «Применение прогестагенов при угрозе прерывания беременности (обзор)»¹⁶ давал категорично отрицательный ответ: «...**не приводит** к снижению частоты выкидышей по сравнению с плацебо». Однако уже в 2011 году авторский коллектив под руководством того же эксперта, что и в 2008-м, опубликовал обновлённый Кокрейновский обзор с тем же названием. Накопившиеся за 3 года доказательные данные обеспечили разворот мнения на 180°: «**Обнаружено достоверное снижение частоты самопроизвольных аборт** на фоне терапии прогестагенами по сравнению с группой плацебо или отсутствием лечения».

И это тоже доказательная медицина. Только в динамике, которую наглядно продемонстрировал притихшей аудитории 86-летний проф. Бруно Люненфельд, живая легенда. **SP**

Библиографию см. на с. 118–119.



дюфастон®
дидрогестерон
Созданный светом

[illegible]

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



Литература и источники:

«Литература гинекологической гинекологии»
Центр В.В. Яковлева, Т.А. Ковалева В.В.

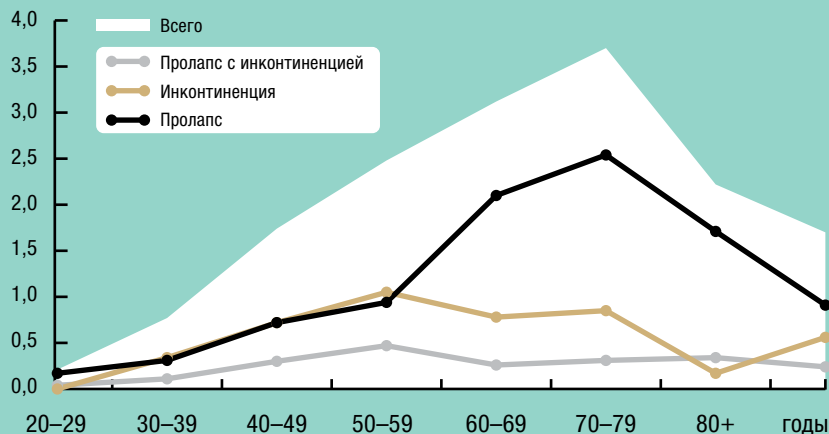
1. Гинекологический учебник / В.В. Яковлева и др. под ред. Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 432 с.
2. Васильева Ю.П., Цивилев Ю.Б., Киря Е.Ф. Эндометриальная дисплазия. СПб: Издательство для «ИВБ», 2002. 460 с.
3. Смирнов А.Н. и др. Мисопроластол — метод выбора органосохраняющего лечения больных эндометриозом при больших размерах миомы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 16, №3. С. 109—116.
4. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия // Проблемы репродукции. 2011; №5. С. 83—85.
5. Shrestha A. Risk factors for adenomyosis // J. Nepal Health Res. Coun. 2012; Sep. 10(2). P. 229—233.
6. Shrestha A., Shrestha R., Sedhai L.B., Pandit U. Adenomyosis, its histological prevalence, clinical characteristics, and its association with histopathological findings // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). 2012; Jan-Mar. Vol. 10(17). P. 553—556.
7. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Ставрополь. 2004. 220 с.
8. Ищенко А.В. и др. Органосохраняющее лечение аденомиоза — современные аспекты // Мать и дитя: материалы XIII Всероссийского научного форума. М., 2012. С. 262—263.
9. Onda H. et al. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis // European Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011; № 22(1). P. 94—99.
10. Кордаш И.В. Обоснование применения селективной, селективной и неспецифической селективной хирургии в гинекологии. Тезисы докладов симпозиума. М., 2012. С. 147—148.
11. «Патология шейки матки» / Кузнецов М.А., Бурдakov К.К., Кузнецов К.С., Соловьев Н.Н.
12. Flood K.M. et al. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; Vol. 200. P. 632.e1—632.e6.
13. Радзинский В.Е. Акушерский аборт. М.: Издательство «Академия»/«Академия», 2011. 688 с., илл.
14. Chan B.C.P. et al. Conservative management of placenta previa with accreta // Hong Kong Med. J. 2006; Vol. 14. P. 419—424.
15. Clement D., Kayen G., Cabrol D. Conservative treatment of placenta accreta: a safe alternative // Eur. J. Obstet. Gynecol. and Rep. 2004; Vol. 114. P. 109—109.
16. Padoa J., Jaramila J.M. et al. Anterior placenta accreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2004; Vol. 83. P. 138—144.
17. Sumpster S. et al. Placenta accreta, percreta or in situ: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course // J. Obstet. Gynecol. Res. 2007; Vol. 33(5). P. 606—611.
18. This E.W.H. et al. Lessons learnt from two women with morbidly adherent placentas and a review of literature // Ann. Acad. Med. Singapore. 2007; Vol. 36. P. 298—303.
19. Timmermans S., Wille J., Duvvuri J. Conservative management of abnormally invasive placentation // Obstet. Gynecol. Surv. 2007; Vol. 62(6). P. 529—539.
20. Tong S.Y.P., Tay K.H., Kwok Y.C.K. Conservative management of placenta accreta in three cases // Singapore Med. J. 2008; Vol. 49(6). P. e156—e159.
21. Son G. et al. A case of placenta accreta presenting as delayed postpartum hemorrhage and bleeding in the first trimester // J. Korean Med. Soc. 2007; Vol. 22. P. 932—935.
22. Tan C.H. et al. Peripartum endovascular internal fetal artery occlusion balloon placement in management of placenta accreta // AJOG. 2007; Vol. 188. P. 1158—1163.
23. Angilim T. et al. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; Vol. 195. P. 361—369.
24. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings // Radiographics. 2008; Vol. 28(1). P. 1905—1916.
25. Elber A., Porter T., Soisson P., Silver R. Optimal management strategies for placenta accreta // BJOG. 2009; Vol. 116(5). P. 448—454.
26. Takahashi H. et al. Placenta accreta without uterine artery embolization // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2010; Vol. 49(2). P. 197—198.
27. Alalawani Z.K., Rizzo M.A., Кузнецов Т.В. Естественный путь к проблеме акушерского кровотечения. М.: Издательство «Академия»/«Академия», 2008. №3. С. 3—11.
28. Epstein R., Haas D., Zollinger T. A comparison of maternal outcomes in immediate hysterectomy versus conservative management for placenta accreta // Am. J. Obstet. Gynecol. Supplement to December. 2009.
29. Ken A. Management of placenta accreta // Rev. Obstet. Gynecol. 2009; Vol. 2(2). P. 127—128.
30. Y.K.W. et al. Prophylactic hypogastric artery balloon in a patient with complete placenta previa and accreta // J. Korean Med. Soc. 2010; Vol. 25. P. 851—853.
31. Clousson E. et al. Placenta accreta: diagnosis and management in a French type 3 maternity hospital // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2009; Vol. 37(5). P. 499—504.
32. Sheth B.S. et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery // Obstet. Gynecol. 2009; Vol. 114(2). P. 224—229.
33. Wnek S.M. et al. Temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries to control of hemorrhage during cesarean hysterectomy in a patient with placenta previa and placenta accreta // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006; Vol. 11. P. 623—624.
34. Badawy S.E. et al. Uterine artery embolization: the role in obstetrics and gynecology // Clin Imaging. 2007; Vol. 31. P. 286—293.
35. Cho Y.J. et al. Failure of uterine artery embolization: placenta accrete with profuse postpartum hemorrhage // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2004; Vol. 83. P. 483—490.
36. Paine J.P., Lacey P.R. Management of life-threatening postpartum hemorrhage: indications and technique of arterial embolization // J. Radiol. 2006; Vol. 87(5). P. 533—540.
