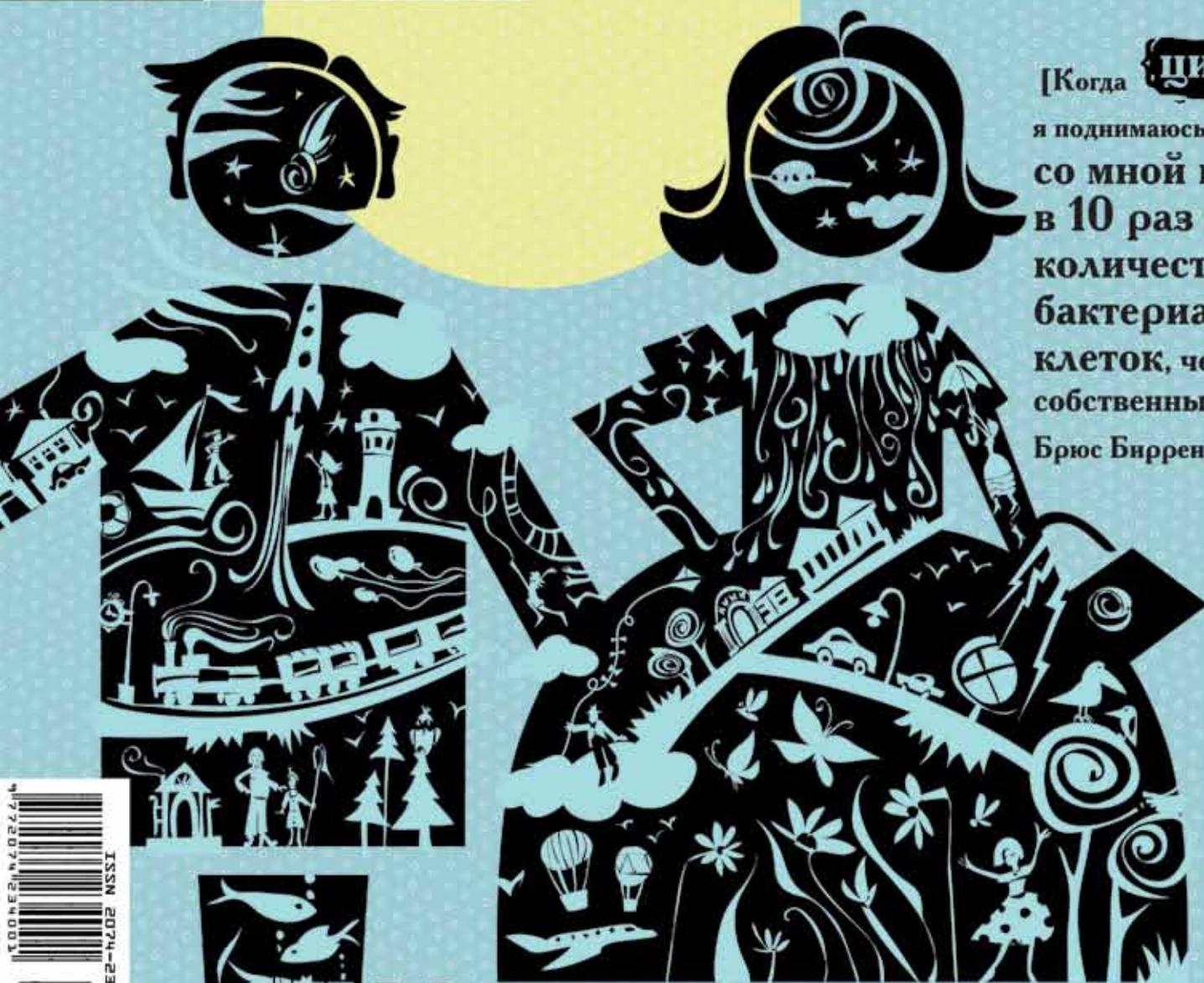


# Status Praesens

гинекология акушерства бесплодный брак

#5 [16] 11 / 2013 / StatusPraesens



[Когда **цитата**

я поднимаюсь со стула,  
со мной встаёт  
в 10 раз большее  
количество  
бактериальных  
клеток, чем моих  
собственных.]

Брюс Биррен



## Микробиом и репродукция человека в XXI веке

Микробиом человека — наш второй геном • Новостная лента вагинальной микрофлоры • Разбор случая материнской смертности. Кто виноват — врач или пациентка? • Двоеборцы: ВПЧ и герпес • Зубы или аборт? • Космическая стыковка: кольпоскоп + гистероскоп • 200 мг forever! • Ранней выписке — быть



## Дорогие коллеги!

К сожалению, число больных с глубоко инфекционными заболеваниями прогрессивно увеличивается, а их возбудители стали «злее и коварнее» своих предшественников, что особенно заметно в акушерстве и перинатологии: по-прежнему именно эти причины очень значимы в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Практически ни один большой научный конгресс, ни одна привычная утренняя конференция в клинике не обходятся без вынесения в формат коллективного обсуждения работы над ошибками. И если раньше подобные клинические разборы скорее напоминали публичное изобличение виновных, то сегодня — это один из наиболее наглядных и информативных способов, изучив чужие ошибки, избежать своих. Или по крайней мере быть начеку. Сравнивая клинические случаи со сходным началом и разными исходами, мы получаем реальную картину не только, увы, трагедии, но и адекватности действий врача, роли сторонних факторов.

Мы живём в условиях, когда супербактерии перестают быть чем-то мифическим, а становятся уже реальностью дня сегодняшнего, когда в нашей практике уже неоспорима роль таких понятий, как «микробиом» и «биоплёнки». Мы должны принимать решение о назначении или неназначении антибиотиков с оглядкой на целесообразность, мировой опыт и доказательную медицину. А это означает, что всем нам как никогда нужен авторитетный источник знаний. И мне особенно приятно, что мы со всеми неравнодушными врачами можем видеться на семинарах и конференциях, обсуждать насущные проблемы в ординаторских, читать действительно полезную медицинскую литературу.

Наступает Новый год. И я от всей души хочу пожелать читателям журнала *StatusPraesens* здоровья, благополучия, стабильности, прочности достигнутых позиций и новых достижений, в меру — работы и отдыха — в радость.

Засл. деятель науки РТ, докт. мед. наук,  
проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии  
Казанской ГМА **Л.И. Мальцева**

# Status

## гинекология акушерство

#5 [16]

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@liy.ru]  
**Арт-директор:** Алиса Володина  
**Научный эксперт:** канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев  
**Выпускающие редакторы:** Наталья Лёвкина, Екатерина Мартынова  
**Ответственные редакторы:** Ольга Катаева, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Римма Аветисян  
**Вёрстка:** Юлия Скюточкина  
**Инфографика:** Вадим Ильин, Алиса Володина, Макс Горобец, Лина Разгулина  
**Корректор:** Елена Соседова  
**Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией:** Юлия Серёгина [ys@praesens.ru]  
**Медицинские и литературные редакторы:** Хильда Симоновская, Татьяна Рябинкина, Ольга Катаева, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Татьяна Добрецова, Наталья Хрипка, Людмила Куванкина, Ирина Курочкина, Мария Архипова  
**Отдел подписки:** Камила Метлицкая [kk@praesens.ru]

Учредитель журнала 000 «Медиабюро Статус презенс» [121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64]. Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется 000 «Медиабюро Статус презенс» [105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 618] / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 1 декабря 2013 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 346 3902. 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. Обложка: Алиса Володина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Лори, Shutterstock, fotolia, ИТАР-ТАСС.

© 000 «Статус презенс»  
© 000 «Медиабюро Статус презенс»  
© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

# raesen

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Рагзинский Виктор Евсеевич**

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодие брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

# 5 [16]

- |    |                          |  |
|----|--------------------------|--|
| 5  | Слово главного редактора | <b>Ранняя выписка: традиции и реалии современности</b><br>О важности сокращения контактов родильниц и новорождённых с больничной микрофлорой |
| 9  | Via scientiarum          | <b>Микробиом человека: наш второй геном</b><br>Значение и результаты международного исследовательского проекта «Микробиом человека»          |
| 16 |                          | <b>Заслуженное признание</b><br>Отчёт о церемонии награждения Премией «Репродуктивное завтра России»   |
| 18 |                          | <b>Вагинальная микробиота: лента новостей</b><br>Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям                       |
| 27 | Новости                  |  |
| 29 | ПЕХТ-просвет             | <b>Можем!</b><br>Итоги работы кризисного центра Челябинска с женщинами, решившими прервать беременность                                      |
| 33 | Contra-version           | <b>Репродуктивная инфектология XXI века</b><br>Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии                             |
| 37 |                          | <b>Гражданская позиция</b><br>Этические аспекты «коммерческой» конкуренции   |
| 38 |                          | <b>Элиминация ВПЧ: новые ответы</b><br>Сочетанное вирусоносительство и элиминация ВПЧ  |
| 44 |                          | <b>Опасная связь</b><br>Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки  |
| 51 | Осторожно: аборт!        | <b>Без антибиотиков здесь не обойтись</b><br>Инфекционные осложнения при искусственном прерывании беременности — вызов современной медицине  |
| 59 | Технобудущее             | <b>И на первый взгляд как будто не видна</b><br>Дискуссионные аспекты кольпоскопии и цервикогистероскопии в репродуктологии                  |
| 67 | Экстрагенитология        | <b>Гинекология в стоматологическом аспекте</b><br>Взаимосвязь гинекологических заболеваний и рецепторного статуса десневого эпителия         |
| 73 | Работа над ошибками      | <b>Хроники маммологии</b><br>Контраверсионные аспекты лечения гинекологами болезней молочных желёз   |
| 78 |                          | <b>Время менять идеологию</b><br>Новые подходы к терапии бактериального вагиноза   |
| 85 | Casistica                | <b>Бомба замедленного действия</b><br>Разбор случая материнской смертности   |
| 94 | Литература и источники   |  |

# ранняя выписка: традиции и реалии современности

О важности сокращений контактов родильниц и новорождённых с больничной микрофлорой



Главный редактор  
проф. Виктор Радзинский

Летом 2013 года весь мир стал свидетелем выписки из роддома матери с младенцем спустя 17 ч после его появления на свет. Речь идёт о британской принцессе Кейт Миддлтон, родившей будущего короля Англии. В этой стране ранняя выписка — не прерогатива высшего общества, а удел каждой без исключения родильницы. Связано это с тем, что к сегодняшнему дню не существует более действенных способов по борьбе с инфекционно-воспалительными заболеваниями родильниц и новорождённых, чем наискорейшее прекращение любых контактов с внутрибольничными инфектами, равно как и с их возможными носителями. Таковы реалии современности.

В ноябре 2013 года состоялась чрезвычайно насыщенная общероссийская конференция с международным участием в рамках Приоритетного национального проекта «Образование» — «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»\*. Третий год подряд обсуждались вопросы инфекционной безопасности родильных домов страны с констатацией несомненных достижений в профилактике инфекций новорождённых и гнойно-септических заболеваний родильниц, а также с обозначением актуальных проблем.

Последних, как всегда, оказалось больше, чем достижений, однако и подходы к их разрешению стали глубже и разностороннее. Прежде всего это общее понимание того, что нет и не может быть стерильных родильных домов, хирургических отделений и прочих структур, в стенах которых идёт постоянная работа с живыми человеческими телами. Уже само по себе это исключает возможность стабильности условий асептики и антисептики. Шесть инфектов, постоянных ассоциантов хирургических отделений, были отмечены специалистами из Института хирургии им. А.В. Вишневского: энтерококк, стафилококк, клебсиелла, ацинетобактер, синегнойная палочка, энтеробактер. Самое печальное, что, согласно литературным данным, именно эти бактерии уже замечены в роли суперинфектов, создание новых антибиотиков против которых, конечно, планируется, но чрезвычайно далеко от воплощения в реальную практику.

Именно поэтому асептика, а не антисептика признана ведущим принципом инфекционной безопасности в родовспоможении и хирургии. Борьба с микрофлорой, которой в нашем организме в 100 раз больше числа собственных клеток, мало того что бесполезно — попросту вредно. Вот почему без императивных показаний не следует проводить лишние, типично госпитальные мероприятия, такие как клизмы, бритьё, катетеризация мочевого пузыря, а также применять различные

\* Организаторы: Российский университет дружбы народов, Комитет по качеству медицинской помощи Российского общества акушеров-гинекологов, журнал StatusPraesens; конгресс-оператор «Медиабюро Статус презент». 1267 делегатов из 69 территорий страны и пяти стран ближнего зарубежья.



© ЕРМ/ИПР-ТРС

[ Следует отказаться и от любых инородных средств и нефизиологичных мер в уходе за здоровыми новорождёнными — не отсасывать слизь, не давать воду или заменители грудного молока, тем более что последних, хотя бы на десятую долю восполняющих функции нативного женского молока, не существует. ]

способы «санации»: спринцевания, ванночки. Следует отказаться и от любых инородных средств и нефизиологичных мер в уходе за здоровыми новорождёнными — не отсасывать слизь, не давать воду или заменители грудного молока, тем более что последних, хотя бы на десятую долю восполняющих функции нативного женского молока, не существует. И уж тем более больные дети должны в первую очередь получать молозиво, если мать здорова.



Однако главное — **ранняя выписка**. В Российской Федерации это по-прежнему 3–4-е сутки. Почему не 17 ч? Хотя бы для здоровых детей, которые не нуждаются в длительном медицинском контроле? Основная причина — это **вакцинация БЦЖ**. Профилактическую вакцинацию от туберкулёза мы реализуем на 3-и сутки от рождения ребёнка. Этому стандарту уже более 70 лет, однако до сих пор неизвестно, насколько продуктивна такая иммунизация.

Мы не специалисты-фтизиатры и не даём никаких оценок без доказательных данных, однако анализ того, что происходит в современном мире, где ни в одной цивилизованной стране не существует противотуберкулёзных роддомовских прививок и вообще вакцинаций на протяжении первых 3 мес от рождения, свидетельствует лишь о том, что мы до сих пор не ответили себе на ряд важных вопросов. Напряжённая эпидемиологическая ситуация в масштабах нашей страны до сих пор не урегулирована: уровень заболеваемости туберкулёзом не снижается, а это значит, что необходимо принять более эффективные меры и в том числе установить, следует ли считать вакцинацию БЦЖ действительно эффективным средством противотуберкулёзной защиты на уровне популяции. А ведь именно ради её проведения женщина задерживается в родильном доме на 72 ч — она контактирует с больничной микрофлорой в 4 раза дольше, чем рядовая англичанка: в Великобритании правила общие для всех и не так важно, принцесса ты или нет.

Министерство здравоохранения РФ поручило Уральскому НИИ охраны материнства и младенчества провести

анализ действенности отсроченных вакцинаций — было организовано наблюдение за когортой детей, не получивших БЦЖ в роддоме по разным причинам. Первые результаты много-тысячного исследования, доложенные на конференции эпидемиологом института Светланой Сергеевной Смирновой, показали, что вакцинация младенцев, отложенная по различным причинам медицинского характера и проведённая позже, к увеличению заболеваемости туберкулёзом **не привела**. Главный детский фтизиатр канд. мед. наук Татьяна Александровна Севостьянова внимательно отнеслась к проблеме и сделала сообщение о профилактике поствакцинальных осложнений, пообещала изучить эту проблему совместно с Уральским НИИ ОММ.

Существуют и две другие проблемы с высокой инфекционной значимостью на повестке дня: больные, в том числе маловесные, новорождённые, а также бесперспективные младенцы. Никто не был готов к тому, что недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, будет так много и они займут не только обычные отделения, но и перинатальные центры. Причём организационно количество коек уже изначально, с введения новых критериев живорождения с весны 2012 года, не коррелировало с численностью таких новорождённых. Их затянувшееся пребывание в родильном стационаре на 10, а иногда и на 80 сут усугубляет эпидемиологическую ситуацию — появляется реальная опасность для возникновения **инфекционных вспышек**. При этом осознать непростую ситуацию — мало; сиюминутного разрешения вопроса не будет, поскольку технических возможностей для этого нет.

Что же касается безнадежных и не подлежащих лечению детей с предопределённым прогнозом летального исхода, здесь главная задача — это обеспечение цивилизованных условий ухода за ними. Для этих целей, по нашему мнению, следует использовать специально организованные **отделения сестринского ухода** с привлечением среднего медперсонала, который по назначению врача будет проводить все необходимые мероприятия.

Как мы видим, большинство из поднятых вопросов могут быть ликвидированы, пусть и не сразу, как вакцинация БЦЖ, эффективность которой необходимо тщательно изучить и впоследствии издать приказ. Что же касается фондов обязательного медицинского страхования, то очевидно, что они должны заняться напрямую экономией денег на ранней выписке и на будущих несостоявшихся вспышках инфекций, а не тормозить эти процессы обязательными (!) днями послеродового пребывания в стационаре.

Ответственность за создание условий эпидемиологического неблагополучия наступает независимо от места службы и должности, и те, кто помнит чрезвычайные противоэпидемические комиссии Совета Министров СССР, не пожелают сотруднику органа управления здравоохранением или территориального ФОМС быть вовлечённым в разбор подобных случаев. Там правых не бывает — там виноваты все независимо от должностей и положения.

Гораздо тяжелее справиться с проблемами психологическими, потому что ранняя выписка немыслима без **эксклюзивного грудного вскармливания**. Все новорождённые должны получать грудное молоко и молозиво, даже в реанимационных отделениях. В назначении и вы-

[ Мир не нашёл другого способа борьбы с госпитальными инфекциями и их последствиями, кроме максимально ранней выписки родильницы вместе с новорождённым из стационара. ]

даче же питья и докорма виноваты, как правило, неонатальные медицинские сестры, проработавшие по многу лет в условиях раздельного пребывания и так и не нашедшие себе места в послеродовых палатах, куда помещена мать вместе с ребёнком. Их следует строго наказывать за любые попытки допаивания и докармливания с помощью вспомогательных средств. Все групповые вспышки, когда в родильных отделениях при раздельном пребывании погибало по 20 детей и более, были связаны исключительно с питьём. И до

тех пор, пока руководители самого высокого уровня в родовспомогательных учреждениях — главный врач, начмед, заведующие неонатальными отделениями — не справятся с психологическим барьером и не добьются того, чтобы без назначения врача ни одна соска не была дана новорождённому ребёнку, будет существовать нестабильность инфекционной безопасности этого стационара.

Новорождённые с медицинскими отводами от БЦЖ должны покидать родильные дома **немедлительно**. А задержка в роддоме вопреки новому Санпину и приказу №572н детей свыше 5–6 дней — повод для заседания комитета по родовспоможению на уровне города, района, области, республики. Будем надеяться на профессионализм и трезвую оценку результатов анализа отсроченных вакцинаций и приказа Минздрава о вакцинациях в амбулаторных условиях. Это должно стать нашим ближайшим будущим.

Ещё раз напоминаю: мир не нашёл другого способа борьбы с госпитальными инфекциями и их последствиями, кроме максимально ранней выписки родильницы вместе с новорождённым из стационара в случае рождения здорового ребёнка. В других ситуациях необходим их перевод не позднее 5–6-х суток

Для библиографических ссылок

- Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю. Значение и результаты международного исследовательского проекта «Микробиом человека» // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 9–15.
- Ипастова И.Д., Маклецова С.А. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 18–26.

**via  
scien  
tia  
rum**

# микробиом человека: наш второй геном

Значение и результаты международного исследовательского проекта  
«Микробиом человека»



**Авторы:** Игорь Николаевич Костин, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Людмила Юрьевна Куванкина, StatusPraesens, Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

Стремительными темпами в нашу повседневность ворвалось понятие «микробиом» — и сразу заняло своё место среди научных определений, словно только его и ждали. По сути, так оно и было, ждали долго: лишь в начале нынешнего тысячелетия, а именно в 2001 году Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg)<sup>1</sup> впервые предложил сам термин, определивший микробиом как совокупность генов всех синантропных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, оказывающих влияние на среду, в которой они существуют. В том числе — на человека, поскольку, согласно современным воззрениям, человеческий организм столь густо населён самыми разнообразными микробами, что без них существовать не способен в принципе. Стерильность для человеческого тела — смертельна.

SP с удовольствием публикует подробный обзор масштабного международного проекта «Микробиом человека», значение которого в человеческой истории нам ещё только предстоит оценить.



Логотип Международного исследовательского консорциума «Микробиом человека»

До недавнего времени сведения о роли микроорганизмов в поддержании здоровья человека, хоть и отличались большой массивностью, не были «упакованы» в стройную логическую систему; при этом хотя бы примерное количество и систематика населяющих человека симбионтов оставались неясными. Было известно лишь то, что **безмикробные** животные (гнотобионты) отстают в физическом развитии и умирают раньше своих сородичей, выращен-

ных в обычных условиях — слишком много функций взяли на себя в процессе эволюции «бактерии-пассажиры».

Чтобы устранить этот огромный пробел, в 2007 году Национальный институт здоровья США (National Institutes of Health [NIH], USA) запустил 5-летний проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). Его целью стало определение **всего** видового и количественного состава микробиоты здорового человека путём

анализа последовательности ДНК этих микроорганизмов. Полученную генетическую информацию в дальнейшем планировалось использовать в том числе для выяснения того, как отсутствие и наличие тех или иных микроорганизмов связано со здоровьем человека и возникновением заболеваний.