37. Segert F. et al. Intractable postpartum hemorrhage: 20 years in the place of vascular ligatures, emergency postpartum hysterectomy or arterial embolization // Gynecol. Obstet. Fertil. 2004; Vol. 32. P. 329—329.
38. Soper J. et al. Value of pelvic embolization in the management of severe postpartum hemorrhage due to placenta accreta, in situ or percreta // Eur. J. Radiol. 2010; Aug. 11.
39. Vandeputte J. et al. Limits to arterial embolization: 20 years in the place of vascular ligatures // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2001; Vol. 20. P. 317—324.
40. Taketa A. et al. Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries to control hemorrhage during laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for cervical cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2002; Vol. 12(1). Oct. Vol. 12(2). P. 319—324.
41. Sunda S. et al. Uterine artery embolization performed in a large uterine cervical myoma // J. Tokyo J. Exp. Med. 2012; Vol. 228(3). P. 183—183.
12. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, with the assistance of Michael A. Bellor. Placenta accreta // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; Vol. 195(2). P. 430—430.
13. Comstock C.H. Antenatal diagnosis of placenta accreta a review // Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2005; Vol. 26. P. 89—95.
14. «Искусство гинекологической помощи» / Матвеева И.Ю., Давыдов В.М.
15. Киселева С.В., Абаева Х.А., Иванова А.В., Голубева Д.В. Новые технологии и тактика при лечении акушерских осложнений в реконструктивной хирургии тазового дна при пролапсе тазовых органов у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2012; № 3. С. 7—17.
16. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. и др. Патология влагалища и шейки матки. М.: Медицина. 1999. 272 с.
17. Краснопольский В.И. и др. Возможности перинатальной диагностики и лечения акушерских осложнений беременности. М.: Медицина. 2007.
18. Мусиенко Н.А. Коррекция пролапса гениталий лапароскопическим доступом: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 2010. С. 115.
19. Сидорова Т.Ю. и др. Функциональный симптоматический дисбаланс соединительной ткани у женщин // Клиническая гинекология. 2011; № 3. С. 115—115.
20. Soderberg M.W. et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2004; Dec. Vol. 83(12). P. 1193—1198.
21. Soderberg M.W. et al. Transvaginal collagen repair with polypropylene mesh: a feasibility study // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2008; Apr. Vol. 19(4). P. 488—496.
22. Савельева Г.М. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 2012.
23. Steyer G., Cosson M., Locat J.P., Colinet P. et al. Laparoscopic treatment of uterine prolapse // Bull Acad Natl Med. 2007; Apr-May. Vol. 151(4—5). P. 827—836.
24. Аполкина И.А. Клиническая гинекология, дифференциальная диагностика и лечение гинекологических заболеваний у женщин. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 2006. 45 с.
25. Hachimi M., Ito Y., Fennel D.E. The use of oral anti-androgens in the treatment of prostate cancer // J. Urology. 2006; Vol. 176(3). P. 279—288.
26. Долгих А.А. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 2003. 28 с.
27. Савельева Г.М. Хирургическое лечение пролапса гениталий влагалищным доступом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 2012.
28. http://www.bloomberg.com/news/2013-02-28/15-million-in-puntures-in-vaginal-mesh-case.html
29. http://www.pwnt.com/releases/2013/4/pwnt13040909.html
30. «Гинекология» / В.В. Яковлева и др. под ред. Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 432 с.
31. Goldblatt M.H. Uterine tamponade for the control of acute uterine bleeding // Obstet. Gynecol. 1983; Vol. 147. P. 869—872.
32. Tinsley K. et al. Uterine balloon tamponade for the control of postpartum hemorrhage: a retrospective analysis of a systematic review // BJOG. 2012; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03454.x.
33. Сидорова К.С., Кузнецов В.В., Макарова И.О. Ручное лечение акушерских заболеваний. М.: Медицина. 2006. 548 с.
34. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
35. Газизов М.Г. Дискоординированная родовая деятельность: возможности прогнозирования и профилактики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. М., 1999. 81 с.
36. Савельева Г.М., Савельев А.Г. О некоторых фундаментальных механических свойствах интритума // Журнал акуш. и жен. болезней. 1999; Вып. 2. С. 12—16.
37. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
38. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
39. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
40. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
41. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
42. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
43. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
44. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
45. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
46. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
47. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
48. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
49. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
50. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
51. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
52. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
53. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
54. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
55. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
56. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
57. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
58. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
59. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
60. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
61. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
62. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
63. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
64. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
65. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
66. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
67. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
68. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
69. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
70. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
71. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
72. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
73. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
74. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
75. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
76. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
77. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
78. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
79. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
80. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
81. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
82. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
83. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
84. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
85. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
86. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
87. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
88. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
89. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
90. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
91. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
92. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
93. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
94. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
95. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
96. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
97. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
98. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
99. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
100. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
101. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
102. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
103. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
104. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
105. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
106. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
107. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
108. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
109. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
110. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
111. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
112. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
113. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
114. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
115. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
116. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
117. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
118. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
119. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
120. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
121. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
122. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
123. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
124. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
125. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
126. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
127. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
128. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
129. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
130. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
131. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
132. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
133. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
134. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
135. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
136. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
137. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
138. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
139. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
140. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
141. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
142. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
143. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
144. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
145. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
146. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
147. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
148. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
149. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
150. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
151. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
152. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
153. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
154. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
155. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
156. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
157. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
158. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
159. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
160. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
161. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
162. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
163. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
164. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
165. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
166. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
167. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
168. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
169. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
170. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
171. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
172. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
173. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
174. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
175. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
176. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
177. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
178. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
179. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
180. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
181. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патологических изменений в матке женщины. СПб: СПб-СВ. 2003. 281 с.
182. Савельев А.Г., Савельев А.Г. Естественный путь к акушерству. М.: Медицина. 2006. 548 с.
183. Михайлова А.И. Анализ причин патологической смертности: роль акушера. М.: МБД. 2008. 228 с.
184. Савельева Г.М., Савельев А.Г. Биомеханика физиологических и патоло

1. Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.L. The effects of hormonal contraceptives on female sex hormones. // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9(9). P. 2213-2223.
2. Graham C.A., Sanders S.A., Milman R.R., McBride K.R. Turning on and turning off: a focus group study of the factors that affect women's decisions to use oral contraceptives. // *Sex. Behav.* 2006. Vol. 33. P. 527-538.
3. Lucky A.W. et al. Effectiveness of norgestrel and ethinyl estradiol in treating moderate vulvovaginitis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 176(1). P. 146-154.
4. Redmond G.P. et al. Norgestrel and ethinyl estradiol in the treatment of acute vulvovaginitis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 176(1). P. 155-162.
5. McCoy N.L., Matyas L.R. Oral contraceptives and sexual activity in university women. // *Arch. Sex. Behav.* 1996. Vol. 25. P. 13-20.
6. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of oral contraceptives and women's satisfaction of three hormonal contraceptives. // *Contraception*. 2006. Vol. 74. P. 200-230.
7. Kennedy T.D. Vaginal mucification in the treatment of acute vulvovaginitis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 176(1). P. 155-162.
8. Kennedy T.D., Armstrong D.T. Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17beta-estradiol. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 176(1). P. 155-162.
9. Babin S. et al. Vaginal vestibulitis syndrome. An exploratory case-control study. // *Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 83. P. 471-500.
10. Bouchard C. et al. Use of oral contraceptives and the risk of vulvovaginitis: a case-control study. // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 156. P. 254-261.
11. Greenstein A. et al. Vaginal vestibulitis syndrome. A case-control study. // *J. Sex. Med.* 2007. Vol. 4. P. 1679-1683.
12. Berglund A.L., Nigam L., Rydberg E. Vulvar pain, sexual behavior and genital infections in a young population. A pilot study. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. Vol. 136. P. 138-143.
13. Battaglia C. et al. Sexual behavior and oral contraception. A pilot study. // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9. P. 350-357.
14. Canuso S. et al. Prokinetic study on sexual behavior and 20 microg estradiol/2 mg drospirenone oral contraceptive. // *Contraception*. 2006. Vol. 72. P. 19-23.
15. Canuso S., Agnello C., Rosano M. Preliminary results of a study on sexual behavior and 20 microg estradiol/2 mg drospirenone oral contraceptive and diogenol (DZ) oral contraceptive on the quality of sexual life. // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. P. 1478-1485.
16. Canuso S. et al. Prospective study on sexual behavior of women using 20 microg ethinyl estradiol/3 mg drospirenone oral contraceptive. // *Contraception*. 2005. Vol. 72. P. 19-23.
17. Redmond G.P. et al. Norgestrel and ethinyl estradiol in the treatment of acute vulvovaginitis. A randomized, placebo-controlled trial. // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 89. P. 155-162.
18. Dennerstein L., Lohert P., Dudley E. Short scale to measure female sexuality. Adapted from McCoy Female Sexuality Questionnaire. // *Arch. Sex. Behav.* 1996. Vol. 25. P. 13-20.
19. Ware J.E., Kosinski M., Gandek B.G. The factor structure of the SF-36 health survey in 10 countries. Results from the international quality of life assessment (IQOLA) project. // *J. Clin. Epidemiol.* 1993. Vol. 46. P. 1565-1574.
20. Nagi R.E. et al. Effects of estradiol valerate/drospirenone compared with ethinyl estradiol/drospirenone on libido. // *Yoncos Rep.* 2011. Vol. 17. P. 1-10.
21. Strauss J., Barber R. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology, and clinical management. 3rd edition. // *Elsevier*. 2009. P. 1-10.
22. Gupta M. et al. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined desogestrel/ethinyl estradiol valerate contraceptive pill. // *J. Womens Health.* 2010. Vol. 2. P. 1-10.
23. Diestenberg B., Nhatu V. Pharmacokinetic and pharmacological features of estradiol valerate. // *Maternity.* 1982. Vol. 4. P. 315-324.
- Авторы благодарят:** Рахматуллин Е.Е., Гонимов Д.А.
1. Рахматуллин Е.Е. Актуальность вопроса. М.: Издательство «Медфор». 2010. 120 с.
2. Матвеев С.А. et al. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. // *Contraception*. 2006. Vol. 73(3). P. 244-248.
3. Zou L.Y., Fan L. Induced termination of abortion by the use of mifepristone and misoprostol. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010. Vol. 45(1). P. 17-21.
4. Yajima Y., Hoshikawa O., Naito M. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol for medical abortion. // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 86(6). P. 1071-1075.
5. Babin S. et al. Подготовила швейцарский медицинский университет (Коллежский протокол) Москва, 2012.
6. Интраматочные факторы риска и неонатальные исходы. // Костин И.Н., Лаврова Ю.В., Киселев А.В., Киселев В.В., Киселев А.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2010. №6. С. 11-14.
7. Бондаренко К.В. Программирование родов. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2010. №6. С. 11-14.
8. Вукулович Ю.Д. Программирование родов при перинатальной берекливости. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2007. 24 с.
9. Вукулович Ю.Д. Программирование родов при перинатальной берекливости. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2007. 24 с.
10. Дифференциальный подход к программированию завершенной перинатальной берекливости. // Вукулович Ю.Д. et al. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
11. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
12. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
13. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
14. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
15. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
16. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
17. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
18. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
19. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
20. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
21. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
22. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
23. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
24. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
25. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
26. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
27. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
28. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
29. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
30. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
31. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
32. Программирование родов у женщин с высоким перинатальным риском. // Косовичева Е.В. // *Вестник РДПД, Сервис Медицина Аккушерства и гинекологии*. 2008. №5. С. 46-53.
33. Программирование родов