Осознавая особую общенаучную ценность изучаемых сведений, фонд не только обеспечил открытый доступ к полученным данным в режиме реального времени, но также регулярно публиковал результаты исследований<sup>2,3</sup>. Первый этап работы завершили к лету 2012 года, и уже 14 июня в Nature и серии журналов Public Library of Science появилось около 15 статей, представивших итоги. Проект объединил около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов и обошёлся NIH в \$173 млн. Событие поистине историческое: мобилизовав возможности и объединившись в международную исследовательскую группу, учёным удалось приподняться над известным ранее и увидеть новый горизонт, картину в целом.

Только на протяжении 2012–2013 годов опубликовано более 250 интереснейших статей, посвящённых микробиому человека. Это ли не проявление высочайшего интереса научного сообщества к проблеме? Свой кусочек «славы» достался в проекте «Микробиом человека» и вагинальной микроэкологии.

## Масштабность

### Вселенной внутри нас

Микробиом — общее количество **генов всех бактерий**, населяющих человеческий организм, — по объёму генетической информации значительно превышает объём, закодированный в геноме самого человека, однако до определённого времени этот факт не рассматривали в качестве детерминанты здоровья или болезней. Микробиоту человека слишком долго изучали лишь с целью подавления и ликвидации патогенов, и лишь в наши дни можно сказать, что парадигма «убей врага!» сменяется гораздо более продуманной «восстанови биоценоз!».

Важно осознавать, что микросимбионты составляют около 90%



[ Ставшая уже привычной демонизация микробов в век антибиотиков и противомикробных препаратов оказалась напрасной и даже вредной. ]

от общего числа клеток организма, и только оставшиеся 10% — собственно клетки человека<sup>4</sup>. Эта информация кардинальным образом меняет современные представления о роли бактерий в нашей жизни, и сегодня организм человека в совокупности с населяющими его (и тесно с ним контактирующими) микроорганизмами принято называть **суперорганизмом**. Аналогия с мультяшными «супергероями» здесь срабатывает полностью: суперорганизм, единое целое из человека и его микробиома, комплексно реагирует на внешние и внутренние раздражители и аналогичным образом эволюционирует. **Демонизация микробов** в век антибиотиков и противомикробных препаратов оказалась напрасной и даже вредной, а значительная часть бывших «врагов» оказались не просто необходимыми для выживания, но и признаны важным резервом для эволюции вида. Не злодеи, а суперсила!

Ещё раз повторимся: собственных клеток в организме здорового человека примерно в 10 раз меньше, чем численность микроорганизмов, его населяющих<sup>5</sup>. Возможно, причина в том, что клетки прокариот\* намного меньше эукариотических клеток организма человека. Но не в десять же раз! Как бы то ни было, бактериальная доля в симбиозе «макроорганизм и его микрофлора» впечатляет воображение — совсем как необъятность звёздного неба августовской ночью.

В человеческом теле симбиотические микробы живут буквально всюду: на коже и слизистых оболочках — в носу, в ротовой полости, в пищеварительном тракте, в мочевых путях и, ко-

\* Одноклеточных организмов, не обладающих оформленным клеточным ядром и другими внутренними мембранными органеллами, — а это как раз и есть бактерии.



нечно, в вульвовагинальном локусе. Многие из микробов выполняют важные функции, невосполнимые ферментами самого человеческого организма, например, переваривают растительную клетчатку, синтезируют витамины и незаменимые аминокислоты, участвуют в работе факторов местного иммунитета.

## Детали проекта

Чтобы получить представление о структуре нормального человеческого микробиома, исследователи собрали образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и из 18 мест — у 113 женщин. Все добровольцы были предварительно обследованы и признаны здоровыми; это взрослые люди в возрасте от 18 до 40 лет, живущие в Хьюстоне и Сент-Луисе. У каждого из них исследователи брали по три образца со слизистой оболочки с внутренней стороны щеки, носа, с кожи за ухом и с локтевого сгиба, а также фекальные образцы и образцы вагинальной жидкости у женщин. По результатам генетического анализа собранного материала было установлено, что в организме человека обитает **более 10 тыс. видов** различных микробов. Имен-

но они обеспечивают жизнедеятельность человека большей частью генетической, а следовательно, белковой информации: микробиом привносит в тело человека около 8 млн уникальных кодирующих генов. Иными словами, бактериальных генов в человеке в **360 раз больше**, чем собственно человеческих!

В целом же проект «Микробиом человека» был призван решить следующие задачи.

- Исследовать микробные геномы и предварительные характеристики микробиома человека.
- Изучить межвидовые взаимодействия в микробиоме человека, а также связи между изменениями микробиома и развитием заболеваний.
- Разработать новые инструменты и технологии для компьютерного анализа.
- Создать центр анализа и координации данных.
- Организовать хранилища данных.
- Спрогнозировать этические, правовые и социальные последствия проекта.
- Оценить данные о роли самого человека в микробиоме.

Перечисленные глобальные цели исследователи разделили на частные темы и распределили между собой. Так, например, иммунолог Флоридского университета в Гейнсвилле Кристиан Джобин (Christian Jobin) изучает взаимосвязь между воспалительными болезнями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.), раком кишечника и кишечной микрофлорой. «...Микробиом ещё так мало изучен, — говорит он, — мы в некоторой растерянности; не знаем, чему отдать предпочтение сначала».

Масштабность открывшейся учёным картины микробного взаимодействия настолько захватывает, что для многих становится соблазном как «вещь в себе»: некоторые участники проекта слишком увлеклись изучением многообразия микроорганизмов и их систематизацией, это стало для них самоцелью. В то же время до сих пор не решены гораздо более важные проблемы, затрудняющие продолжение работы в рамках проекта. Роб Найт (Rob Knight), эколог-микробиолог из университета Колорадо (Боулдер-Сити), называет три из них.

- Недостаточно строго унифицированы условия забора микробного материала. К примеру, через какое время после принятия душа можно брать пробу кожи? Какую диету должен соблюдать исследуемый накануне взятия анализа кала? Хотя учёные, собиравшие пробы у здоровых лиц, пытались соблюдать некие стандарты, часть из этих условий всё же не были приняты во внимание. Например часть микробиомных образцов оказались взятыми у людей, страдающих тем или иным заболеванием, и отличаются от нормы.
- Для того чтобы секвенировать и проанализировать ДНК тысяч микробных видов, обитающих в человеке и на нём, нужна универсальная междисциплинарная

[ Именно микробы обеспечивают жизнедеятельность человека значительной частью генетической, а следовательно, белковой информации: микробиом привносит в тело человека около 8 млн уникальных кодирующих генов. Бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем собственно человеческих! ]

## Родственники? Покажет 16s РНК!

Основная проблема, с которой столкнулись исследователи при попытках анализировать (секвенировать) генетический материал в биологическом образце (например, в вагинальной жидкости) «оптом», состояла в том, чтобы отличить бактериальную ДНК от всех прочих — в первую очередь от ДНК собственных клеток организма. Эту проблему удалось решить только благодаря открытию, сделанному американским учёным Карлом Ричардом Вёзе (Carl Woese) в конце прошлого столетия (1985): рибосомальная РНК (рРНК) **уникальна для каждого вида** ядерных и безъядерных клеток, в том числе и бактерий, и к тому же находится **вне влияния естественного отбора**, а потому её гены наиболее стабильны<sup>6</sup>.

Интриги добавил тот любопытный факт, что это открытие побудило научный мир пересмотреть всю классификацию живых организмов, и теперь вместо двух царств (эукариоты — с ядрами, прокариоты — без ядер, в том числе бактерии) выделили три надцарства: эукариоты (сюда входят царства животных и растений), истинные бактерии (их клетки не содержат ядер), а также примитивные археи (безъядерные одноклеточные микроорганизмы, даже без мембранных органелл). Компонент 16s субъединицы бактериальной рРНК оказался наиболее рациональным для анализа потому, что его нет ни у эукариот, ни у архей — **он характерен только для бактерий**<sup>7</sup>. Приняв за точку отсчёта **16s РНК**, получилось отделять генетический материал бактерий от прочих.

[ Именно компонент 16s бактериальной РНК стал отправной точкой для грандиозного научного прорыва в микробиологии XXI века. ]

Рибосомы и РНК присутствуют во всех без исключения клетках, а также в некоторых органеллах эукариот (митохондрии, хлоропласты). Их функции всегда одинаковы (синтез белка), а первичная структура консервативна. Также рРНК находятся вне действия естественного отбора, поэтому молекулы эволюционируют только в результате спонтанных мутаций, и количество этих мутаций может служить критерием эволюционного расстояния между организмами<sup>7</sup>. Секвенирование (выяснение последовательности нуклеотидов) участков 16s рРНК позволяет сравнить их со значениями филогенетического дерева — так определяют таксономическое положение микроорганизмов. С тех пор как исходная 16s рРНК была положена в основу филогении [после описания её в 11 **бактериальных филах** (типах) в 1987 году], базы данных начали активно пополняться новыми разновидностями бактерий<sup>8</sup>.

Кроме того, помимо известных нам понятий «вид» и «штамм» появился термин **«филотип»**. По современным представлениям, вид в микробиологии — это совокупность микроорганизмов, имеющих общее эволюционное происхождение, близкий генотип (высокую степень генетической гомологии, как правило, более 60%) и максимально близкие фенотипические характеристики. А вот штамм — вовсе не таксономическая категория: это чистая культура вирусов, бактерий (или культура клеток), изолированная в определённое время в определённом месте с генетической гомологией около 100%. Филотип — понятие, промежуточное между видом и штаммом: степень генетической гомологии достаточна для того, чтобы две бактерии отнести к одному виду, однако ещё не «дотягивает» до показателей штамма. Иными словами, филотипы (филумы) — очень близкие родственники, но функционал у них несколько различен. Например, совсем недавно было доказано, что из трёх филотипов гарднерелл с баквагинозом ассоциированы только два, а третий может безвредно существовать во влагалище, не вызывая бактериального вагиноза<sup>9</sup>.

команда учёных, обладающих знаниями по медицинской этике, биоинформатике и проектированию, а собрать такой коллектив — непростая задача.

До сих пор не ясно, изменение микробиома — причина заболевания или его следствие? Роб Найт считает, что эту задачу можно было бы решить, если исследовать микробиом некоторого количества лиц до, во время и после перенесённого заболевания. Эта информация позволила бы оценить риск развития патологических состояний, например ожирения<sup>10</sup>. Попутно анализ роли микробиома в развитии болезней может стимулировать разработку соответствующих лечебных препаратов и принципиальные изменения в схемах патогенетического лечения.

«...Если вы желаете избавиться от какой-то бактерии, фармацевтические компании предоставят вам тысячи препаратов. Воздействовать на болезнетворные **гены** и радикально избавить пациента именно от них — задача куда более сложная», — заключает Роб Найт. При этом понимание того, что значительный массив генетической информации, регулирующей жизнедеятельность человека, «заёмный», то есть принадлежит микроорганизмам, и в теории может быть скорректирован, открывает истинные перспективы как для исследовательской работы, так и для терапевтического потенциала.

Например, буквально в ноябре 2013 года как прямое следствие проекта «Микробиом человека» научный мир облетело сенсационное сообщение о том, что определённый вид кишечных бифидобактерий действительно **устранял проявления аутизма (!)** у детей за счёт восстановления проницаемости кишечной стенки<sup>5</sup>.

От метода  
к результату

Сам по себе проект «Микробиом человека» стал возможным благодаря научному развитию **методов изучения** бактерий. О присутствии микроорганизмов в окружающей среде и об их влиянии на здоровье стало известно более 300 лет

назад: в 1675 году, используя ручной **световой (оптический) микроскоп**, Антони ван Левенгук (1632–1723) впервые смог увидеть одноклеточные организмы и назвал их «маленькими животными». Позднее основоположники современной микробиологии — Луи Пастер (1822–1895), Фердинанд Кон (1828–1898) и Роберт Кох (1843–1910) — своими исследованиями подтвердили сложность микробного мира. А «маленькие животные» ван Левенгука через 150 лет получили название микроорганизмов<sup>11</sup>. Вновь открытый мир одноклеточных (как до этого — растений и животных) нужно было систематизировать, а для этого подробно изучить.

С конца 1800-х годов «золотым стандартом» для идентификации и характеристики микробов стало выделение и **культивирование бактерий на питательных средах** с дальнейшим изучением свойств колоний. Библиотека открываемых видов постоянно пополнялась, однако большое число сравниваемых фенотипических признаков и равная их значимость затрудняли классификацию бактерий. Нюансы строения бактериальных клеток мешали при их изучении применять методы, с успехом используемые в ботанике или зоологии на протяжении веков. В частности, описательные технологии (цитоморфологический метод) оказались непригодны: бактерии довольно просто устроены, у них нет типичного ядра и других органелл, а также отсутствует половой процесс.

Лишь в XX веке появилась возможность изучать микроорганизмы по очень важному функциональному признаку — **их ферментативной активности**. Ферментативный спектр — это таксономический признак, характерный для семейства,

рода и — в некоторых случаях — для вида. Поэтому и сейчас для установления систематического положения бактерий с помощью специальных тест-систем определяют спектр вырабатываемых ими ферментов. Однако с идентификацией огромного количества видов, сведения о которых накопились к концу столетия, не смог справиться и ферментный метод.

Открытие группой учёных в конце 80-х годов прошлого столетия<sup>12,13</sup> **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** дало возможность взглянуть на бактериальную клетку «изнутри». В процессе ПЦР накапливают (амплифицируют) ДНК-материал, выделенный из бактериального образца, что позволяет проводить геномную идентификацию и анализ микробных сообществ. За разработку метода амплификации Фредерик Сэнгер (Frederick Sanger) в 1980 году получил Нобелевскую премию по химии.

Методы определения последовательности нуклеотидов ДНК развивались по пути уменьшения затрат и увеличения точности. В настоящее время многие исследователи в этой области полагаются на платформу **секвенирования**, разработанную в 2000 году Джонатаном Ротбергом (в производство запущена в 2005 году). На сегодня это наиболее удобный, дешёвый и быстрый анализ **образцов ДНК и РНК**.

Секвенирование микробного генома с применением методик нового поколения коренным образом меняет наше представление о микробном разнообразии; эта технология оказала огромное влияние на расшифровку отдельных микробных геномов. В 1995 году гемофильная палочка *Haemophilus influenzae* стала первой в исследовании бактериального генома<sup>14</sup>. Размер генома

[ Значительный массив генетической информации, регулирующей жизнедеятельность человека, «заёмный», то есть принадлежит микроорганизмам, и в теории может быть «подправлен» — головокружительная перспектива. ]





[ Именно метагеномика позволяет учитывать некультивируемые бактерии, например *Atopobium vaginae*. ]

составил 1,8 Мб, что в 10 раз больше ранее исследованных последовательностей. Воссоздание этого генома по методу Сэнгера потребовало бы более 3 мес и задействования 14 машин, а технология секвенирования Next Generation позволяет затратить 1 нед и использовать только одну машину.

Во время вспышки, вызванной *E. coli* в Германии в мае—июне 2011 года и охватившей почти все регионы страны, использование для секвенирования диагностической платформы Ion Torrent Personal Genome Machine позволило почти сразу идентифицировать возбудителя (серовар O104:H4) и ликвидировать вспышку в течение 3 дней<sup>15</sup>.

Однако и секвенирование — уже не на вершине генетических методов исследования. Дело в том, что существуют определённые трудности изучения **некультивируемых** микроорганизмов, связанные с малым количеством их геномного материала.

В этих случаях применяют «топовый» из современных микробиологических исследований метод — **метагеномику**. Это раздел молекулярной генетики, изучающий генетический материал, получаемый **напрямую из образцов среды** (метагеном, а не отдельно взятых бактерий и других клеток). Традиционное секвенирование геномов полагается на культивируемые

клоны культур, в то время как метагеномика работает с набором **всех ДНК, находящихся в среде**. Основное отличие при использовании метагеномного подхода — учёт **некультивируемых** микроорганизмов наряду с культивируемыми.

Примером метагеномного анализа служит исследование микробной биомассы, проведённое в различных водных скважинах, рудниковых водах, активном иле, горячих источниках, а также в верхних слоях Саргассова моря<sup>16–19</sup>. Помимо хорошо известных бактерий и фагов исследователи обнаружили и представителей недавно установленных филумов, и совсем новые бактерии<sup>20,21</sup>. Кстати, аналогичным образом была в своё время открыта *Atopobium vaginae* — без генетических методов отличить её от вагинальных лактобактерий не получалось.

## Вагинальный биотоп: что нового?

Одной из основных целей 5-летнего проекта «Микробиом человека» было определение «карты микробного разнообразия» на нескольких участках тела здорового взрослого человека в большой когорте обследуемых (n=242)<sup>22</sup>. В перечень исследуемых локусов вошли ротовая и носовая полости, желудочно-кишечный тракт, кожа, а также влагалище у женщин. Из клинических образцов, взятых на этих участках, были проанализированы метагеномные данные, включая описание 16s рРНК (см. врез «Родственники? Покажет 16s РНК!»). Исследование подтвердило, что каждая область тела содержит доминирующий вид бактерий<sup>23–26</sup>: например, в сальных областях за ухом позади ушной складки преобладают липофильные *Propionibacterium*, в кишечнике — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, во влагалище — *Lactobacillus*.

Что касается вагинального биотопа, то и здесь было немало нового. Как известно, лактобактерии образуют молочную кислоту из гликогена для создания кислой среды влагалища **динамически** и это защищает женщину от инвазии новых и чрезмерной активности транзиторных патологических микроорганизмов. Обнаружена чёткая корреляция между уровнем рН влагалищной среды и числом лактобактерий в локальном микробиоме: чем выше кислотность, тем меньше доля вырабатывающих кислоту микроорганизмов, и, наоборот, при повышении рН число лактобактерий компенсаторно увеличивается<sup>28</sup>. Таким образом, состав вагинальной микрофлоры у женщин может **динамически** меняться в широких пределах нормы.

Учёные из университетов штата Мэриленд и штата Айдахо на протяжении 16 нед наблюдали за состоянием вагинального микробиома 32 здоровых женщин репродуктивного возраста. Наблюдения показали, что существует пять основных классов бактериальных сообществ. В четырёх из них преобладают лактобактерии (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*), ещё в одном — облигатные анаэробы. Качественный и количественный состав каждого класса может меняться в течение короткого периода или оставаться относительно стабильным на протяжении длительного времени. Иногда он зависит от менструального цикла женщины, а иногда — нет. Все происходящие в микробиоме перемены очень индивидуальны. Однако эти совокупные данные позволили сделать важнейший вывод о **динамичности** вагинального биотопа.

«...Сейчас состояние женщины оценивают по одной пробе, но на самом деле это неправильно, — считает глава проекта Жак Равель (Jacques Ravel). — Повторные исследования вагинального микробиома в течение некоторого времени позволят снизить частоту гипердиагностики и ненужное назначение антибиотиков широкого спектра действия»<sup>29</sup>.

Более ранние исследования показали, что состояние влагалищной микрофлоры зависит, в частности, от этнических характеристик. Это связано с разным уровнем кислотности во влагалищной среде: он ниже у латиноамериканок (рН 5,0) и африканок (рН 4,7) по сравнению с женщинами европейского (рН 4,2) и азиатского (рН 4,4) типов. Соответственно, латиноамериканки и чернокожие женщины хуже защищены от проникновения патогенной микрофлоры и чаще страдают бактериальным вагинозом<sup>26,28</sup> — с этой проблемой сталкивается от 25 до 30% всех женщин (самая частая причина посещения гинеколога).

«...Если нам удалось бы выявить женщин с высоким риском бактериального вагиноза, мы могли бы предложить им меры по профилактике заболевания», — объясняет соавтор исследования, доктор Ларри Форни (Larry Forney). Учёные не рассчитывают, что гинекологи немедленно пересмотрят принципы лечения своих пациенток, однако они надеются на индивидуальный подход к лечению женщин в будущем.

## Беременность: расширяем границы нормы

Первое в истории исследование кишечного микробиома во время беременности провела группа учёных из университета Корнелл (Итака, штат Нью-Йорк) под руководством Рут Лей (Ruth Ley). Выяснилось, что в период гестации, особенно в III триместре, кишечный микро-

биом женщины уподобляется таковому у пациентов с риском сахарного диабета. Эти перемены не могут быть расценены как нарушение здоровья будущей матери, но соотносятся с повышением содержания глюкозы в крови и накоплением жировой клетчатки для питания плода.

Ранее Рут Лей исследовала микробиом у пациентов с метаболическим синдромом — известным предвестником сахарного диабета, для которого также характерны повышение уровня маркеров воспаления, гипергликемия и ожирение.

Проведя секвенирование микробной ДНК из образцов кала, взятых в ранние и поздние сроки беременности, она обнаружила, что в микробных сообществах происходят фиксированные изменения. В целом степень разнообразия в кишечном микробиоме к III триместру снижается, но возрастает количество протеобактерий и актинобактерий. То же самое происходит у людей тучных или страдающих метаболическим синдромом. Коллега Рут Лей, Кьёрсти Аагаард (Kjersti Aagaard), считает, что в этом сходстве есть определённый смысл, поскольку в это время плод активно набирает массу тела, а в организме матери максимальны энергетические запасы, накопленные для успешной лактации<sup>30</sup>. Однако биологическую целесообразность и медицинские перспективы обнаруженной аналогии ещё предстоит осмыслить.

[ Число лактобактерий сильно зависит от кислотности среды: когда она высокая, популяция лактофлоры сокращается, а когда кислотность недостаточна, лактобактерии компенсаторно разрастаются. ]

## Терминология темы

**Амплификация** — процесс образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, как правило, содержащих определённые гены либо сегменты структурного гетерохроматина. Копирование необходимо для исследований.

**Метагеномика** — раздел молекулярной генетики, в котором анализируются материалы, полученные из некультивированных образцов в результате изучения генов и генома живых организмов.

**Микробиота (микрофлора)** — совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих определённую среду обитания.

**Микробиом** — совокупность всех генов микробиоты. Иногда оба термина «микробиом» и «микробиота» употребляют как синонимы.

**Пиросеквенирование** — метод секвенирования ДНК (определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК), основанный на принципе «секвенирование путём синтеза». При включении нуклеотида происходит детекция высвобождающихся пирофосфатов.

**Протеогеномика** — наука о генетически обусловленном синтезе белков.

**Секвенирование** — определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности биополимеров (ДНК и РНК).

**Суперорганизм** — организм человека в совокупности с населяющими его и тесно с ним контактирующими микроорганизмами.



Как немыслима здоровая репродуктивная система без нормальной влагалищной микрофлоры, так и полноценное лечение невозможно без детального понимания того, как устроен и функционирует микробиом человека.

Микробиология и медицина выходят на новый уровень понимания происходящего в системе «организм человека и населяющие его микроорганизмы», и от перспектив этого нового знания захватывает дух. В любом случае передний край науки в наши дни проходит очень близко к практической медицине: сегодняшние теории на наших глазах превращаются в завтрашние методы диагностики и лечения заболеваний. 

Библиографию см. на с. 94–95.

# заслуженное признание



  
ГЕДЕОН РИХТЕР

Каждый день, переступая порог большого перинатального центра, областной или районной больницы, крошечной сельской амбулатории, женской консультации или родильного дома, вряд ли врач думает о том, что его работа сродни подвигу. Да, для большинства из нас — это ежедневная ответственность, привычное дело. Но дело любимое. И в этом заключается главный смысл успеха. Акушеров-гинекологов часто критикуют и всё реже хвалят. Журнал StatusPraesens решил восполнить этот пробел.

8 сентября 2013 года в Сочи в рамках VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» состоялась церемония награждения Премией «Репродуктивное завтра России» под эгидой журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» при поддержке венгерской фармацевтической компании «Гедеон Рихтер». Премия задумана как знак признательности профессионализму, таланту и самоотверженности врачей, чей вклад в развитие отрасли невозможно оставить незамеченным. Премия стала не только долгожданной, но и вполне своевременной. В торжественной обстановке на сцену Зимнего театра поднимались лауреаты премии в нескольких номинациях.

• «Первый врач» — Горисюк Наталья Ивановна, главный неонатолог Перинатального центра (Сочи).

- «Наставник» — Хасанов Албир Алмазович, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Казанского государственного медицинского университета.
- «Роды без боли» — Холопов Александр Владимирович, анестезиолог-реаниматолог, главный врач Областного перинатального центра Томской области.
- «Добрые руки» — Гарбер Юлия Григорьевна, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Перинатального центра Красноярского края.
- «Призвание — врач» — Безнощенко Галина Борисовна, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ЦПК и ППС Омской государственной медицинской академии.
- «Мастерство» — Ткачёв Владимир Николаевич, доцент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ.
- «На страже женского здоровья» — Тухватшина Наиля Иршатовна, зав. гинекологическим отделением Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан.
- «Несущие свет» — Аккузина Ольга Петровна, заслуженный врач РФ, зам. главврача по лечебной работе, главный внештатный акушер-гинеколог МЗ Саратовской области.

В этом году все лауреаты стали обладателями памятных статуэток, изготовленных из натурального камня и бронзы.



зы специально для этого проекта скульптором из Санкт-Петербурга Светланой Мельниченко, работы которой были неоднократно представлены на художественных выставках России и Италии.

Каждый из награждённых, получая памятный приз, говорил о том, что вручённая премия — это признание заслуг не только самого номинанта, но и всего коллектива, с которым он трудится. И с этим утверждением трудно спорить.

Тем более важно понимать, что рядом с нами работают такие люди, профессионалы, искренне влюблённые в дело всей своей жизни. Искренне говорить «спасибо» настоящим докторам — почётная и приятная миссия, ставшая уже доброй традицией.



Видеоотчёт о мероприятии можно увидеть на сайте [www.praesens.ru](http://www.praesens.ru).



# вагинальная микробиота: лента новостей

Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки  
к практическим решениям

По материалам выступлений докт. мед. наук, проф. Алевтины Михайловны **Савичевой** (Санкт-Петербург), докт. мед. наук, проф. Веры Ефимовны **Балан** (Москва), докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАПО Светланы Ивановны **Роговской** (Москва)

Авторы-обозреватели: Ирина Дмитриевна **Ипастова**, канд. мед. наук (Светлана Александровна **Маклецова**) (StatusPraesens)

В XX веке с трибун микробиологических конференций стали планомерно популяризировать новую идею — опустевшую нишу обитания микрофлоры после исчезновения последней незамедлительно заселяют другие микроорганизмы. Эта концепция вскоре отразилась на клинической практике акушеров-гинекологов: стремление к стерильности влагалища как к идеалу (доктрина советской гинекологии 1960–70-х годов) ушло в прошлое, освободив место современным представлениям о невозможности существования репродуктивной системы без бактерий.

И эта новая для нас область — вагинальная микроэкология — каждый год преподносит нам сюрпризы, обновляя систему знаний и предлагая всё более эффективные клинические решения.

**П**о меткому замечанию проф. Светланы Ивановны Роговской на конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (7–9 ноября 2013 года, Москва), число медицинских публикаций о роли пробиотиков в гинекологии возросло скачкообразно — буквально в 5 раз, со 174 до 1012, лишь за период 2000–2012 годов; при этом до 1990-х

они были единичными. Это означает только одно — накопился огромный массив поистине революционных данных по микроэкологии вагинальной среды.

На указанной конференции особого внимания заслуживали доклады ведущих профессоров, трёх удивительных женщин, выступавших на секционном заседании «**Идеальный биоценоз: горизонты возможностей**», — проф. Алевтины Михайловны

Савичевой, проф. Веры Ефимовны Балан и проф. Светланы Ивановны Роговской (под модерацией проф. Виктора Евсевича Радзинского). Настоящая статья — попытка свести воедино тот гигантский объём **новых сведений**, которыми они щедро делились с аудиторией.

Итак, время новостей...

## Новости идеального биоценоза

На этапе современных исследований, посвящённых вагинальной микроэкологии, было сделано немало интересных и, главное, очень ценных открытий, о которых чрезвычайно структурированно рассказала проф. **Алевтина Михайловна Савичева** (руководитель лаборатории микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург). И первая новость, сообщённая докладчи-

**NEW** ком, состояла в смене представлений о статичности вагинальной микроэкологии. Проект «Микробиом человека»\* наглядно продемонстрировал: **микробиоценоз влагалища — это очень динамичная среда**, реагирующая на различные условия изменением видового состава микрофлоры и количества тех или иных микроорганизмов. Удивительно, насколько чувствительным может быть вагинальный нормоценоз: даже в пределах одного менструального цикла видовое соотношение населяющих влагалище лактобактерий и разнообразной условно-патогенной микрофлоры колеблется.

А вот в период менструальных кровотечений, что также совсем недавно было доказано и о чём доложила в своём выступлении проф. **Светлана Ивановна Роговская** (вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии; проф. РМАПО), происходит максимальный рост **Gardnerella vaginalis**<sup>1,2</sup>. Неспроста именно менструация может становиться пусковым фактором для развития бактериального вагиноза.

И всё же эти колебания происходят внутри границ, строго определяющих «стандарт» влагалищного нормоценоза.

\* (м. статью «Микробиом человека: наш второй геном» на с. 9.

Как сообщила проф. А.М. Савичева, во влагалище здоровой женщины до 90% всех микроорганизмов представлено всего **четырьмя видами доминирующих лактобактерий** (ранее все они **NEW** входили в состав одного вида *Lactobacillus acidophilus*, который при тщательном изучении пришлось поделить): «полезными» *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и не очень — *L. iners* (всего же в природе известны 154 вида лактобацилл).

За нормальной лактофлорой закреплено множество задач, но все они подчинены главной цели — для сохранения стабильности системы не допустить чрезмерного размножения на слизистой оболочке условно-патогенных микроорганизмов и препятствовать контаминации облигатных патогенов. Лактобактерии адгезируются к рецепторам эпителиоци-

[ В период менструальных кровотечений происходит максимальный рост *Gardnerella vaginalis*. Неспроста именно менструация может становиться пусковым фактором для развития бактериального вагиноза. ]

тов и в процессе своего метаболизма расщепляют гликоген эпителиальных клеток (основное питательное вещество для лактофлоры) с образованием продуктов метаболизма: молочной кислоты (закисляющей влагалищное содержимое), перекиси водорода с бактерицидным действием и собственно **бактериоцинов** —

**NEW** веществ с высоким антибактериальным потенциалом. Кстати, некоторые бактериоцины представляют большой интерес для медицины, в частности для гинекологии и акушерства, поскольку в силу своего противомикробного и одновременно слабого раздражающего действия могут быть использованы интравагинально в терапевтических целях. Один из них — лактодин 160, — продуцируемый влагалищными *Lactobacillus rhamnosus*, как оказалось, имеет большой потенциал в лечении бактериального вагиноза<sup>3</sup>.

Организм способен самостоятельно поддерживать влагалищный нормоценоз, однако для этого нужно соблюдение определённых условий — проф. А.М. Савичева перечислила их: пра-

вильная топография тазового дна, отсутствие запоров, диета с употреблением йогуртов, биокефилов, квашеной капусты, хорошая трофика слизистых оболочек. Для восстановления нормальной микроэкологии влагалища при нарушенном биоценозе важно заселить влагалище лактобациллами, нормализовать физиологическую кислотность влагалищной среды — и это как раз и есть известные на сегодня способы лекарственной коррекции влагалищного биоценоза.

Однако для восстановления вагинальной микроэкологии и этого недостаточно, если слизистая оболочка влагалища атрофична, рассказала проф. **Вера Ефимовна Балан** (руководитель поликлинического отделения МОНИИАГ). Эпителиальные клетки такой оболочки бедны питательным субстратом для лактофлоры — гликогеном, а значит,

и молочная кислота будет образовываться в недостаточных объёмах, что закономерно нарушит жизнедеятельность самих лактобактерий и создаст благоприятную «атмосферу» для размножения условно-патогенных микроорганизмов.

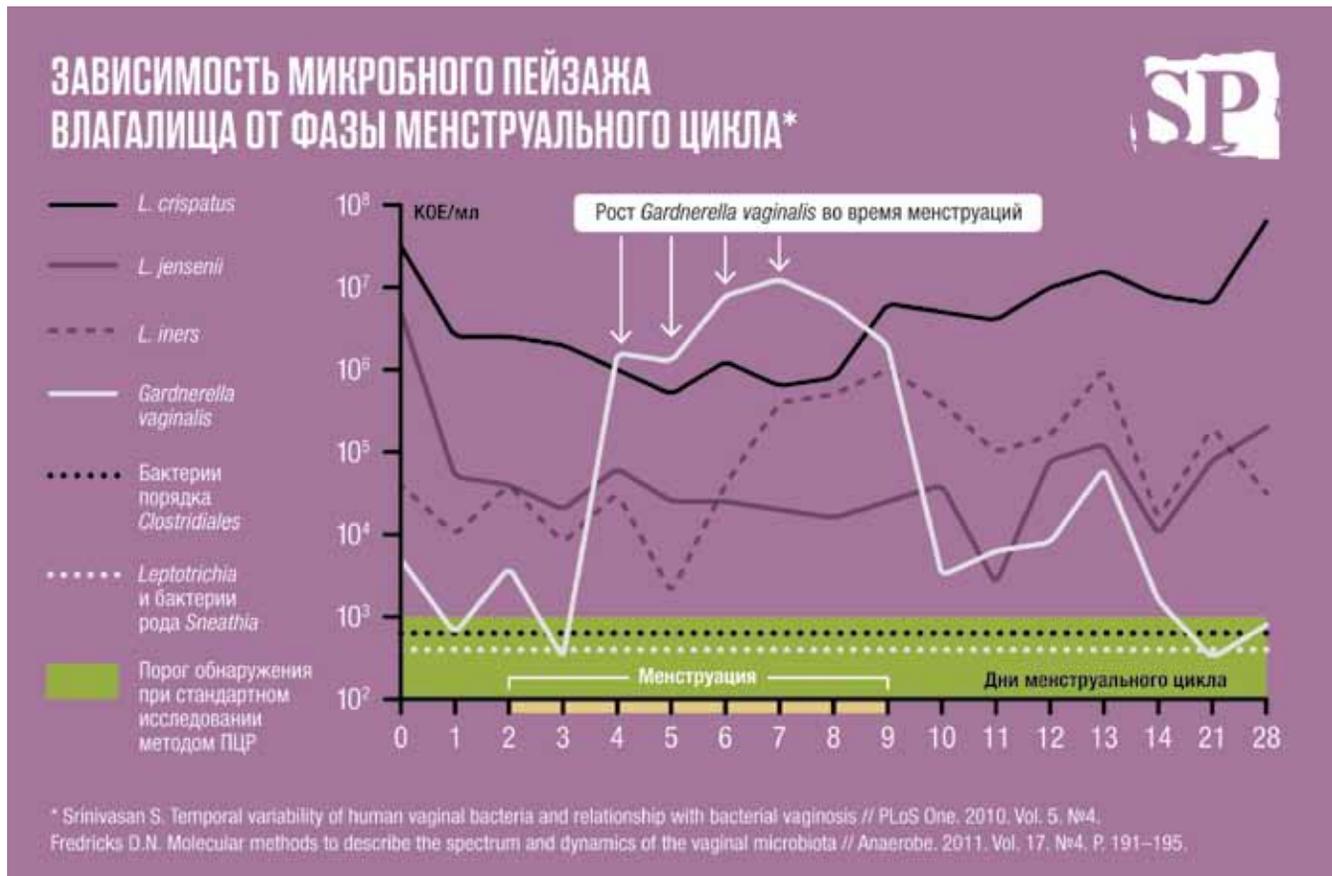
В период снижения уровня эстрогенов, особенно в менопаузе, **эстрогенный дефицит** приводит к истончению эпителиальной оболочки, поскольку рецепторы к этим половым стероидам расположены во всех структурах урогенитального тракта, в том числе во влагалище. В результате падения эстрогеновых концентраций в крови сначала нарушается кровоснабжение половых органов, затем постепенно снижается пролиферация эпителия, и в итоге нарушается микроэкология влагалища. Именно поэтому ещё одним условием поддержания и нормализации микроценоза следует считать восполнение **NEW** недостатка эстрогенов.

Любопытно, что эстрогенная поддержка способна не только возобновить пролиферацию вагинального (и уретрального) эпителия и восста-

**NEW** новить кровоснабжение урогенитального тракта, но и оказать массу других положительных влияний, например, нормализовать сократительную активность мышечных клеток влагалищной стенки (а также детрузора и уретры), улучшить иннервацию всего урогенитального тракта, повысить синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, мускариновых рецепторов, возобновить чувствительность к норадреналину, ацетилхолину, увеличить эластичность коллагена, поднять локальный иммунитет. Клиническими следствиями, помимо вольготного роста нормальной вагинальной лактофлоры, становятся нормализация функции мочевого пузыря в случае недержания и неудержания мочи, восстановление тонуса мышц промежности (важно к контексте генитальных пролапсов), а также исчезновение сухости влагалища с неизбежным улучшением сексуальной функции. И ещё одно чрезвычайно нужное следствие — после комплексного восстановления эпителия и нормальной микрофлоры влагалища женщина автоматически выбывает из группы риска по острому циститу (об этом далее).

## Новости микрoэкологии при бактериальном вагинозе

Проф. А.М. Савичева и проф. С.И. Роговская напомнили, что при этом заболевании пул лактобактерий практически полностью замещается условно-патогенной, преимущественно анаэробной микрофлорой в больших концентрациях. По последним оценкам, при бактериальном вагинозе среднее число видов микроорганизмов, доминирующих во влагалище, приближается к 13, тогда как при нормоценозе видовое разнообразие гораздо уже — всего три. Влагалищный секрет нездоровой женщины содержит в 1 мл жидкости в среднем  $10^9$ – $10^{11}$  полимикробной микрофлоры — *Gardnerella vaginalis*, бактерии родов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium* и даже порядка *Clostridiales*. В самом деле, бактерии порядка *Clostridiales* сегодня тоже **NEW** причисляют к потенциальным возбудителям бактериального вагиноза<sup>4</sup>, сообщила проф. С.И. Роговская.



[ *Gardnerella vaginalis* — основной обитатель влагалища при бактериальном вагинозе; эта бактерия занимает 90% массы биоплёнки, в остальном разделяя её с *Atorobium vaginae*. Кроме того, именно гарднереллам принадлежит главенствующая роль в развитии этого заболевания — начинается всё именно с них. ]

При нормальной микрофлоре, для сравнения, в 1 мл влагалищного отделяемого содержится  $10^7$  микроорганизмов рода *Lactobacillus*. «Нездоровый» микроценоз отличает и резкое превалирование анаэробов над аэробами: 100–1000:1, тогда как при нормоценозе анаэробов меньше в 10–100 раз.

Ответ на вопрос «Какова этиология бактериального вагиноза?» до некоторых пор оставался очень контраверсионным. В рамках конференции почти одновременно на двух заседаниях впервые прозвучали очень любопытные сведения по этому поводу — вполне вероятно, долгим обсуждениям наконец-то будет положен конец. Примечательно, что проф. А.М. Савичева и проф. С.И. Роговская, которые затронули эту тему, оперировали самыми

**NEw** свежими доказательными данными. Итак, при всём многообразии бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, **главная роль в его развитии принадлежит всё же *Gardnerella vaginalis***, резюмировала проф. С.И. Роговская, процитировав выводы авторов одного зарубежного исследования 2013 года<sup>5</sup>. К этой же мысли в ходе своего выступления подвела и проф. А.М. Савичева, рассказав, что два фило типа *Gardnerella vaginalis* из трёх продуцируют фактор патогенности **сиалидазу**. Сильная сторона этой теории в том, что она в отличие от многих других объясняет, почему гарднереллы не только могут быть главными возбудителями вагинального расстройства, но и оставаться комменсалами, проживающими во влагалище здоровых женщин.

Итак, дискуссии завершены: *Gardnerella vaginalis* — основной обитатель влагалища при бактериальном вагинозе; эта бактерия занимает 90% массы биоплёнки, в остальном разделяя её с *Atopobium vaginae*. Главные **NEw** причины широкого расселения гарднерелл, когда немало других бактерий также претендуют на эту площадь, — её свойства. Адгезия гарднерелл к эпителию очень высока, и нужно сказать, максимума этой возможности они достигают при рН 5,4. В целом же **чем щелочнее среда, тем комфортнее для условно-патогенных микроорганизмов**, довела до сведения аудитории проф. А.М. Савичева: **NEw** так, при слабом защелачивании

влагалищного секрета до рН 5,0 во влагалище начинают комфортно чувствовать себя и размножаться *Ureaplasma urealyticum*. В условиях, когда рН приближается к 5,4, на эпителии, кроме *Gardnerella vaginalis*, продуктивно адгезируются виды *Mobiluncus*. При рН от 5,7 во влагалище полноправно заселяются *Clostridium sordellii*, от 6,0 — *Mycoplasma hominis*, от 6,5 — бактерии вида *Enterobacteriaceae*, от 8,0 — *Peptostreptococcus*. Вывод напрашивается сам собой — при любых сдвигах биоценоза крайне желателен максимально быстрое закисление среды. Пусть даже для этого потребуются внешние вмешательства.

Заканчивая перечень новостных событий по этому разделу, важный и, глав-

ное, доказанный факт сообщила проф. С.И. Роговская — о **связи бактериального вагиноза и ВПЧ-ассоциированных трансформаций цервикального эпителия**. **NEw** Об этом стало известно из метаанализа 2011 года: из 6372 женщин у 32% был обнаружен бактериальный вагиноз, и риск предраковых/раковых цервикальных заболеваний у них, как оказалось, был гораздо выше, более чем в 1,5 раза\*, по сравнению с женщинами с нормоценозом влагалища (ОР 1,51; 95% ДИ 1,11–1,84)<sup>6</sup>. Соответственно, восстановление нормальной микроэкологии влагалища — это обязательное условие снижения риска персистенции ВПЧ-инфекции и неоплазии.

\* (м. статью «Опасная связь» на с. 44.



© Dudarev Mikhail/Shutterstock.com

## В недрах вулканов и... человек

Филотип — новое понятие в микробиологии, появившееся в начале 2000-х годов. Филотипы позволяют группировать, например, бактерии внутри одного вида — по своим эволюционно сформированным генетическим особенностям (и следовательно, функционалу) эти бактерии отличны друг от друга, но при этом различий недостаточно, чтобы отнести их в разные виды. Выделение филотипов особенно удобно для метагеномных исследований всей массы генетического материала в одном биологическом образце, например в вагинальной жидкости. В этом случае «оптом» выделяют не виды, а как раз филотипы, основываясь на генетических различиях выявленных **бактериальных РНК**.