ВАГИНАЛЬНЫЙ ДОСТУП. ЧЕМ ВЫГОДЕН?



ЧАСТОТА ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И ИНКОНТИНЕНЦИИ, ТРЕБУЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (НА 1000 ЖЕНЩИН)*.



* Fialkow M., Symons R.G., Flum D., et al. Reoperation for urinary incontinence // Obstetr. And Gynec. 2008. Vol. 199 (1). P. 546-547.

ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ, %

Рецидивов пролапса после гистерэктомии вагинальным оперативным доступом как минимум в два раза меньше, чем по сводным литературным данным об исходах вмешательств традиционным абдоминальным доступом, — 16,9 vs 33-61,3%.



16,9 %

Вагинальный доступ

33-61,3 %

Абдоминальный доступ

КОРРЕКЦИЯ ВАГИНАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ,
ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ

16,9 %

Рецидив

6 %

Хороший только физиологический результат

10,9 %

Хороший только анатомический результат

66,1 %

Хороший анатомический и физиологический результат

СТРУКТУРА РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, %

0,55 %

Вагинальная экстирпация культы шейки матки + пластика

0 %

Модифицированная вагинальная гистерэктомия

3,3 %

Вагинальная гистерэктомия + пластика

1,6 %

Вагинальная гистерэктомия

0,55 %

Срединная кольпорафия

10,9 %

Пластика влагалища

ВИДЫ АНЕСТЕЗИИ

Ингаляционный наркоз

2,8 %

Спинномозговая анестезия

32,5 %

Эпидуральная анестезия

Потребность в общем наркозе возникает редко, преимущественно при сочетанном — вагинальном и лапароскопическом — доступе. Таким образом, возможности хирургической коррекции пролапсов у пожилых, соматически ослабленных пациенток становятся значительно шире, а вероятность анестезиологических осложнений заметно снижается!