Любопытно, что далеко не все филотипы вагинального микробиома изначально получались отнести к известным видам. Так была описана, в частности, *Atopobium vaginae*.

Похоже, в ближайшее время микробиологи любят открывать новые виды бактерий не только в глубинных арктических водах и жерлах потухших вулканов, но и внутри самого человека — сотни тысяч лет в живых человеческих телах шёл очень мощный эволюционный процесс.

## Новости диагностики

По-настоящему значимым событием конференции стал «**Протокол лабораторной диагностики бактериального вагиноза**», о котором рассказала проф. А.М. Савичева, принявшая в его разработке и обсуждении в кругу международных экспертов самое деятельное участие (в рамках совместного шведско-российского проекта). Итак, основные обязательные требования к диагностике бактериального вагиноза, согласно протоколу, следует свести к такому перечню.

■ Диагностику необходимо проводить непосредственно в клинике с помощью микроскопии нативного препарата.

■ Диагностические критерии.

- Полная или частичная замена лактобацилл смешанной кокковой и/или изогнутой палочковидной микрофлорой.
- Наличие «ключевых» клеток. (*Комментарий SP*: напомним, «ключевые» клетки — это клетки плоского влагалищного эпителия, покрытые множеством бактерий вследствие прямой адгезии на поверхность клеток).

■ Микроскопическое исследование фиксированных препаратов проводят после их окраски метиленовым синим или по Граму.

Не рекомендуется использовать культуральную диагностику, методы амплификации нуклеиновых кислот и метод определения антигена, так как все они имеют низкую чувствительность и специфичность.

**[ При лечении бактериального вагиноза метронидазолом или клиндамицином в течение первого года рецидивы возникают у половины пролечившихся. ]**

Под этот протокол в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) был разработан даже специальный **бланк-направление на исследование микроскопическим методом**, который сегодня используют всё больше акушеров-гинекологов. Впервые в истории лабораторной диагностики в соответствии с этим бланком стали оценивать лактофлору (наличие/отсутствие лактобацилл в мазке, их преобладание над другими микроорганизмами) и, кроме того, учитывать другие диагностически важные критерии бактериального вагиноза, например **соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия**. Проф. А.М. Савичева отметила важность именно этого параметра, а не просто количества лейкоцитов, которое привыкли оценивать в лабораториях, поскольку в зависимости от фазы менструального цикла их число может очень сильно варьировать. В норме лейкоцитарно-эпителиальное соотношение должно составлять 1:1.

■ Чтобы уточнить тяжесть бактериального вагиноза, сегодня широко применяют микроскопию, для определения же видового разнообразия микрофлоры, рост которой обычно очень сложно инициировать, например *Atopobium vaginae*, — молекулярные методы. Однако **ещё до микроскопии и тем более**

**до молекулярных методов диагностики следует проводить рН-метрию вагинального отделяемого**. Кислотность среды — один из показателей благополучия во влагалище.

Этот метод, как и всё гениальное, прост в использовании, не требует ни временных, ни материальных затрат, и тем удивительнее, что на вопрос проф. А.М. Савичевой, кто из присутствующих в своей ежедневной практике определяет кислотность влагалищного отделяемого, руки подняли, к сожалению, **лишь немногим более пяти человек**.

## Предпосылки нарушения вагинальной микрофлоры

На равновесие симбионтных микроорганизмов во влагалищном биоценозе влияет множество факторов, — к сожалению, дело не ограничивается циклическими изменениями в вагинальной среде: нормофлоре приходится противостоять очень многим дополнительным факторам. В их числе экологическое и социальное неблагополучие, воздействие радиации, неправильное питание (в том числе рафинированная и консервированная пища), химиотерапевтические препараты, гормональные средства с глюкокортикоидным эффектом, слабительные. И, конечно же, одно из самых центральных мест в этом списке занимает бесконтрольное применение антибиотиков — иногда до 18 курсов в год (!), по 2–3 курса в среднем на одну женщину.

Особенное негодование, как заметила проф. В.Е. Балан, вызывает вклад в это самих врачей, например, когда они при жалобах на частые мочеиспускания, боль и жжение в мочевого пузыре и уретре **женщине в климактерии** многократно назначают антибиотики, не принимая во внимание, что такие симптомы в менопаузе указывают на атрофию эпителия урогенитального тракта и рациональное лечение после устранения микробной контаминации должно обязательно завершаться восстановлением вагинальной микроэкологии. Только такой подход может действительно защищать от рецидивов как мочевой инфекции, так и бактериального вагиноза.

## Новости лечения бактериального вагиноза

Многие эксперты отрасли репродуктивной медицины, в числе которых и проф. А.М. Савичева, считают, что бактериальный вагиноз не всегда требует терапии, в частности при бессимптомном течении заболевания. Убедительности этой идеологии прибавляют Европейские стандарты диагностики и лечения ИППП. Согласно Стандартам, лечение при бактериальном вагинозе проводят в трёх случаях: **при жалобах и клинических проявлениях бактериального вагиноза**, у беременных с отягощённым акушерским анамнезом независимо от того, есть клинические проявления или их нет, а также при необходимости оперативного вмешательства.

Любопытно, что во многих рекомендациях и гайдлайнах по лечению бактериального вагиноза внимание уделяют только деконтаминации слизистой оболочки влагалища, а это лишь

первый этап терапии бактериального вагиноза, учитывая последние мировые тенденции. Рекомендации CDC (2010) предлагают использовать метронидазол или клиндамицин в различных формах и дозировках на протяжении **не менее 5–7 дней** и только вскользь упоминают пробиотики, отмечая их перспективность, но недостаточный опыт использования ввиду большого разнообразия этих средств и отсутствия общей методологии сравнения. В Европейских рекомендациях (2006) отмечают клиндамицин, в отечественных — кроме антибиотиков советуют использовать и антисептики.

Однако первого этапа терапии однозначно недостаточно для полного выздоровления; в этом убеждают факты — при лечении больных бактериальным вагинозом по рекомендованной CDC схеме у половины пролечившихся рецидивы заболевания возникают в течение первого года<sup>7</sup>. Как справедливо заметила проф. С.И. Роговская, причиной этого могут быть недостаточное подавление условно-патогенных бактерий и невнимание к нормализации влагалищной микрофлоры. Второй этап терапии бактериального вагиноза в виде восстановления вагинальной микроэкологии однозначно необходим, на чём также сделали акцент в своих выступлениях проф. А.М. Савичева и проф. В.Е. Балан, проявив редкостное единодушие.

Очевидно, что пробиотики в лечении бактериального вагиноза уже в ближайшее время всё-таки займут своё место в международных рекомендациях, а пока остаётся наблюдать за постоянно растущим числом исследований свойств некоторых бактерий, которые могли бы выступить в роли «Айболитов» вагинальной микроэкологии. В качестве действующего начала двух новых средств для коррекции биоценоза влагалища, недавно появившихся на российском рынке, выступает штамм *Lactobacillus casei rhamnosus*. В числе положительных качеств этих бактерий проф. А.М. Савичева на первое место поставила их **высокую адгезивную способность**. Она также напомнила аудитории мнение проф. Гилберта Дондерса (Gilbert Donders), ведущего мирового эксперта по проблеме бактериального вагиноза, о том, что восстановление лактофлоры

## Gardnerella vaginalis — ВИНОВНЫ!

В самом деле, дискуссионный вопрос относительно этиологии бактериального вагиноза с некоторых пор перестал быть спорным. Вывод, сделанный автором зарубежного исследования 2013 года Джеком Собелем (Jack D. Sobel)<sup>5</sup>, о *Gardnerella vaginalis* как об инициаторе бактериального вагиноза был построен на двух научных открытиях 2010 года, отчёты о которых были опубликованы в журнале *Microbiology*<sup>8,9</sup>. Первое из них касалось изучения трёх факторов вирулентности у всех бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом<sup>8</sup>. Вот эти факторы.

- Мощность адгезии на эпителиальных клетках.
- Способность образовывать биоплёнки.
- Цитотоксичность (в первую очередь за счёт уже упоминавшегося фермента сиалидазы).

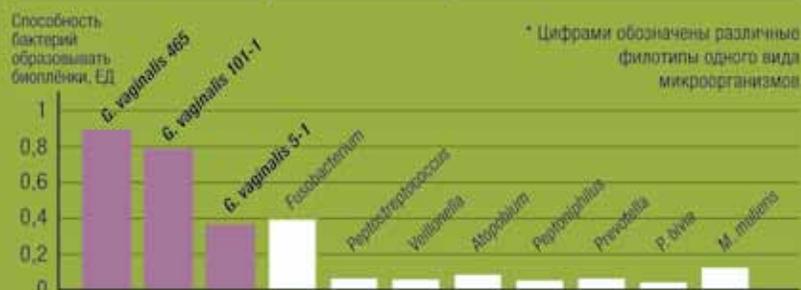
Максимальную способность к заражению из всех микроорганизмов проявила *Gardnerella vaginalis*. Из заключения авторов: «...из всех анаэробов только *Gardnerella vaginalis* продемонстрировала все три типа вирулентности, что позволило заключить, что она — наиболее вирулентна среди других анаэробов, а множество из них могут быть относительно авирулентными оппортунистами, которые колонизируют влагалище после того, как *Gardnerella vaginalis* инициирует инфекцию...»

В другом исследовании того же года сравнивали вирулентность двух флотипов *Gardnerella vaginalis*, полученных из влагалища здоровой и больной бактериальным вагинозом женщин<sup>9</sup>. Оказалось, что комменсалы проявляют более слабые адгезию к эпителиоцитам и способность к образованию биоплёнки, тогда как в условиях нарушенной бактериальной микрофлоры флотип *Gardnerella vaginalis* проявляет гораздо более агрессивные свойства, а за счёт образования биоплёнки ещё и показывает повышенную цитотоксичность.

### ВИРУЛЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ<sup>8</sup>



Микроорганизм*	Цитотоксичность, ЕД	Мощность адгезии на эпителиальных клетках
<i>G. vaginalis</i> 5-1	5	+++
<i>G. vaginalis</i> 101-1	5	+++
<i>G. vaginalis</i> 465	5	+++
<i>A. vaginae</i>	0	++
<i>M. mulieris</i>	0	±
<i>P. bivia</i>	0	±
<i>Vaillonella</i>	0	—
<i>Peptostreptococcus</i>	0	—
<i>Peptoniphilus</i>	0	+++
<i>F. nucleatum</i>	0	+



можно проводить экзогенными лактобактериями (в т.ч. *Lactobacillus casei rhamnosus*), так как они способствуют дальнейшему росту уже собственной лактобактериальной микрофлоры.

Это свойство позволяет подавлять патогенную микрофлору, в частности, даже рост таких высокоадгезивных бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*<sup>10</sup>. Это качество *Lactobacillus casei rhamnosus* было обнаружено ещё несколько лет назад, и уже тогда была высказана идея, что бактерии имеют терапевтические перспективы. В общем, в предположениях тогда не ошиблись, поскольку этот штамм благодаря множеству других полезных качеств сегодня стали использовать для второго этапа в лечении бактериального вагиноза.

Штаммы *L. casei rhamnosus* прекрасно колонизируют влагалище<sup>10</sup> и этим способствуют закислению среды уже на первые сутки после их интравагинального введения — такие результаты в исследовании *in vitro* получили в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, рассказала проф. А.М. Савичева. В мас-

макролидам (эритромицину, азитромицину) и линкозамидам, в частности к клиндамицину. Результаты удивили: **к этим средствам штамм проявил резистентность**, но оказался чувствительным к пенициллинам (пенициллину, ампициллину, амоксицилаву, карбенициллину), хлорамфениколам, аминогликозидам (гентамицину, нетилмицину), фторхинолонам (офлоксацину, цiproфлоксацину, левофлоксацину). Полученные данные очень перспективны, как в заключение заметил модератор секции проф. **Виктор Всеевич Радзинский**, поскольку позволяют восстанавливать микроценоз влагалища во время антибиотикотерапии, а при лечении бактериального вагиноза — совмещать антибиотик и средство, корригирующее вагинальный биоценоз, что благоприятно отразится на длительности и стоимости терапии.

Обязательность второго этапа лечения для полного восстановления микроценоза влагалища была в очередной раз подтверждена в исследовании, которое проводили в Вене на протяжении года с участием 190 больных бактериальным

## [ Восстановление нормальной микроэкологии влагалища — это ещё и обязательное условие снижения риска персистенции ВПЧ-инфекции и неоплазии. ]

штабной колонизации лактобактериями помогают дополнительные компоненты препарата («Лактожиналь»): **питательный субстрат** для роста собственной лактофлоры (пребиотик) и продукты её жизнедеятельности. Кстати, во Франции (стране-производителе) за такую особенность состава средство стали называть трибиотиком. Идея соединить эти три компонента оказалась довольно удачной, о чём свидетельствуют результаты зарубежных и отечественных исследований — «Лактожиналь» быстро нормализует рН влагалищной среды до естественных значений.

Очень любопытны результаты исследования, проведённого под руководством проф. А.М. Савичевой и посвящённого изучению чувствительности *Lactobacillus casei rhamnosus* к антибиотикам — к цефалоспорином I и II поколений (цефазолину, цефтазидиму, цефотаксиму),

вагинозом<sup>11</sup>. Их рандомизировали в две группы: женщины контрольной группы были пролечены только антибиотиками на протяжении 7 дней, экспериментальной группы — кроме антибиотиков получали также интравагинально капсулы, содержащие *Lactobacillus casei rhamnosus*. В качестве критериев оценки результатов использовали шкалу Нугента. Через 4 нед после лечения оказалось, что состояние женщин, получавших двухэтапную терапию, улучшилось на 7 баллов, тогда как у тех, кто лечился традиционно одними антибиотиками, — только на 4 ( $p < 0,001$ ).

И в заключение ещё одна позитивная новость от проф. С.И. Роговской. В зарубежных исследованиях *in vitro* было установлено, что штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* ингибирует рост *Candida albicans*, что даёт все основания полагать, что «Лактожиналь» не вызывает кандидоза<sup>10</sup>.

## Новости атрофического вагинита

Известно, что у 60% женщин в перименопаузальном периоде микроэкология влагалища нарушена, причём дисбаланс может проявляться множеством различных симптомов — от сухости и жжения, выделений, кровоточивости слизистой оболочки, диспареунии и даже опущения стенок влагалища вплоть до уретральных симптомов, например до расстройств мочеиспускания. Весь этот симптомокомплекс свидетельствует об урогенитальной атрофии — прямом следствии гормональных перестроек в женском организме после 40 лет. Именно на этой теме был сконцентрирован доклад проф. В.Е. Балан.

В коррекции урогенитальной атрофии (и свойственного ей микробного дисбаланса) уже давно и эффективно используют эстрогенсодержащие средства, правда за одним «но» — на восстановление влагалищной микрофлоры с помощью традиционной эстрогеновой терапии уходит без малого 3 мес. За это время заявить о себе успевают «вагинит» или «цистит», и не один раз. Как уже упоминалось, врачи в этих случаях **ошибочно** назначают антибиотики, чем сводят на нет достигнутые результаты гормональной терапии — робкие попытки вагинальной лактофлоры занять свою экологическую нишу оказываются под ударом «ковровой бомбардировки» антибиотиками. И хотя опыт лечения урогенитальной атрофии введением экзогенных эстрогенов действительно значителен, да и доказательная база эффективности накоплена немалая, «ложка дёгтя» побуждает к поискам более оптимального решения проблемы, что, кстати, и было сделано.

В новом средстве для лечения урогенитальной атрофии и одновременной коррекции биоценоза («Триожиналь») эстрогеновый компонент остался, только выбор был сделан в пользу **интравагинальной формы эстриола**. Именно этот метаболит при местном действии **наиболее эффективен** в терапии атрофического вагинита<sup>12</sup> — к такому выводу пришли специалисты Кокрейновского сотрудничества при анализе 15 рандомизированных плаце-

# ЛАКТОЖИНАЛЬ

Вагинальные капсулы

ДЕЙСТВУЕТ СРАЗУ!



Три компонента в 1 капсуле:

-  Уникальный штамм LCR 35  
(*Lactobacillus casei rhamnosus*)
-  Пребиотик
-  Продукты жизнедеятельности  
лактобактерий

**Для быстрого и стойкого  
восстановления нормальной  
микрофлоры влагалища**

 **BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

Россия, 123557, г. Москва,  
Средний Тишинский пер., д. 28.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68



[ Назначение «по кругу» антибиотиков женщинам с атрофическим вагинитом в климактерии — очень частая ошибка. Гораздо правильнее возместить дефицит эстрогенов и восстановить нормофлору — это и будет эффективным лечением. ]

бо-контролируемых исследований эффективности системной терапии эстрогенами и 19 исследований действенности локальных эстрогенов. Кроме того, выводы подтвердились и в 2010 году, когда Обществом эндокринологов (The Endocrine Society) была закончена огромная работа, заключающаяся в систематическом обзоре опубликованной литературы по гормональной терапии в постменопаузе<sup>13</sup>. Вот некоторые из выводов, касающиеся лечения рецидивирующей инфекции мочеполового тракта и урогенитальной атрофии.

- Локальные эстрогены купируют симптомы рецидивирующих мочевых инфекций у женщин в постменопаузе (уровень доказательности А).
- Локальные эстрогены в лечении проявлений урогенитальной атрофии — гиперактивного мочевого пузыря, синдрома недержания мочи, рецидивирующей инфекции мочеполового тракта — более эффективны, чем системные.
- Действенность локальных эстрогенов (ОР 1,65; 95% ДИ 0,13–0,50) в купировании симптомов рецидивирующих инфекций мочеполового тракта выше, чем у плацебо и системных средств (ОР 1,08; 95% ДИ 0,88–1,33).

«Изюминку» препарату придают два других компонента — прогестерон и уже упомянутые *L. casei rhamnosus*, которые вкупе с эстриолом **быстро** восстанавливают эпителий, что позволяет избежать нежелательных симптомов, а значит, и ненужного лечения антибиотиками. К тому же комплексное восстановление влагалищного эпителия и нормальной микроэкологии способствует достижению результата при меньших дозах эстрогенового компонента — всего 0,2 мг. Сочетание

эстриола и лактобактерий позволяет избежать жжения, типичного при лечении атрофического вагинита эстрогенными препаратами, а у врача появляется возможность варьировать дозировку поддерживающей терапии (увеличением или уменьшением числа капсул) в зависимости от выраженности патологических изменений. Проф. В.Е. Балан подчеркнула, что для сохранения комфорта и качества жизни пациентки поддерживающая терапия должна быть продолжительной.



Проф. В.Е. Радзинский как модератор секции не упустил возможности расспросить аудиторию (более 250 человек), есть ли у кого-либо из присутствующих практикующих врачей опыт использования двух новинок. Выяснилось, что помимо докладчиков таким опытом уже располагали доктора из Перми, Санкт-Петербурга, Омска и Краснодара. Первые отзывы о клинической эффективности на местах оказались вполне положительными.

Модератор секции резюмировал: как бы хорошо ни закисляли влагалищную среду эти средства и какими бы высокоадгезивными ни были лактобактерии, без соблюдения ключевых условий идеального биоценоза, таких, например, как правильная топография половых органов, лечение будет только временным. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

## Н О В О С Т И

Новая инструкция  
к применению

**И**нформационное агентство CNN в ноябре 2013 года опубликовало новость о том, что средство экстренной контрацепции на основе левоноргестрела NorLevo не оказывает должного эффекта у женщин с массой тела, превышающей 75 кг. Производитель препарата, французская фармацевтическая компания HRA Pharma, выявила эту корреляцию случайно в ходе исследования, посвящённого сравнению действенности вышеуказанного средства с улипристала ацетатом<sup>1</sup>.

Результаты клинических испытаний позволяют утверждать, что у женщин с ИМТ свыше 25 кг/м<sup>2</sup> эффективность препарата снижена в 2 раза по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, а при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> — почти в 4,5 раза<sup>2</sup>.

«Наш этический долг — проинформировать органы здравоохранения европейских стран об этой находке», — прокомментировала генеральный директор фирмы, Эрин Гайне, отметив, что причины феномена эксперты пока объяснить не могут.

Она сообщила, что Европейское агентство по проверке качества лекарственных препаратов (EMA) уже одобрило уточнение, которое HRA Pharma планирует внести в инструкцию к NorLevo: «не рекомендовано к применению при массе тела выше 75 кг».

В препарате содержится 0,75 мг левоноргестрела, искусственного аналога женского полового гормона прогестерона. Идентичное вещество входит в состав контрацептивов, выпускаемых другими производителями, а потому при использовании этих средств следует ожидать подобного эффекта.

Кстати, простое повышение дозы противозачаточной проблемы не устранил. К сча-

стью, на сегодняшний день существует огромный спектр альтернативных вариантов контрацепции. Непревзойдённым же лидером среди противозачаточных средств по-прежнему остаются мозги.

Бисфенол А: погавать  
охлаждённым

**Н**есколько лет во всём мире идут дебаты, в центре которых оказалось вещество, именуемое бисфенолом А (ВРА). Впервые оно было синтезировано в 1891 году русским химиком А. Дианиным методом конденсации фенола с ацетоном в присутствии различных катализаторов. Поликарбонатный пластик и эпоксидные смолы, сырьём для изготовления которых служит именно ВРА, используют в промышленном производстве многих товаров общего потребления, таких как **пластиковые бутылки, контейнеры для продуктов**.

В 2010 году FDA официально признала вред бисфенола А для здоровья человека. Сходный по структуре с женским половым гормоном эстрогеном, ВРА влияет на репродуктивную систему, ускоряя половое созревание девочек (у мальчиков, напротив, наблюдают обратный эффект), а также способствует развитию гормонозависимых онкологических заболеваний.

Учёные объясняют это активацией рецепторов к прогестерону и эстрогену под влиянием малых доз бисфенола А, которые представляют собой белковые молекулы, расположенные в злокачественных опухолях. Эстрогены соединяются с ними и вызывают усиленную пролиферацию клеток<sup>3</sup>.

На исход беременности бисфенол также оказывает отрицательное влияние. В исследовании, проведённом в Китае в 2012 году, у женщин с угрожающим невынашиванием выявили до-

стоверно более высокие концентрации этого вещества в крови, нежели у тех, чья гестация протекала благополучно<sup>4</sup>. Чем выше уровень ВРА в организме, тем большему абортному риску подвержена беременная, в частности, риск выкидыша может увеличиваться до 80%, рассказала Линда Гёдз (Linda C. Giudice), президент Американского общества репродуктивной медицины в октябре 2013 года, представляя результаты недавно завершённого исследования на ежегодной конференции в Бостоне<sup>5</sup>.

17 октября 2008 года Канада стала первой страной, которая открыто признала токсичность бисфенола, внося его в список опасных веществ. Несколько штатов США и отдельные государства ЕС также отказались от его использования в производстве.

«...Сегодня мы живём в мире, где лимонад делают из искусственных добавок, а полировку для мебели из настоящих лимонов» (Ньюман Альфред). Эта цитата ёмко характеризует парадокс нашего времени. Абсурдно и то, что, потребляя химию с едой, мы всегда можем рассчитывать на большой ассортимент химических же веществ, которые устранят неприятные последствия. Однако лучшее лечение — это профилактика. Так, негативное влияние упомянутого бисфенола А можно предотвратить, отдавая предпочтение товарам со специальной отметкой «ВРА-Free». При нагревании пищевого пластика пары бисфенола попадают в продукты, а из них — в организм, поэтому следует ограничить использование такой посуды (в том числе бутылок для воды). Тем более что в России действуют свои нормы относительно ВРА, в соответствии с которыми это соединение относится к классу умеренно опасных веществ, и, как следствие, запрета на него нет. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

# Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Мокринская Е.А., Ломян И.О., Артемьева Ж.Г. Итоги работы кризисного центра Челябинска с женщинами, решившими прервать беременность // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 29–31.



next  
ПРО  
СВЕТ

# можем!

Итоги работы кризисного центра Челябинска с женщинами,  
решившими прервать беременность



**Авторы:** Елена Абрамовна Мокринская, канд. мед. наук, зав. женской консультацией ГКБ №1 Челябинска; Ирина Овсеповна Локаян, акушер-гинеколог Кризисного центра на базе ГКБ №1 Челябинска; Жанна Галимжановна Артемьева, канд. пед. наук, руководитель того же центра (Челябинск)

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

Можно ли «отговорить» женщину от прерывания беременности? Пока эксперты дискутируют по этому очень непростому вопросу (отстаивая часто противоположные точки зрения\*), во многих женских кризисных центрах страны развернулась большая практическая работа. И результаты, пусть и скромные, но всё-таки далёкие от формулировки «капли в море», есть. Например, в Челябинске, где при Городской клинической больнице №1 кризисный центр функционирует уже 2 года.

Сегодня такое понятие, как «кризисный центр», уже стало привычным. Во всём мире их организывают по разным поводам — от чрезвычайных климатических и техногенных ситуаций (наводнения, урагана, падения самолёта) до вполне бытовых, но, увы, крайне распространённых, например для жертв насилия, в том числе в семье. В России, вынужденной реагировать на демографические сложности, за последнее десятилетие одним из наиболее востребованных поводов для открытия **постоянно работающих** кризисных центров стала ситуация, когда женщина решилась на аборт. Именно на примере этой проблемы мы видим конкретную (куда уж конкретнее?) иллюстрацию перехода от частного к общему: от персонального кризиса конкретной женщины к демографическому кризису страны в целом.

## Беременность как кризис?

Главный вопрос — можно ли считать «кризисной ситуацией» незапланированную беременность? В психологии состояние «кризиса» определяют как обстоятельства, требующие от человека серьёзного пересмотра собственных представлений о себе и окружающем мире за относительно короткий промежуток времени. И с этих позиций, безусловно, известие о беременности ставит женщину перед необходимостью быстро, в короткие сроки принять решение — сохранять или прерывать гестацию. Принять решение с учётом всех морально-этических аспектов проблемы, безусловного инстинкта материнства и огромного числа внешних обстоя-

\* Дикке Г.Б. Аборт: от агитации к зрелым размышлениям // StatusPraesens. 2012. №2 [8]. С. 60–66.

тельств. Жёсткая необходимость выбора, способного «поломать» привычный уклад жизни, планы на будущее, ввергнуть в финансовую нестабильность или даже отбросить за черту бедности, — всё это почти каждая женщина воспринимает как большой стресс. Особенно при первой беременности в жизни женщины. Но не только.

В администрации Челябинской области было принято весьма обоснованное решение считать попавшими в трудную жизненную ситуацию (сиречь в кризисную) всех первобеременных, высказавших желание прервать гестацию, а врачам женских консультаций рекомендовано направлять в центр всех женщин,

[ Специалисты Челябинского кризисного центра смогли отговорить от решения сделать аборт 14% женщин. В пересчёте на всю страну это могло бы дать около 80–125 тыс. рождённых детей. ]

планирующих аборт. В кризисный центр могут обратиться женщины старше 18 лет, с направлением из лечебно-профилактических учреждений Челябинска или самостоятельно. Они и обращаются: малообеспеченные женщины, безработные, не имеющие постоянного места жительства, оказавшиеся без паспорта, страхового полиса, гражданства РФ; одинокие, инвалиды и женщины, подвергшиеся жестокому обращению и насилию. И если основная задача акушерско-гинекологической службы в репродуктивном плане состоит в профилактике незапланированной беременности, сохранении репродуктивного здоровья женщин и ведении беременности и родов, то специалисты кризисного центра уделяют много внимания психологической помощи с одной главной целью — **продолгование беременности**.

## Почему женщины делают это?

Решение любой проблемы, в том числе аборта, следует начинать с поиска и анализа её причин. Какие аргументы выдвигают женщины против рождения

ребёнка? Сформулировать **устранимые** причины и избавиться от них — наиболее логичный способ сдвинуть чашу весов в пользу сохранения беременности. Остаётся только понять, какие причины можно устранить, а какие нет.

Социальные опросы<sup>1</sup> как один из общепринятых методов сбора данных показывают, что примерно 35% респонденток в качестве аргументов для прерывания нежелательной беременности указывают наличие других жизненных планов, когда беременность и роды препятствуют дальнейшему **образованию или карьерному росту**. Ещё один лидер рейтинга — **неудовлетворительные жилищные условия и нестабильное финансовое**

**положение**: они составляют пятую часть (21%) всех причин. 16% беременных указывают на неблагоприятные семейные отношения, а около 12% женщин не готовы вынашивать беременность, помня о психотравмирующих ситуациях в прошлом (например, самопроизвольный выкидыш или смерть новорождённого, тяжёлые роды, умственная или физическая неполноценность первого ребёнка). 7% в качестве обоснования своего решения называют давление со стороны близких.

Этим же вопросом о причинах принятого решения задался и кризисный центр Челябинска. Были опрошены 200 женщин старше 18 лет, направленных из женских консультаций города. И вот какая получилась картина. Ведущими факторами (75%) стали, как и ожидалось, психологические и социальные. В первую очередь это неудовлетворительные жилищные условия, желание продолжить образование (некоторые женщины имели за плечами лишь среднюю школу), недостаточная материальная обеспеченность. 28% из этих беременных в качестве дополнительного обоснования принятого решения о прерывании гестации указали собственные вредные привычки, продемонстрировав при этом понимание того, что алкоголь,

никотин и наркотики влияют на здоровье плода. Неполную семью, незарегистрированный брак, количество детей в семье два и более, возраст детей до 3 лет, неблагоприятный психологический климат в семье (конфликты, деспотизм супруга), дисгармонию в браке в качестве основных или дополнительных причин назвали 11% опрошенных.

Вторая группа причин была представлена более конкретными ситуациями — заболеваниями, причём как гинекологическими, так и экстрагенитальными (12%; важно, что заболевания не подпадали под определение «медицинские показания для прерывания беременности», иначе женщина не была бы направлена в кризисный центр). Сюда же вошли осложнения в предыдущих родах: кровотечения, операции, гестозы, родовые травмы и страх перед будущими родами, связанный с возможными осложнениями и болью. Важно, что после 35 лет чаще можно было услышать мнение женщины, что она уже вышла из детородного возраста (что с современных позиций не соответствует истине) или ей нужно воспитывать рождённых ранее детей.

На третьем месте оказался мужской фактор (10%), т.е. прерывание беременности зависело от решения мужчины. К сожалению, 20 женщин из числа опрошенных не смогли самостоятельно без участия мужчины решить вопрос о вынашивании беременности.

## Две точки воздействия

Таким образом, более 40% опрошенных приняли решение прервать беременность, опираясь лишь на причины **психологического характера**. И это самый важный вывод, который логически вытекает из результатов опроса, поскольку даёт перспективы для успешной работы — психологические обоснования вполне возможно преодолеть. Тем более что сами женщины, отвечая на поставленные вопросы, действительно ищут обоснования и оправдания, в том числе для самих себя, — отсюда множественность причин и нередкая агрессивность в беседах со специалистами.

Ещё одна хорошая «зацепка» для работы специалистов кризисного центра, выявленная по итогам опроса, —

**недостаточная информированность** женщин, множество противоречивых мифов и заблуждений как о нормальной беременности и возможностях её в различных ситуациях, так и об аборте. Это как раз та категория пациенток, с которыми специалисты кризисного центра могут и должны работать, где можно достичь результата — отмены принятого ранее решения в пользу вынашивания.

## Результат в цифрах

За 2 года работы челябинского центра за помощью в проблеме прерывания нежелательной беременности обратились 725 женщин. В 2012 году от аборта отказались 48 пациенток, в период до ноября 2013-го — 53, что составило в целом 14%. Результата удалось добиться у каждой седьмой беременной.

Каждую пациентку консультирует в первую очередь **психолог**. В случае отказа от аборта он позволяет женщине без морального дискомфорта доносить беременность и подготовиться к родам. В задачи **врача-гинеколога** входит осмотр, наблюдение беременных; не изменившим решение об аборте пациенткам он даёт рекомендации по контрацепции, при необходимости занимается лечением гинекологических заболеваний. В зависимости от ситуации ведение беременности у решивших продолжить гестацию возможно и в условиях других медицинских учреждений города и области. **Социальный работник** содействует в оформлении документов по получению выплаты пособий при рождении ребёнка, информирует органы социальной защиты населения обо всех выявленных беременных, находящихся в социально опасном положении, для оказания им материальной помощи. Тех, кто оказался без страхового полиса, документов, прописки, специалисты кризисного центра также наблюдают; этих пациенток бесплатно обеспечивают необходимыми лекарственными препаратами. Работа **юриста-консультанта** заключается в разъяснении женщинам, намеренным прервать беременность, их льгот, предоставляемых государством в связи с рождением ребёнка, трудовых прав беременных.

## Сохранить репродуктивный потенциал

Если всё-таки при нежеланной беременности женщину переубедить в решении об аборте не удаётся, специалисты кризисного центра консультируют пациентку по будущей желанной беременности и сохранению её репродуктивных возможностей.

Во-первых, в центре ей предлагают бесплатную процедуру медикаментозного аборта. К сожалению, Челябинск пока не догнал по показателям внедрения медикаментозного аборта Кемеровскую область, однако, хотя в областной программе ОМС оплата медикаментозных абортов не предусмотрена, их доля в структуре всех абортов в Челябинске увеличилась с 4% в 2011 году до 6,5% в 2012-м и до 10,9% за 8 мес 2013 года<sup>2</sup>.

Во-вторых, женщине будут предложены медикаменты, необходимые для профилактики нежеланной беременности: гормональные контрацептивы, внутриматочные системы, пре-



© Monkey Business Images / фотобанк Лори

параты для экстренной контрацепции (приобретены на средства, выделенные Министерством здравоохранения Челябинской области).



Крайне важно, чтобы с беременными работали специалисты, в чью задачу входят не морализация и осуждение, а реальный анализ трудной жизненной ситуации, чёткая и научно обоснованная аргументация, нацеленная на преодоление псевдонаучных знаний, «обогащающих» мир пациентки.

Безусловно, на первый взгляд кажется, что 101 сохранённая беременность на фоне 935 тыс. абортов в России (данные 2012 года) выглядит каплей в море. Но ведь речь идёт о деятельности лишь **одного** кризисного центра при **одной** российской больнице. А если взять хотя бы 10–15 больниц в каждом из 83 регионов страны, то, по самым приблизительным подсчётам, можно дополнительно получить 83–125 тыс. рождённых детей, сохранив при этом ещё и здоровье женщин, **реально** убедить их отказаться от аборта. Главный вывод, который SP делает с большим воодушевлением, состоит в **доказанной возможности «отговорить» от прерывания беременности 14% женщин.**

Это примерно треть **всего** прироста российского населения, зарегистрированного по итогам 2012 года. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.



# Contra- version

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е. Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии / Интервью вела О. Катаева // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 33–36 • Крышопина О.С., Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю. Сочетанное вирусносительство и элиминация ВПЧ // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 38–42 • Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 44–48.

# репродуктивная инфектология XXI века

Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии

Интервью с закл. деятелем науки РФ,  
проф. В.Е. Рагзинским

Беседавала: Ольга Катаева, StatusPraesens

Ещё не все успели осознать, что уже год с небольшим\* мы живём в условиях совершенно новой идеологии, принципиально отличающейся от прежнего линейного примитивизма «нашёл врага — убей его». Такая идеологическая линейность главенствовала и в подходах по отношению к микроорганизмам, способным вызывать (или не вызывать) воспалительные заболевания в урогенитальном тракте.

В противовес всё большее значение приобретает терапевтическая прерогатива воссоздания биотопа, свойственного организму человека, как главенствующая цель лечения. Если в 2011 году эксперты ВОЗ говорили о 1300 облигатных для человека микроорганизмах, то через год эта цифра возросла в несколько раз — до 10 000. И что совершенно потрясает: объём генетического материала микробиома человека в 360 раз превышает собственную производительность человеческого организма.

О значении новых трендов и ближайших угрозах в репродуктивной инфектологии SP подробно спросил своего главного редактора.

**SP** Уважаемый Виктор Евсеевич, скажите, как бы вы ответили на вопрос, возникший в связи с этими обстоятельствами: микроорганизмы живут в нас или мы выступаем термостатами для их существования, перенося их с места на место и предоставляя им «кров и пищу»?

**Виктор Рагзинский (В.Р.):** Скорее всего верны оба мнения. Тут что важно? Что мы не можем друг без друга, мы — единое целое. Завершившийся 5-летний проект «Микробиом человека» как раз эту мысль выдвинул на первый план: микроорганизмов в нашем теле колоссально много — как в количественном отношении, так и в генетическом. Основной целью проекта стала невозможная ранее ревизия видового и количественного состава всей микробиоты здорового человеческого организма. Самый важный для нас, акушеров-гинекологов (впрочем, как и для всех остальных специалистов), вывод — отношение

к микроорганизмам, населяющим человеческий организм, нужно пересматривать. Без генетического материала, который микробиота «предоставляет нам в аренду», невозможно существование человеческой популяции как таковой.

**SP** Каковы главные, с вашей точки зрения, результаты исследования? Что они значат для врачей-практиков?

**В.Р.:** Судите сами, вот всего несколько доказанных фактов: в теле одного человека живёт 100 триллионов бактерий, а на одну клетку человека приходится 10 бактерий. Бактериальных генов в нас в 360 раз больше, чем собственных. Удивляет и общая бактериальная масса — около 3 кг. Далекое не в последнюю очередь эти цифры соотносятся с репродуктивной системой: изничто-

жим все 10 тыс. микроорганизмов — и пациентка останется фактически без защиты от внешних воздействий. Поскольку женщина живёт в нестерильном мире, опустевшая «питательная ниша» мгновенно заселится чем попало — и уж точно не теми бактериями, которым положено проживать в здоровом влагалище. Вот и получается, что прежняя идеология достижения «стерильности» нижних половых путей, которая доминировала раньше, в наши дни мало того что не актуальна — она вредна.

К сожалению, многие наши коллеги до сих пор пребывают в уверенности, что с микрофлорой влагалища необходимо бороться любыми способами, хотя с позиций сегодняшних гораздо правильнее о вагинальной микрофлоре заботиться. Пожалуй, пора вводить понятие «патологической» и «здоровой» вагинальной ми-

\* В августе 2012 года появились сразу 15 публикаций по итогам масштабного проекта «Микробиом человека», см. статью «Микробиом человека: наш второй геном» на с. 9.



кробиоты, ведь в конечном итоге любая вагинальная инфекция должна восприниматься врачом именно с этих позиций: в качестве главной лечебной цели он должен добиться трансформации патологической вагинальной микробиоты в здоровую. Это и будет лечением. Кстати, как раз поэтому назначение дезинфектантов, извращающих кислотность влагалищного содержимого и делающих её щелочной, следует признать совершенно нефизиологичным.

**SP** А какие проблемы репродуктивной инфектологии в целом вы считаете ключевыми?

**В.Р.:** Их действительно немало — около 70% всей работы акушера-гинеколога так или иначе связано с инфекциями. К числу наиболее острых следует причислить те, которые напрямую связаны с материнской заболеваемостью и смертностью. Во-первых, это формирование патологических биоценозов вследствие необоснованного лечения несуществующих заболеваний (фактически — неправильной трактовки результатов лабораторных исследований). «Уреаплазмоз», «микоплазмоз» — этих болезней нет в МКБ-10. К сожалению, особенно часто их «лечение» практикуют у беременных, когда врач обязательно хочет привнести что-нибудь «очищающее», «санирующее» во влагалище, а на самом деле прои-

ходит тот самый страшный сбой в динамическом равновесии микроорганизмов. Кстати, к вопросу полипрагазии можно отнести и применение медикаментов без должной доказательной базы, особенно в отношении беременных, увлечение глюкокортикоидами с последующим неминуемым развитием иммунодепрессии. Во-вторых (и острее этой проблемы действительно не найти в репродуктивной инфектологии), это отказ от восстановления эубиоза после противомикробной и антимикотической терапии — вопрос, уже навязший на зубах. В-третьих, много организационных сложностей, например, далеко не лучшим образом сказывается на показателях инфекционной заболеваемости женщин необоснованная госпитализация в отделение патологии беременных и стационарная агрессия в достижении «стерильности» влагалища (бессмысленная «санация» при нормальном биоценозе). Бритьё лобка столь распространённое до сих пор (кстати, веских причин, помимо удобства докторов, мы пока не услышали), нарушает естественный микроклимат и удаляет большой пул необходимых бактерий. А результаты мы видим уже по статистике послеродовых инфекционных осложнений.

Поэтому нельзя ещё раз не напомнить, что «родильная горячка» унесла на планете Земля жизней больше, чем все пандемии, вместе взятые.

**SP** Вопрос материнской смертности, безусловно, один из самых обсуждаемых в профессиональном сообществе. И хотя этот показатель, слава богу, снижается, однако септические осложнения всё ещё занимают заметное место. Как вы думаете, есть ли шанс победить сепсис и свести к минимуму его присутствие в структуре причин материнской смертности?

**В.Р.:** Здесь всё непросто. Хотя в конце XX века наметилась мировая тенденция к улучшению показателей материнской смертности от «родильной горячки», однако к началу третьего тысячелетия процесс снижения замер. В мире материнская смертность, по данным 2010 года, достигла минимума в 287 тыс., что само по себе весьма неплохой показатель, поскольку до этого самый благоприятный уровень составлял 358 тыс. Но из чего складывается полученная цифра материнской смертности? 15% — послеродовый сепсис, 10% — от последствий аборта. Однако тут следует пояснить, что от самого аборта пациентки не умирают — они погибают от последствий аборта, из которых 85% приходится на септические осложнения, а 15% — на кровотечения. Простая арифметика: четверть всех материнских смертей происходит в результате инфекционных процессов. И это относится не только к беременным и родильницам. В США ежегодно умирают от сепсиса 500 тыс. человек, столько же в Европе. От 30 до 90% диагнозов «септический шок» становятся фатальными для пациентов. Применение иммунотропных средств, равно как и эффективная терапия, и иммуноглобулины (ещё 15 лет назад они казались нам спасением) проблему сепсиса не решили.

В 2012 году в структуре материнской смертности россиянок послеродовый и послеабортный сепсис составили по 5,6%. И это отражает хорошую динамику: вплоть до 2002 года сепсис лидировал в списке причин смерти, к 2006 году он переместился на 2-е место, в 2008-м — на 3-е и, наконец, занял 4-е место в 2012 году. И это в самом деле радует, этим можно гордиться.

Как можно дальше менять ситуацию? Например, повсеместно внедрять одно из наиболее прогрессивных достижений санитарной эпидемиологии — пропуск в смотровую только через процедуру **мытья рук**. Уже се-

годня ряд перинатальных центров может похвастаться установкой фотоэлементов, фиксирующих эту простую процедуру и лишь после неё открывающих дверь. Диспенсеры с жидким мылом вместо плавающего в мыльнице обмылка, одноразовые полотенца вместо обычных «вафельных» (страшный разносчик госпитальной микрофлоры), рычажные смесители вместо привычных кранов — тонкостей много, однако результат отличный. В XXI веке нам нужно учиться мыть руки — осваивать технику правильного мытья, тренировать азы самодисциплины. Кстати, это не только в России — по всему миру большая проблема. В США «втихую» поставили видеокамеру над раковиной при входе в отделение реанимации, 4 мес наблюдали: знаете, сколько врачей мыли руки? 10%! Им показали камеру — ещё через 4 мес руки стали мыть 80%, через год с небольшим — 88%. Но и оставшихся 12% достаточно для распространения внутрибольничной инфекции. А ведь именно в больницах **супербактерии** уже реальный бич!

Именно поэтому наше ближайшее будущее — это агитационные листовки о том, что чистые руки спасают жизнь, это одноразовые диспенсеры для мыла и одноразовые же полотенца. Всё ещё проблемный момент — мобильные телефоны, имеющие микробную обсеменённость в 5 раз большую, чем крышка унитаза.

**SP** Вы сами упомянули о супербактериях. Чего нам ждать? Всплеска материнской смертности?

**В.Р.:** Весьма и весьма показателен информационный бюллетень ВОЗ 2011 года, где опубликованы неутешительные для врачебного сообщества данные: ежегодно в странах Евросоюза, Норвегии и Исландии погибают от бактерий, устойчивых к антибиотикам, около 25 тыс. человек, причём большинство — от госпитальных инфекций. Супербактерии, о появлении которых говорили как о весьма далёкой перспективе, уже вошли в нашу повседневность. Самый последний пример — смерть Нельсона Манделы от внутрибольничной пневмонии. А на прошедшей конференции по инфекциям в акушерстве и гинекологии мы разбирали совершенно кошмарный случай смерти роженицы в Ростове: её последовательно спасли от тромбоземболии околоплодными водами, послеродового кровотечения (вернули ей около 15 л потерянной крови), ДВС-синдрома, а умерла она через неделю от сепсиса. Впервые в России документально подтверждённая материнская смерть от супербактерии — ни один антибиотик против неё не подействовал; Институт Гамалеи подтвердил полирезистентность. Главное, что при обсуждении случая на конгрессе все разводили руками: что делать в этой ситуации? А ничего не сделаешь... Тут поможет только научный поиск и профилактика: к антибиотикам нужно очень рачительно относиться — для того мы утвердили на конференции «Кодекс врача, назначающего антибиотик»\*. Так что всплеск материнской смертности возможен, конечно, хотя по всему миру, даже в странах с очень широкой распространённостью супербактерий, пока этой проблемы явно нет — супермикробы пока «осваивают» нишу пневмоний: там смертей много.

\* (м. рубрику «88-я полоса» на последней полосе журнала.

На этом фоне, кстати, появились совершенно неожиданные, но интересные факты для решения такой непростой задачи, например солодка. Оказалось — и доказательная база опубликована в текущем году, — что глицирризиновая кислота из солодки бактерицидно воздействует на метициллин-устойчивый золотистый стафилококк.

**SP** Вы как-то упомянули о новых данных по взаимосвязи грудного молока и супермикробов. Особенно актуально это в свете возрождающейся популярности грудного вскармливания. Расскажите, пожалуйста, подробнее.

**В.Р.:** Да, для всякого здравомыслящего специалиста преимущества и ценность грудного вскармливания вполне очевидны, однако в 2012 году появились совершенно потрясающие данные. Выяснилось, что грудное молоко обладает **бактерицидной** активностью в отношении некоторых возбудителей респираторных заболеваний, включая *Streptococcus pneumoniae*, усиливает действие антибиотиков широкого спектра действия (метицилина, ванкомицина, гентамицина, эритромицина), что делает реальной борьбу с метициллин-устойчивым стафилококком и полимикробными ассоциациями, включая биоплёнки. Грудное молоко выступает адьювантом, к которому бактерии не могут приобрести устойчивость в принципе. Белки грудного молока настолько губительны, что буквально «взрывают» бактерии, обеспечивая приток ионов и воды внутрь бактериальной клетки.

**SP** Одна из важных проблем — инфекции у беременных. Что, с вашей точки зрения, здесь особенно важно?

**В.Р.:** В первую очередь растущее понимание глобальности инфекционных угроз как для женщины, так и для плода. Чётко доказана опасность для беременной даже бактериального вагиноза, не говоря уже о таких серьёзных проблемах, как хламидийная инфекция, гонококки. Последствия подобных инфекций — главное содержание ночных кошмаров врачей-

[ В XXI веке нам всем приходится заново учиться правильно мыть руки и осваивать азы самодисциплины. ]

акушеров: послеродовые эндометриты, сепсисы, внутриутробные инфекции плода. Однако инфекционная природа доказана даже у досрочного завершения беременности: как при невынашивании, так и при недонашивании. Преждевременные роды — реальность нынешних перинатальных центров — имеют явную связь с инфекционными поражениями. Лечить или не лечить инфекции при гестации? Эта дискуссия закрыта: лечить нужно.

Однако сразу же встаёт следующий вопрос — чем лечить? О пользе и вреде препаратов во время беременности споры возникают с неутраченной силой. Например, нелёгкую задачу представляет собой борьба с хламидийной инфекцией, поскольку всегда следует помнить о внутриклеточной форме возбудителя, возможности микробных ассоциаций.

## [ Выяснилось, что детские фтизиатры в принципе не против перевести вакцинацию БЦЖ в детскую амбулаторную сеть. ]

При этом список рекомендуемых в период гестации препаратов весьма ограничен. И здесь мне бы хотелось вступить за джозамицин («Вильпрафен»), в отношении которого в два последних года развернулось слишком много дискуссий. Для отечественного специалиста важно, что он включён в Российские и Европейские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных, а Регистр лекарственных средств РФ разрешает его применение во время гестации. Несмотря на периодически звучащие реплики по поводу неисследованности его безопасности, хочу сказать, что мы с членом-корр. РАМН В.И. Краснопольским на базе МОНИИАГ убедились в безопасности и эффективности этого макролида ещё 20 лет назад (начали применять его первыми в России, кстати, в полном соответствии с инструкцией, с 1993 года); при этом ни одного случая каких-либо неблагоприятных влияний на плод (ни у нас, ни за рубежом) зарегистрировано не было. Этот опыт применения джозамицина игнорировать нельзя, а указывать в рамках конкурентной борьбы на FDA, которая отказалась проводить исследования на беременных, не вполне корректно — они уже почти 50 лет вообще ничего на беременных не изучают. Важно другое: при хорошей безопасности и отличной переносимости включение этого препарата в схему лечения хламидийной инфекции снижает риск угрозы прерывания беременности в 3 раза, послеродовых инфекционных осложнений у родильниц — в 3,7 раза.

А вот с проблемой персистирующего эндометрита как следствия любой неразвивающейся беременности пока ещё не всё так просто. Самое главное — это заболевание не требует назначения антибиотиков, за исключением случаев выявленного причинно-значимого инфекционного агента. При отсутствии воспаления нужно помочь организму самому справиться с дисбалансом (антибиотики тут будут только дисбиоз вызывать — они не нужны и даже вредны). Это и есть саногенез\*.

**SP** А что нового в организационных аспектах борьбы с инфекциями в акушерстве?

**В.Р.:** Идеальной представляется акушерская логистическая схема, при которой женщина поступает в акушерский стационар сама или доставляется машиной «скорой помощи» и при этом не позднее 2–4 сут после оказания необходимого объёма помощи уходит домой или переводится в другое ЛПУ. В этой схеме нет места отделению патологии беременных, поскольку уже хорошо известно, что сегодня с достаточной обоснованностью туда госпитализируют лишь 5% пациенток: в основном с высокими цифрами АД, кровотечением. Других поводов для

\* Саногенез — комплекс защитно-приспособительных механизмов, направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма. Антоним термину «патогенез».

длительного пребывания в стационаре современный мир не видит. Именно такой подход практикуют в Великобритании, что не может положительно не влиять на показатели внутрибольничных инфекций у родильниц, рожениц и новорождённых. Обеспечить **максимально раннюю выписку** — вот большая организационная проблема российской акушерской службы. В принципе единственное, что нам мешает, — вакцинация БЦЖ. И тут есть новости: в рамках прошедшей конференции мы провели совместный круглый стол с детскими фтизиатрами. Оказалось, что они в принципе готовы передать БЦЖ в амбулаторную сеть, однако для обоснования нужно дожидаться завершения большой работы в Уральском НИИ ОММ — там у них есть большой пул детей, вакцинированных по разным причинам вне роддома. Предварительные результаты были доложены на конференции, и они обнадеживают.

**SP** Резистентность к антибактериальным средствам нарастает. Похоже, что этот процесс происходит с не меньшей скоростью, чем ширится ассортимент антибиотиков. Классический вопрос: что делать?

**В.Р.:** Перекрёст этих двух процессов уже произошёл, и сомнительно, чтобы дальнейшее движение по такому пути привело к какой-то конвергенции. Уже известны не менее 10 тыс. микроорганизмов, выявление которых, к сожалению, врачи нередко воспринимают как необходимость назначить антибиотик. Однако, по статистике, два из трёх назначений антибактериальных средств необоснованны. И это вместо того, чтобы с помощью доступного рутинного микроскопического исследования убедиться в отсутствии воспалительного процесса, а следовательно, и в том, что в антибиотиках нет необходимости. Оптимизировать назначение противомикробных средств, внимательно рассматривать их целесообразность — вот единственный пока путь борьбы с растущей угрозой.

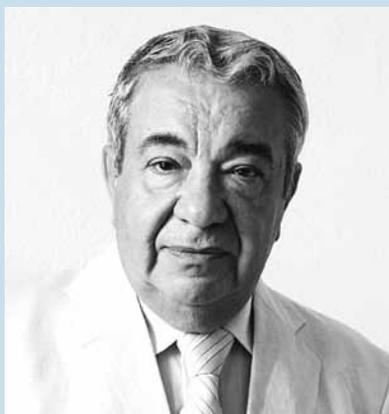
**SP** Общий вектор оптимизировать назначение антибиотиков понятен, однако нет ли опасности слишком перестраховаться? Отказаться от антибиотиков в тех случаях, когда они реально нужны? Не перегибаем ли мы?

**В.Е.:** Да, есть такая опасность. Не случайно проф. Наталия Михайловна Подзолкова на уже упоминавшемся конгрессе по инфекциям в акушерстве и гинекологии, заметив нашу общую чрезмерную увлечённость рационализаторством, подняла голос в защиту антибактериальной терапии. Наталия Михайловна напомнила нам, что антибиотики — огромное благо для человечества, и их открытие — действительно одна из самых важных вех в истории. Из всего этого необходимо сделать правильный вывод: антибиотики назначать только при наличии показаний, сберегая их огромный потенциал для тех случаев, когда без средств этой жизнеспасающей группы действительно нельзя обойтись. Это наш «золотой резерв». Давайте использовать его рационально! **SP**

## Гражданская позиция

### Этические аспекты «коммерческой» конкуренции

Досадно, но факт — аборт по-прежнему чаще других причин нарушает репродуктивное здоровье российских женщин. Несмотря на стабильное уменьшение общего количества пострадавших, возрастной состав подвергшихся искусственному прерыванию беременности не может не огорчать. Речь идёт о самом уязвимом контингенте — о девушках 15–23 лет. Это тем более прискорбно, что снижение числа подростков и женщин репродуктивного возраста представляет действительную угрозу будущему страны (Д.А. Медведев, 2013).



5 марта 2010 года на Всемирном конгрессе в Лиссабоне мировое сообщество признало свершившейся революцию, основной идеей которой была **замена хирургического аборта на медикаментозный**. Россия своевременно вошла в число цивилизованных стран, разрешив 8 сентября 2009 года медикаментозный аборт с использованием 600 мг (трёх таблеток) мифепристона. Однако, невзирая на эффективность, этот метод оказался весьма дорогостоящим.

Число медикаментозных абортов, было невелико: 3–4% до 2011 года по официальным отчётам. К этому времени мир уже стал выполнять рекомендации ВОЗ с высокой степенью настоятельности (непрерывно обновляемые и неизменно актуальные<sup>1</sup>) прерывать беременность по следующей схеме:

200 мг (одна таблетка) мифепристона и 600 мг мизопростола. И главное — в течение 2 нед категорически нельзя делать УЗИ, иначе детрит погибшего плодного яйца будет принят за «остатки» и женщину необоснованно подвергнут выскабливанию или аспирации этого детрита. В том же году, будучи ещё заместителем министра, Вероника Игоревна Скворцова утвердила регистрационное удостоверение препарата мифепристон с рекомендуемым режимом дозирования для фармаборта 200 мг. Это послужило пусковым механизмом для массового внедрения медикаментозного аборта, который в 10 раз снижает непосредственные осложнения и почти в 100 раз — отдалённые неблагоприятные последствия, требующие лечения бесплодия ВРТ, ЭКО и другими вспомогательными методами. Медикаментозный аборт с применением 200 мг мифепристона стал **дешевле хирургического**, в то время как дозировка, равная 600 мг, уравнивала их в ценах, и лечебные учреждения не были заинтересованы в отходе от хирургического аборта. Сравнительная же эффективность двух схем доказанно сопоставима. Такие выводы делают авторы как масштабного метаанализа (2009 год; 4 РКИ, 3482 пациентки)<sup>2</sup>, так и Кокрейновского обзора (2011 год; 58 исследований; ОШ 1,07; 95% ДИ 0,87–1,32)<sup>3</sup> — применение 200 мг

в сравнении с 600 мг всего на 1% менее эффективно при условии, что соблюдена рекомендованная схема приёма мизопростола. После принятия этих мер только за 2012 год количество медикаментозных абортов увеличилось в 2 раза: с 3,2 до 6,8%. И это уже прогресс, пусть и небольшой! Поэтому сегодня любые разговоры о возврате к трём таблеткам носят сугубо коммерческий и корыстный характер, обусловленный финансовой заинтересованностью компаний. Мы не позволим этому случиться, поскольку **патриотизм** действенный заключается в сбережении репродуктивного потенциала страны, возможном исключительно путём переломления критической ситуации с рождаемостью и неизменно бóльшим количеством бесплодных браков, связанных с предшествующими абортами. В настоящее время мы должны высказать своё **принципиальное неприятие** в отношении отклонений от норм, рекомендованных ВОЗ для всех стран мира и практически на всех сроках беременности.

Хочу привести в пример небывалую активность Свердловской области, где с этого года хирургические аборты системой обязательного медицинского страхования **не финансируются**, а оплачиваются только медикаментозные, причём по приемлемой цене, которая позволяет и амбулаторному, и стационарному звену зарабатывать на этом нормальные деньги и не калечить здоровье женщин пещерными и забытыми в цивилизованном мире хирургическими абортами.

[ Эффективность одной таблетки мифепристона вполне сопоставима с таковой при использовании трёх таблеток — это неопровержимо доказано. ]

Библиографию см. на с. 94–95.



# элиминация ВПЧ: НОВЫЕ ОТВЕТЫ

Сочетанное вирусоносительство и элиминация ВПЧ



**Авторы:** Оксана Сергеевна Крыштопина, врач акушер-гинеколог перинатального центра БУЗ ВО ВОКБ №1 (Воронеж); Ирина Николаевна Коротких, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ВГМА им. Н.Н. Бурденко (Воронеж); Валерия Юрьевна Бригадирова, канд. мед. наук

**Копирайтинг:** канд. мед. наук Галина Сильвестрова, канд. мед. наук Светлана Маклецова

«Необъявленная пандемия» папилломавирусной инфекции — не просто красивая фигура речи, это реальность современного человечества. С вирусом папилломы контактирует на протяжении своей жизни практически каждый человек, а число вновь инфицированных женщин (попавших в поле зрения официальной статистики) ежегодно достигает по всему миру 6 млн<sup>1</sup> (!!!). Однако реализовать свой онкогенный потенциал у вируса получается далеко не всегда: иммунитет счастливого большинства женщин (до 90% в популяции) способен элиминировать в течение 6–12 мес даже онкогенные типы ВПЧ.

В сложившейся ситуации важный для клинициста вопрос — что действительно способствует развитию ВПЧ-зависимых предраковых и раковых заболеваний и затрудняет элиминацию вируса? При каких условиях бремя инфекции для иммунной системы оказывается неподъёмным? В настоящей статье речь пойдёт о сочетанных вирусных инфекциях — теме, считающейся новой и весьма перспективной в мировой научной литературе. И не без веских на то оснований.

**П**ри отсутствии отягощающих факторов нетяжёлые плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии на протяжении 3 лет в 50–62% наблюдений, а у 70% моло-

дых ВПЧ-инфицированных женщин ДНК вируса перестаёт определяться уже через 24 мес. Именно поэтому в соответствии с рекомендациями Американского общества по кольпоскопии и цервикальным болезням 2013 года

совершенно оправданно принята выжидательная тактика<sup>2</sup>. Лишь при длительном персистенции вирус достигает своей цели: обретает неограниченно пролиферирующий «полигон» для собственной репликации в виде предраковых и раковых клеток цервикального эпителия (что подтверждает правомерность взгляда на вирусный канцерогенез как на эволюционно сформированный способ выживания папилломавируса).

В последние годы стали появляться сообщения о том, что самостоятельной элиминации ВПЧ может самым серьёзным образом препятствовать суперинфицирование другими вирусами — и в первую очередь вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловирусом (ЦМВ).

## Такой «простой» герпес?

Вирус простого герпеса — один из самых «старых» среди открытых; известен он ещё с 1912 года, более 100 лет, однако в разделе медицины «герпетология» до сих пор сохраняется множество белых пятен. Применительно к теме ВПЧ-инфекции особенно важно, что инфицированность популяции ВПГ 1-го типа («лабиальным») **оставляет практически 100%** (99,4%; российские данные). Со вторым типом (условно «генитальным») ситуация попроще, но лишь немного — распространённость увеличивается пропорционально возрасту: с 1% у подростков 14–17 лет **до 19–38%** в возрастной группе 55–64 лет<sup>3</sup>. Таким образом, получается, что ассоциация «ВПГ+ВПЧ» распространена повсеместно, и вопрос о влиянии разных типов ВПГ на элиминацию папилломавируса встаёт с особой остротой.

Не меньшее значение имеет ещё один факт, которому уделяют необоснованно мало внимания: герпетическая инфекция — **всегда системная**. Вирус персистирует в телах нервных клеток (в нервных ганглиях), однако, кроме клеток центральной и периферической нервной системы, удивительно тропен ко многим тканям экто- и энтодермального происхождения — способен поражать кожу, слизистые оболочки, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). Именно поэтому не так важно, где располагаются видимые и причиняющие беспокойство поражения: если ВПГ присутствует в организме женщины, то он будет затруднять элиминацию ВПЧ независимо от места своей локализации. И это, в свою очередь, добавляет актуальности проблеме герпетической инфекции на фоне персистенции ВПЧ. Сочетанное носительство ВПГ и ВПЧ, по некоторым данным<sup>4</sup>, **наблюдают примерно у четверти (24%)** пациенток акушерско-гинекологического профиля.

До настоящего времени почему-то не окончательно закрыта дискуссия по поводу роли ВПГ-2 как **изолированного** онкогена, хотя закончившееся более 10 лет назад, в 2002 году, масштабнейшее когортное исследование, включавшее в себя более полумиллиона женщин (550 тыс.) так называемой Северной когорты, не доказало убедительной роли ВПГ-2 как самостоятельного фактора риска для опухолевого роста<sup>5</sup>.

Гораздо более пессимистичными стали результаты крупного китайского исследования 2012 года о влиянии ВПГ-2 на воплощение опухолевого потенциала ВПЧ<sup>6\*</sup>. 567 пациенток

с различными поражениями шейки матки (333 женщины с цервицитом, 210 с CIN и 24 с плоскоклеточной карциномой) были изучены на предмет носительства ВПЧ 16-го и 18-го типов, а также ВПГ-1 и ВПГ-2. Группу сравнения составили 233 здоровые женщины. Методом исследования стала триплексная ПЦР в режиме реального времени. Безусловно ожидаемой оказалась положительная корреляция ВПЧ и предраковых/раковых поражений шейки матки: при CIN ВПЧ выявляли в 4,1 раза чаще, чем в группе сравнения, а при карциноме — почти в 25 раз. Однако сочетание «ВПЧ+ВПГ-2» неожиданно проявило себя более чем «криминально»: по сравнению со здоровыми женщинами эта комбинация увеличивала риск CIN в 34 раза, а опасность карциномы — в 61 раз! Наличие ВПГ-1 на риске предраковых и раковых цервикальных поражений никоим образом не сказывалось. Важно, что у пациенток не было активных проявлений (высыпаний на коже или слизистых оболочках) герпеса: сходные результаты получены в бразильском исследовании (2012)<sup>7</sup>, когда у 47 из 302 бессимптомных в отношении герпетической инфекции женщин — т.е. у 15,6% — методом ПЦР в содержимом цервикального канала был обнаружен ВПГ-2. Это означает, что женщина с латентно протекающим заболеванием или даже просто носительница вируса, сама того не зная, входит в группу высочайшего риска как первичного

**[ Если ВПГ присутствует в организме женщины (всегда системно!), то он будет затруднять элиминацию ВПЧ независимо от места своей локализации. ]**

заражения ВПЧ (эту гипотезу подтверждают данные работы, выполненной в Зимбабве в 2009 году<sup>8</sup>), так и злокачественного перерождения поражённых клеток цервикального эпителия в случае суперинфекции.

Конкретные практические выводы, безусловно, делать преждевременно, однако, скорее всего, если удастся остановить репликацию ВПГ в рамках герпетической инфекции, **всегда системной** (т.е. с помощью системных средств с противовирусной активностью), то и более успешной станет борьба с ВПЧ, равно как и профилактика предраковых и раковых цервикальных поражений.

## Цитомегаловирус:

### интрига сохраняется

Цитомегаловирус (ЦМВ), или, как его ещё называют, вирус герпеса человека 5-го типа, — ещё один представитель семейства герпесвирусов, паразитирующий в фибробластах. При

\* Также см. статьи «Современные возможности лечения и профилактики генитального герпеса и ВПЧ-инфекции» [StatusPraesens. 2013. №1 [12]. С. 62–66] и «Поводные камни» диагностики и лечения герпесвирусной инфекции» [StatusPraesens. 2013. №4 [15]. С. 67–72].

этом поражённые клетки приобретают гигантские размеры, накапливая конгломераты частиц возбудителя. Распространённость ЦМВ в популяции достаточно велика: по некоторым данным, до 50–80% населения Земли — носители этого заболевания. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев вирус пребывает в организме «гостем» — без видимых клинических проявлений инфекционного процесса.

С момента выделения ЦМВ из клеточной культуры Маргарет Смит в 1956 году исследователей занимал вопрос о возможной взаимосвязи между персистенцией ЦМВ и развитием рака шейки матки. При этом, несмотря на регулярное выделение ЦМВ из поражённых цервикальных клеток, достоверных данных, подтверждающих теорию о собственном проонкогенном влиянии этого вируса, не получено до сего времени. А вот утверждение о возможном потенцировании канцерогенного действия ВПЧ при сочетании папилломавирусной инфекции и носительства ЦМВ, похоже, недалеко от истины.

[ Под влиянием глицирризиновой кислоты ВПЧ достоверно элиминировался у 4% женщин с персистирующей на протяжении 10–16 мес ВПЧ-инфекцией. ]

Авторы большого систематического обзора 2013 года, включившего все публикации по этому вопросу в период с 1980 по 2011 год (376 работ) и объединившего результаты обследования почти 7000 пациенток, делают вывод по двум принципиальным позициям. Во-первых, ЦМВ действительно широко распространён и часто инфицирует именно шейку матки: его обнаруживают примерно у каждой пятой женщины во всех взятых цервикальных мазках (19%), причём у женщин-носительниц ВПЧ это случается в 2 раза чаще — в 36,5% мазков. Во-вторых, ЦМВ проявляет очевидную склонность составлять компанию ВПЧ при всех видах предракового и ракового поражения шейки матки: у 28% пациенток с LSIL, у 19,7% — при HSIL, наконец, 44,4% — при карциноме *in situ* и инвазивном раке (по сравнению с 19% в общей популяции).

При этом не так важно, действует ли ЦМВ как кофактор для ВПЧ, упрощая канцерогенез (снижая местную иммунную защиту и позволяя тем самым ВПЧ беспрепятственно вызвать специфические изменения), либо выступает в роли оппортунистической инфекции при персистенции ВПЧ<sup>5</sup>. Самое главное, что сочетание «ВПЧ+ЦМВ» достоверно ассоциировано с повышением онкологического риска.

## Действовать, а не ждать

Из всего вышесказанного ясно одно: поскольку сочетание «ВПЧ+ВПГ-2» и «ВПЧ+ЦМВ» выливается в умножение риска предраковых и раковых заболеваний шейки матки, таким пациенткам следует уделять повышенное внимание — как при наблюдении, так и при всех мероприятиях, способствующих элиминации ВПЧ.

Безусловно, важно «поработать» с жёстко доказанными поведенческими и медицинскими факторами, увеличивающими риск цервикального рака<sup>9–11</sup>:

- курением;
- инфекциями, передаваемыми половым путём (в первую очередь, хламидийной инфекцией, но также и ВИЧ-инфекцией — средства для её эффективного сдерживания уже существуют);
- длительным приёмом гормональных контрацептивов (этот фактор риска дискутабелен, но продолжает с заведомой регулярностью вплоть до осени 2013 года фигурировать в мировых публикациях);
- присутствием в матке ВМС.

Таким образом, выявление ВПЧ онкогенных типов — веский повод рекомендовать женщине отказаться от курения, задуматься о безопасности сексуального поведения и сменить, хотя бы на время, метод контрацепции. Однако в стремлении оградить женщину, особенно молодую и нерожавшую, от возможных рисков в будущем важно также предпринять **все дополнительные** усилия для того, чтобы рекомендованная ей выжидательная тактика увенчалась успехом — элиминацией вируса. Именно поэтому вопрос клинициста вполне обоснован — могут ли женщины с микст-инфекцией помочь **противовирусные средства**? Можем ли мы вместо пассивного ожидания предпринять некие активные действия?

Ещё недавно считалось, что элиминировать ВПЧ из организма носителя с помощью фармакологических агентов невозможно. Однако с середины 2000-х годов стали появляться разрозненные публикации о том, что частичное облегчение элиминации ВПЧ с помощью противовирусных компонентов — реально. В этом отношении довольно примечательно средство растительного происхождения, созданное на основании активного вещества корня солодки, — активированная глицирризиновая кислота.

Повышенное внимание научной общественности к этой молекуле по всему миру связано в первую очередь с многоплановостью её воздействия. Обладая мощным противовоспалительным эффектом (по химической структуре она относится к глюкокортикоидоподобным веществам), она доказала убедительное и необычайно широкое противовирусное воздействие и даже «замахнулась» на антибактериальный эффект\*. Однако о «талантах» глицирризиновой кислоты облегчать элиминацию ВПЧ стали говорить лишь недавно — с начала 2010-х годов.

Например, показательны результаты российского клинического испытания, опубликованные в 2013 году<sup>12</sup>. 460 молодых женщин (средний возраст чуть больше 22 лет) в Москве обследовали для выявления ВПЧ высокого риска. ВПЧ-позитивных женщин пригласили повторно через 10–16 мес: элиминация произошла только у 38,5%. Так была составлена когорта девушек с персистирующей папилломавирусной инфекцией (51 пациентка). Их разделили на две группы: 31 женщине лечения назначено не было — они составили группу контроля, а 25 пациенток стали использовать активированную глицирризиновую кислоту в виде вагинального спрея по схеме сроком на 3 мес. При оценке

\* Подробнее см. статью «Вирусные войны: стратегический потенциал» [StatusPraesens. 2ФЭ. №1 [12]. С. 62–66].

## Карта исследования

**Место исследования.** Консультационно-диагностическое отделение Областной клинической больницы № 1 г. Воронежа совместно с кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Воронежской ГМА им. Н.Н. Бурденко под руководством проф. Коротких И.Н.

**Характеристика пациенток.** 110 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с различными поражениями шейки матки, требующие деструктивного метода лечения (радиоволновой хирургии).

**Алгоритм предоперационного обследования.** Сбор анамнеза с выявлением факторов риска, кольпоскопия, бактериоскопия, цитология мазков-отпечатков с шейки матки, прицельная биопсия с гистологическим исследованием материала, ПЦР-диагностика ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ и ВПЧ высокого, среднего и низкого риска.

**Комментарий SP.** Согласно общепринятым данным зарубежной литературы, все типы ВПЧ могут быть разделены на две группы: высокого онкогенного риска (ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и низкого онкогенного риска (типы 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 50). Однако ряд отечественных авторов рассматривают три степени онкогенного риска: к доброкачественным ВПЧ (низкого онкогенного риска) относятся типы 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66. К ВПЧ высокого риска причисляют 16-й и 18-й типы (распространены в нашем регионе), среднего — типы 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68 (Покровская М.С., 2013). Именно этой классификацией пользуются авторы настоящей работы.

**Характеристика групп.** У 60% женщин были диагностированы вирусассоциированные цервикальные заболевания (дисплазии — 30%, лейкоплакии — 15%, эрозированный эктропион — 15%). Тяжёлая деформация шейки матки без вирусносительства была диагностирована у 40% обследованных. Методом рандомизации пациентки были разделены на основную (60 человек) и контрольную (50 человек) группы.



**Детализация вирусносительства.** 3% женщин с ЦМВ, 32% с ВПЧ высокого онкогенного риска, 13% с ВПЧ среднего онкогенного риска, 9% с ВПЧ низкого онкогенного риска, 3% с ВПГ-2. Сочетание вирусов было характерно для каждой пятой пациентки (20%).

**Лечение.** Всем пациенткам проведено радиохирургическое лечение шейки матки по поводу дисплазии (у 70% пациенток), остальным радиоконизация была показана в связи с выраженной деформацией шейки матки. Женщинам основной группы был назначен «Эпиген интим спрей» местно в течение 3 дней до манипуляции и в течение месяца после вмешательства по 4 раза в день. В контрольной группе препарат глицирризиновой кислоты не применяли.

**Результаты.** В контрольной группе фибриновая плёнка отходила на 7–9-й день; семи пациенткам был выдан лист нетрудоспособности на 3–5 дней, трём потребовалось назначение кровоостанавливающих препаратов («Дицинон»).

В основной группе практически у всех пациенток состоялась полная эпителизация рубца на шейке матки (кроме одной пациентки с исходно

тяжёлой рубцовой деформацией). В контрольной группе после завершения лечения полная эпителизация не была достигнута у 5% женщин.

**Детализация вирусносительства в послеоперационный период.** Всем пациенткам повторно выполнили ПЦР-диагностику. В группе женщин, применявших препарат глицирризиновой кислоты («Эпиген интим спрей»), активный вирус герпеса и цитомегаловирус не были выявлены ни у одной пациентки, а ВПЧ среднего, высокого и низкого риска обнаружили у 9% женщин.

В контрольной группе вирусная распространенность после лечения выглядела следующим образом: активный ВПГ нашли у 1% женщин, ЦМВ — у 2%, ВПЧ высокого, среднего и низкого риска — у 18%.

Таким образом, включение препаратов глицирризиновой кислоты в схему комбинированной терапии вирусассоциированных гинекологических заболеваний повышает эффективность лечебных мероприятий: улучшает течение репаративных процессов и в целом способствует элиминации ВПЧ, ВПГ-2 и ЦМВ.



[ Сочетание ВПЧ-инфекции и ВПГ-2 или ЦМВ существенно увеличивает риск предраковых и раковых трансформаций. Таким пациенткам нужна более активная тактика ведения. ]

результатов через 6 мес авторами был сделан вывод: под влиянием глицирризиновой кислоты при курсовом приёме достоверно ( $p < 0,05$ ) выросла успешность элиминации ВПЧ — в основной группе ВПЧ исчез у 40% женщин, а в группе контроля — только у 29%. Кроме того, активное начало солодки эффективно обеспечивало регресс цитопатологических проявлений — в 2 раза сократилась частота цервицита, а показатели ПАП-теста вернулись к норме у 29% участниц исследования.

Наиболее важный вывод в отношении глицирризиновой кислоты — о принципиальной возможности помочь эффективной элиминации и обеспечить регресс предраковых трансформаций цервикального эпителия — подтверждают и зарубежные клинические исследования, например недавние португальские, 2011 года<sup>14</sup>. Отобрав 62 пациентки репродуктивного возраста (в среднем 27,8 года) с подтверждённым носительством ВПЧ, исследователи выявили, что у 40% из них носительство ВПЧ было ассоциировано с LSIL. Для лечения использовали глицирризиновую кислоту как местно (в виде спрея), так и в таблетированной форме для приёма внутрь; минимальный курс лечения составил 8 нед. Контроль состояния женщин через 12 нед продемонстрировал достоверное улучшение у 74% пациенток, использовавших препарат; ещё у 27,7% сохранялась LSIL и у одной состояние прогрессировало в CIN II. Авторами был сделан вывод об эффективности глицирризиновой кислоты при лечении поражений, обусловленных действием ВПЧ. Таким образом, фиторезервы корня солодки голой обеспечивают не только профилактику предраковых состояний посредством облегчения элиминации папилломавируса, но и эффективный регресс вызванных им поражений.

Что же касается влияния глицирризиновой кислоты на ВПГ и ЦМВ, то и здесь есть обнадеживающие данные. Необратимое подавление активными компонентами солодки вируса простого герпеса было доказано ещё в 1979 году. Тогда в журнале Nature группой авторов (Pompei R. et al.) было опубликовано первое сообщение о противовирусных эффектах глицирризиновой кислоты, в том числе в отношении ВПГ. Ряд современных экспериментальных работ *in vivo* доказывает возможность супрессивного влияния этой молекулы на ВПГ-1 и ВПГ-2<sup>15,16</sup>. Выводы экспериментов подтверждены результатами клинических исследований с участием значительной выборки добровольных участниц, в том числе в нашей стране<sup>17</sup>.

Данных о влиянии глицирризиновой кислоты на ЦМВ не так много, хотя первые публикации о подавляющем воздействии глицирризина на ЦМВ датируются 1994 годом (группа японских авторов: Namuzaki K. et al.). Сообщение от 2003 года описывает положительное влияние внутривенно вводимого глицирризина на тяжесть печёночной недостаточности, развившейся вследствие цитомегаловирусной инфекции у детей<sup>18</sup>. Работ, посвящённых генитальной ЦМВ-инфекции, в доступных источниках информации нет — понятно, что бессимптомное персистирование ЦМВ в эпителии шейки матки не столь побудительно для исследователей, как неотложное состояние в педиатрии.

Как бы то ни было, женщины-носительницы ВПЧ (особенно опасных в отношении канцерогенеза типов) доказанно подвергаются ещё большему риску, если у них дополнительно выявлены ВПГ-2 и/или ЦМВ. Именно поэтому использование препаратов глицирризиновой кислоты (например, «Эпиген интим спрей») в схемах комбинированного лечения при сочетанном носительстве вирусов ВПЧ, ВПГ-2 и ЦМВ может быть вполне уместным. В том числе такие ситуации изучали недавно воронежские специалисты (см. «Карту исследования»), авторы настоящей статьи.



Без специализированных мероприятий по снижению заболеваемости раком шейки матки к 2020 году ежегодный прирост его новых случаев только в США составит более 700 тыс. Причины такого всплеска на популяционном уровне пока непонятны; в числе предположений — глобальные изменения образа жизни и эксплуатации репродуктивной системы современного человека либо вероятная мутация вирусного генома, внезапно приобретшего с начала XXI века новые характеристики контагиозности. Однако независимо от причин практическому здравоохранению нужно работать со **следствиями**, причём желательно **превентивно**.

Вероятнее всего, по итогам опубликованных данных следует в ближайшее время ожидать пересмотра рекомендаций по лечению женщин с микст-инфекцией (ВПЧ+ВПГ-2 и/или ЦМВ). Тем не менее уже сегодня пациенток с поливирусным носительством рациональнее вести более активно и пристальнее наблюдать. **SP**

# Эпиген Интим

Естественная защита женщины  
от папилломавирусной инфекции



50-80% сексуально активной молодежи инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение 2-3 лет от начала половой жизни<sup>1</sup>



86,3% пациенток перенесли деструктивное лечение заболеваний шейки матки в возрасте 17-35 лет<sup>4</sup>

Зарегистрированное показание к применению спрея Эпиген интим: профилактика остроконечных кондилом и патологий шейки матки, вызванных ВПЧ.<sup>2</sup>

Эпиген интим снижает риск стеноза цервикального канала и рубцовой деформации шейки матки.<sup>5</sup>

Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека, встречаются у 21% беременных.<sup>3</sup>



Пик заболеваемости раком шейки матки отмечается в возрастной группе 45-54 года<sup>6</sup>



Эпиген интим спрей разрешен к применению в течение всего периода беременности и лактации.<sup>2</sup>

Эпиген интим спрей оказывает противовоспалительное действие,<sup>2</sup> что облегчает визуализацию стыков эпителия при кольпоскопическом обследовании.

Образовательная  
он-лайн программа

подробности на сайте  
[www.cervix-uteri.ru](http://www.cervix-uteri.ru)



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

1. Moscicki AB, Von Knebel Doeberitz M, Westzansen N/ Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, USA, 2010

2. Действующие инструкции.

3. Русакович П.С., Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. - Издательство - Москва, "Медицинское информационное агентство", 2000

4. Аветисян Т.Г., Иванян А.Н., Харитонюк Л.И., Мелехова Н.Ю., Бельская Г.Д., Явочнев Н.П. Репродуктивная функция женщин после оперативного лечения заболеваний шейки матки // Международный конгресс «Практическая гинекология от новых возможностей к новой стратегии». - Москва, 2006. - С. 5.

5. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. Издательство «Горар-медиа», 2011г.

6. Herrero R., Hildesheim A., Dratti C. et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2000) 92(5): 464-474. San Jose, Costa Rica



# ОПАСНАЯ СВЯЗЬ

Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки



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

По поводу распространённости ВПЧ в популяции статистика приводит разноречивые данные, однако в среднем хотя бы один штамм этого вируса можно обнаружить у 70–95% людей репродуктивного возраста. Тем не менее, даже когда заражена почти каждая женщина, далеко не у всех возникают безусловно связанные с этим диспластические изменения; у большинства, напротив, инфекция протекает бессимптомно. Заболеваемость раком шейки матки в мире в среднем составляет 16 на 100 тыс. женщин, т.е. ежегодно заболевает лишь 0,16% женского населения<sup>1</sup>.

Сегодня понятно, что список условий, предрасполагающих к предраковым и раковым трансформациям при ВПЧ-инфекции, далеко не полон, хотя идея устранить все факторы риска и тем самым предотвратить малигнизацию цервикального эпителия довольно заманчива. Научный поиск в этом направлении позволил обнаружить ещё один — и очень весомый — провоцирующий фактор. Для практиков же особенно важно, что он относится к категории **устрашимых**.

Известно, что особенно опасны в отношении предраковых и раковых поражений шейки матки ВПЧ 16-го и 18-го типов — именно они ответственны за 70% всех цервикальных раков в мире; также рискованно сочетание нескольких типов ВПЧ<sup>2</sup>. Вирус способен вызывать злокачественные

изменения у тех пациенток, у которых иммунная система не в состоянии элиминировать возбудителя<sup>3</sup>.

Тем не менее даже при персистенции ВПЧ для материализации его онкопотенциала нужны дополнительные предрасполагающие факторы, в числе которых «замечены»: юный воз-

раст на момент первого полового акта, частая смена половых партнёров, курение, большое число родов в анамнезе, использование комбинированных гормональных контрацептивов, принадлежность к негроидной расе и низкий социально-экономический статус, проще говоря — бедность. Сопутствующие инфекции, передаваемые половым путём (хламидиоз, вирус простого герпеса), также способны увеличивать риск онкоопасных трансформаций<sup>2,5</sup>.

Связь цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) с бактериальным вагинозом искали давно, однако разные авторы противоречили друг другу самым кардинальным образом. Одни<sup>6</sup> заявляли о выявлении чрезвычайно сильной связи (бактериальный вагиноз и ВПЧ увеличивают относительный риск CIN III в 5 раз), другие<sup>7</sup> — не обнаруживали её вовсе. Наконец в октябре 2012 года были опубликованы результаты метаанализа, поставившего точку в этой жаркой дискуссии.

Как выяснилось со всей определённой ясностью, связь между бактериальным вагинозом и предраковыми/раковыми заболеваниями шейки матки **есть**, и патологическое состояние вагинальной микроэкологии весьма существенно повышает риск цервикальных дисплазий — на 51%<sup>4</sup>.

## 1,5 млн мазков доказали

Всего по данному вопросу были найдены 329 оригинальных научных работ, из которых для метаанализа были отобраны 19, соответствующие строгим критериям достоверности. Во включённых в метаанализ исследованиях принимали участие как женщины, просто проходившие скрининг на рак шейки матки или предраковые поражения, так и те, у кого было известно цитологическое заключение по результатам мазка (направлены на кольпоскопию в связи с положительным результатом Пап-теста). В общей сложности были обследованы 11 556 женщин и 1 453 959 мазков. Четыре научные работы были проведены в развивающихся странах (920 женщин), остальные 15 — в развитых (10 636 женщин, там же были получены все мазки).

Бактериальный вагиноз у пациенток был подтверждён согласно критериям Амсея или Нугента. Степень цервикальной дисплазии, соотношённая с признаками бактериального вагиноза, была оценена с помощью голландской национальной системы кодирования цервикальной цитологии (КОРАС). Эта система позволяет распределять состоя-

ние многослойного плоского эпителия по девяти степеням (из которых пятая и выше соответствуют плоскоклеточному интраэпителиальному поражению высокой степени риска [HSIL]) и соотносить его с признаками местного неблагополучия (наличие ключевых клеток)<sup>8,9</sup>. Статистический анализ соответствовал самым высоким современным требованиям\*.

Встречаемость бактериального вагиноза в развитых и развивающихся странах достоверно не различались, составив 28 и 23,5% соответственно. Любопытно, что при отсутствии симптоматики разные системы давали неодинаковую распространённость бактериального вагиноза: от 3,14% (возраст 18–72 года, диагноз поставлен с помощью национальной системы КОРАС, Нидерланды) до 49% (возраст 13–65 лет, диагностика по критериям Нугента, США). Вероятно, связано это с большим благополучием популяции в Нидерландах, а также с тем фактом, что у определённых национальностей (в первую очередь, у женщины негроидной расы) в силу физиологических особенностей (более высокий pH вагинальной среды) составляют группу риска по бактериальному вагинозу<sup>10</sup>.

Итогом столь масштабной статистической работы стал вывод: да, между баквагинозом и предраковыми поражениями шейки матки **существует достоверная связь** — распространённость CIN или SIL (плоскоклеточных интраэпителиальных поражений) у женщин с бактериальным вагинозом была значительно выше. В разных исследованиях относительный риск составил от 0,48 до 4,6, а в среднем — 1,51 ( $p < 0,05$ ).

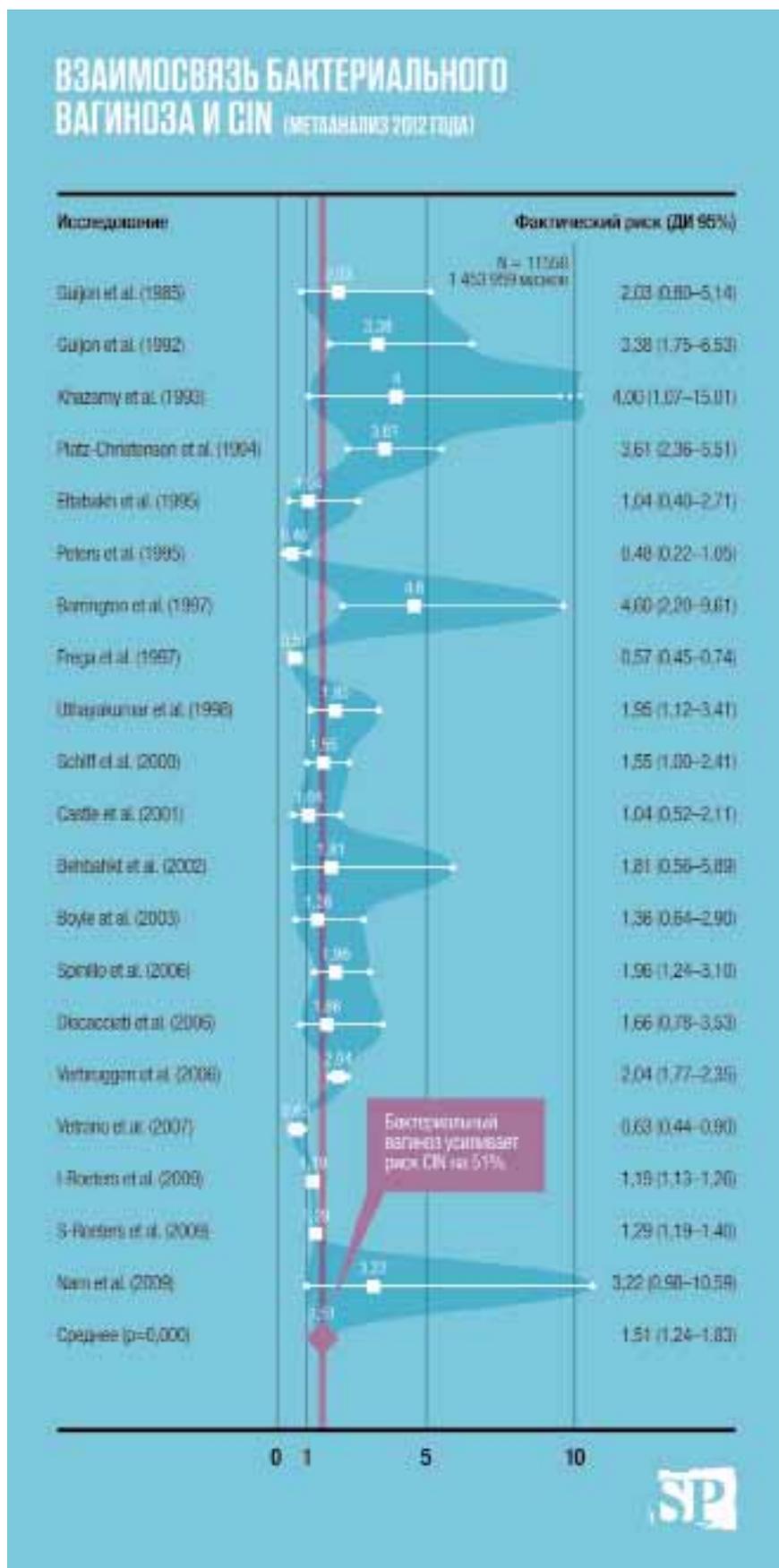
Иными словами, отсутствие лечения женщин, страдающих бактериальным вагинозом на фоне персистирования ВПЧ-инфекции, действительно увеличивает риск предраковых трансформаций цервикального эпителия **в 1,5 раза**. И это — ещё один аргумент в пользу **активной** лечебной тактики при влагалищном дисбиозе. Тем не менее, прежде чем переходить к вопросам терапии, следует разобраться в механизмах выявленной взаимосвязи.

\* Пакеты STATA и METAFOR, метод скорректированной корреляции рангов, q-критерий Кокрейна, методы Дер-Симониана–Лэрда и Кнаппа–Хартгунга.

**[ Патологическое состояние вагинальной микроэкологии (бактериальный вагиноз) весьма существенно повышает риск цервикальных дисплазий — на 51%. ]**



## Цервикальный удар



Бактериальный вагиноз, несомненно, провоцирует глубокие изменения физико-химических и иммунологических свойств влагалищной среды. По данным некоторых авторов<sup>4</sup>, при дисбиозе повышенный pH влагалища увеличивает уязвимость зоны трансформации перед воздействием ВПЧ — баквагиноз повышает вероятность заражения. Доказана и обратная связь: по сведениям Да Силва (da Silva) и соавт.<sup>11</sup>, частота бактериального вагиноза и хламидийной инфекции у беременных с ВПЧ-инфекцией достоверно выше. Очевидно, ВПЧ, ослабляя местный иммунитет, облегчает формирование дисбаланса микрофлоры и способствует «приживаемости» попавших во влагалище хламидий.

Не менее важны биохимические сдвиги вагинальной среды, неминуемые при бактериальном вагинозе. Разбушевавшиеся микроорганизмы, которых гораздо больше по количеству и по видовому разнообразию, выделяют намного больше продуктов обмена: пропионата и бутирата. А эти субстанции обладают собственным альтерирующим действием — непривычные к ним эпителиоциты повреждаются. Кроме того, анаэробы выделяют летучие амины (особенно путресцин, триметиламин и кадаверин), ответственные за характерный «рыбный» запах. Однако одним запахом дело не обходится — амины в комбинации с нитратами (тоже неизбежный продукт деятельности условно-патогенных бактерий) образуют **нитрозамины**, а они, в свою очередь, **канцерогенны** сами по себе. Если же к этому процессу подключается ВПЧ, опасность диспластических изменений заметно возрастает.

Свой вклад вносит также **иммунный фактор**. При бактериальном вагинозе и предраковых/раковых поражениях шейки матки иммунный профиль меняется почти одинаковым образом, что было доказано в проспективном исследовании по уровням цитокинов (ИЛ-6, -8 и -10) и оксида азота (NO)<sup>12</sup>. Следовательно, возникающий относительный дефицит местных иммунных реакций будет облегчать как развитие баквагиноза на фоне папилломавирусной инфекции, так и наоборот.

Нельзя забывать также, что шейка матки соприкасается с той же самой,

патологически изменённой вагинальной средой, что и стенки влагалища. Это объясняет, почему бактериальный вагиноз часто сопряжён с **цервицитом**, при котором неизбежно происходит свободнорадикальное повреждение клеточного генома — ещё один фактор в копилку риска дисплазий у женщин с ВПЧ-инфекцией<sup>4</sup>.

И наконец, дополнительным, но не менее значимым ко-фактором цервикального канцерогенеза может выступать **снижение концентрации лактобацилл, вырабатывающих перекись водорода** ( $H_2O_2$ ). Бауэр (G. Bauer) и соавт.<sup>13</sup> отстаивают следующую модель усиления канцерогенеза: при нормофлоре во влагалище присутствует достаточное количество перекиси водорода и пероксидазы, что способствует образованию также хлорноватистой кислоты (НОСl), представляющей собой естественную систему противоопухолевой защиты: при появлении клеток с мутированным генотипом хлорноватистая кислота присоединяется к её рецепторам — супероксид-анионам — и посредством сложных механизмов провоцирует селективный апоптоз, т.е. программированную клеточную гибель. Безусловно, недостаток перекиси водорода плохо сказывается на системе «изымания» мутировавших клеток.

Таким образом, доказанная огромным метаанализом связь бактериального вагиноза и риска предраковых/раковых трансформаций цервикального эпителия имеет вполне чёткие патофизиологические основы и в итоге один общий знаменатель — **недостаточную функцию нормальной лактофлоры**. И это общая причина и бактериального вагиноза, и увеличения риска реализации онкогенного потенциала ВПЧ.

Именно сюда — на восстановление лактофлоры после «приструнения» чрезмерно активных условно-патогенных бактерий — и должны быть направлены усилия практиков.

## Кризис эффективности

Новости последних лет в микробиологии в целом и в проблеме бактериального вагиноза в частности состоят в открытии новой формы существования всех без исключения бактерий. Выяснилось, что почти все бактерии и одноклеточные грибы в организме человека при размножении на границе сред формируют **биоплёнки\***.

В целом биоплёнка напоминает собой некий прото-организм: она имеет дополнительную защиту от окружающей среды — внеклеточный матрикс. Клетки в различных плоскостях соприкасаются друг с другом и с внеклеточным матриксом, транспортирующим к ним питательные вещества\*\*. Интересно, что в таких сообществах у бактерий происходит «разделение труда» — они защищают друг друга; а часть, расположенная в поверхностных слоях биоплёнки, отличается сниженной метаболической активностью, что даёт больше шансов выжить при воздействии антибактериальных средств. Концентрация некоторых микроорганизмов

в этом конгломерате может достигать  $10^{11}$  КОЕ/мл. Патогенные бактерии способны покидать биоплёнку и обсеменять соседние области — так распространяются не только бактерии, но и сами биоплёнки.

Биоплёнки дают бактериям ценные бонусы: выживаемость таких колоний в присутствии агрессивных и анти-микробных веществ существенно повышается, и микроорганизмы могут оставаться жизнеспособными при уровнях повреждающего агента в 500–1000 раз выше подавляющих концентраций, изученных на клеточной взвеси. Для факторов же иммунной защиты — клеток и антител — микроорганизмы в сообществах практически недоступны.

**[ Снижение pH достоверно способствует разрыву бактериальных плёнок, и нормальная лактофлора постепенно замещает агрессивную. ]**

При бактериальном вагинозе бактериальные биоплёнки образуются у 90% пациенток. Эти структуры плотно прикреплены к поверхности эпителия и содержат, как правило, три группы микроорганизмов, основную долю которых составляет *G. vaginalis* (60–90% массы биоплёнки), меньшую — *Atopobium vaginae* и некоторые виды лактобактерий. Соответственно, становится ясно, откуда возникают рецидивы бактериального вагиноза — в качестве «золотого стандарта» при этом заболевании применяют метронидазол, тогда как биоплёнка, образованная *G. vaginalis* совместно с другими микроорганизмами, к нему устойчива. В результате спустя 5 нед после завершения терапевтического курса при отсутствии восстановления нормальной лактофлоры почти у всех пациенток гарднерелла возрождается — как феникс из пепла — из биоплёнок<sup>14</sup>.

Ещё один стандартный препарат — клиндамицин. Он, как выясняется, тоже не оптимален для лечения бактериального вагиноза, поскольку резко угнетает физиологическую микрофлору и тоже не разрушает биоплёнки; в результате, если не предприняты усилия по восстановлению пула лактобактерий, через некоторое время происходит новая экспансия условно-патогенных бактерий и возникает рецидив. Ещё один «фактор-минус» клиндамицина состоит в том, что, согласно данным ряда исследователей<sup>15</sup>, анаэробная микрофлора формирует устойчивость к клиндамицину быстрее, чем к метронидазолу, поэтому при первом эпизоде заболевания клиндамицин назначать не следует.

Скорее всего, именно вышеперечисленные факторы обусловили «провал» рекомендованных в 2010 году Центром по профилактике и контролю заболеваний США (CDC) терапевтических схем с использованием метронидазола и клиндамицина<sup>16</sup>: уже спустя месяц после окончания лечения по указанным схемам рецидив наступает у 30% пациенток, через 6 мес — у 70%, а через год — у 90%. Поддерживающая антибиотикотерапия не только не решает этой проблемы, но и грозит формированием новых устойчивых штаммов, а также связана

\* Масштабная публикация о биоплёнках запланирована редакцией в следующем выпуске журнала.

\*\* См. статью И.В. Чеботаря «Микробные республики и антимикробная тирания». StatusPraesens. 2012. №4 [10]. С. 21–24.

с побочными реакциями: нарушением функций пищеварительного тракта, периферической нейропатией и суперинфекцией грибами рода *Candida*<sup>17–19</sup>.

## Слабое место ПРОТИВНИКА

Тем не менее ахиллесова пята биоплёнок была обнаружена — это **кислотность среды**. Как выяснилось, биоплёнки разрушаются гораздо быстрее при низком рН, и *G. vaginalis* переходит в так называемое «планктонное состояние», где быстро погибает, поскольку генетически не приспособлена жить в кислой среде<sup>14</sup>. Кроме того, при повышенной кислотности бактериальная плёнка теряет устойчивость к антимикробным препаратам. **Снижение рН достоверно способствует разрыву бактериальных плёнок**, и нормальная лактофлора постепенно замещает агрессивную<sup>20–22</sup>. Именно поэтому средства, закисляющие вагинальную среду, имеют самостоятельное терапевтическое значение при бактериальном вагинозе.

Одно из самых изученных средств для подкисления влагалищного секрета — аскорбиновая кислота для интравагинального применения (препарат

нико выздоровление наступило у 86,3% пациенток основной группы и всего у 7,6% из группы плацебо ( $p < 0,0001$ )<sup>23</sup>.

**Противорецидивные успехи** аскорбиновой кислоты в течение ближайшего полугодия после окончания лечения бактериального вагиноза были доказаны в недавнем отечественном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании<sup>24</sup>. В нём приняла участие 142 женщины с бактериальным вагинозом: 74 получили аскорбиновую кислоту интравагинально (1 вагинальная таблетка в день, 6 дней подряд после менструации, 6 циклов), 68 — плацебо. В течение первых 3 мес в основной группе рецидивов оказалось значительно меньше, чем в группе плацебо, — 6,8 vs 14,7%. Спустя 6 мес в группе, получавшей аскорбиновую кислоту, рецидивов было вдвое меньше, чем в группе плацебо, — 16,2 vs 32,4% ( $p = 0,024$ ). Очевидно, далеко не последнюю роль в такой заметной противорецидивной успешности играет факт разрушения под её влиянием биоплёнок, а также иммуномодулирующее действие, обусловленное активацией хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов<sup>25</sup>.

Совершенно ту же цель — не только окончательное устранение самого баквагиноза, но и предупреждение

зависимости рН и активации роста собственных лактобактерий — вагинальные таблетки аскорбиновой кислоты). А вот вторым этапом рациональной может быть **противорецидивная терапия**, например по той же схеме, которая доказала свою эффективность<sup>24</sup> (6 циклов подряд после *menses* 6 дней по 1 таблетке аскорбиновой кислоты в день).

И тогда можно говорить о том, что в этой ситуации врач сделал всё возможное для облегчения процесса самостоятельной элиминации ВПЧ — он застраховал женщину от множества неблагоприятных следствий этого крайне неудачного сочетания: ВПЧ + бактериальный вагиноз.



Логическая загадка о том, что первично, курица или яйцо, полностью применима к клиническому сочетанию ВПЧ-инфицирования и бактериального вагиноза. С одной стороны, доказано, что баквагиноз способствует инфицированию папилломавирусом и облегчает тому жизнь, содействуя трансформации цервикального эпителия самыми разными факторами. С другой стороны, ВПЧ, меняя иммунный статус, становится удачным фоном для дисбиотических сдвигов вагинальной микроэкологии.

Однако здесь гораздо важнее причин — следствия, а они таковы, что оставлять женщину, у которой впервые выявлен ВПЧ онкогенного типа, без аргументированных врачебных внушений — неверно с разных точек зрения. Женщину следует предупредить о повышенном внимании к самой себе; при малейших признаках вагинального дискомфорта (а баквагиноз почти в половине случаев асимптомен) ей нужно прийти к гинекологу для внимательной диагностики и тщательного лечения. Это может стать очередным шагом на пути если не преодоления, то хотя бы некоторого улучшения печальной статистики по раку шейки матки, занимающему второе место у женщин всего мира после рака молочной железы и несущего ответственность за четверть миллиона преждевременных женских смертей ежегодно. **SP**

[ Чтобы облегчить элиминацию ВПЧ онкогенных типов, лечение бактериального вагиноза может быть целесообразно дополнить длительной противорецидивной терапией для поддержки нормофлоры. ]

«Вагинорм С»), снижающая рН влагалища (уже через 2 ч после введения<sup>15</sup>). Курс терапии выраженно подавляет рост анаэробов, восстанавливая нормофлору (*L. acidophilus*, *L. gasseri*). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 277 амбулаторных больных с диагнозом бактериального вагиноза, выставленным по критериям Амсея (минимум три признака из четырёх). Женщины получали аскорбиновую кислоту 250 мг интравагинально 1 раз в день в течение 6 сут. По клинической динамике и цитологическому заключе-

очень вероятных его рецидивов — необходимо преследовать и в условиях высокого риска предраковых трансформаций цервикального эпителия, особенно с учётом того, что сама по себе ВПЧ-инфекция тоже может провоцировать бактериальный вагиноз. Именно поэтому при выявлении у женщины ВПЧ-инфицирования, в первую очередь онкогенными типами, и бактериального вагиноза в целом правильной будет активная тактика. На первом этапе лечения важно устранить сам влагалищный дисбиоз и восстановить нормоценоз (антисептики, а затем средства для нормали-



© JPCPROD/Shutterstock

# Осторожно: аборт!

Для библиографических ссылок

• Дикке Г.Б. Инфекционные осложнения при искусственном прерывании беременности — вызов современной медицине // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 51—56.

## StatusPraesens



# без антибиотиков здесь не обойтись

Инфекционные осложнения при искусственном прерывании беременности — вызов современной медицине



**Автор:** Галина Борисовна Дикке, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН (Москва)

**Копирайтинг:** Ольга Катаева

В последние годы достигнуто значительное снижение количества аборт<sup>1</sup>, хотя в целом нежелательная беременность, безусловно, остаётся нерешённой проблемой российского общества. Теперь пришло время обратить более пристальное внимание на вопрос **качества** медицинской помощи при нежелательной беременности. На фоне достижений мирового сообщества в сфере обеспечения безопасности пациенток при аборте этот вопрос обострился как никогда.

**П**одходы к оценке медицинских последствий аборта в российской и зарубежной литературе имеют существенные различия. За рубежом на основе методов доказательной медицины пришли к выводу об отсутствии влияния на репродуктивное здоровье женщины **современных** технологий прерывания беременности<sup>2</sup>. В России же в средствах массовой информации тиражируются сведения о «калечащих» последствиях любого аборта<sup>3–5</sup> независимо от метода его проведения. А ведь именно метод — ключевой вопрос, поскольку 70% искусственных прерываний беременности выполняются в нашей стране методом дилатации и кюретажа (ДиК)<sup>1,6,7</sup>, т.е. классического «выскабливания» (называемого у нас хирургическим абортом), от которого развитые страны отказались ещё в 60-х годах прошлого столетия.

Как бы то ни было, возвращаясь к вопросам качества даже безопасного прерывания беременности, наиболее актуальной проблемой на современном этапе признана профилактика **инфекционных осложнений**, поскольку существующие инфекции гениталий существенно повышают риск неблагоприятных исходов аборта<sup>3,8,9</sup>. Посколь-

ку единые подходы к профилактике инфекционных осложнений после искусственного прерывания беременности не разработаны, стандарты медицинской помощи женщинам при нежелательной беременности и аборте отсутствуют, практикующим врачам будет полезен обзор данных по этому вопросу, соответствующих строгим рамкам доказательной медицины.

Несмотря на то что в критическом осознании научной ценности любой информации исследователи придерживаются правила 5-летнего «разбега» литературных источников, в представленном обзоре глубина поиска составила 10 лет для оригинальных исследований, 3 года — для метаанализов (обзоры) и клинических рекомендаций (Clinical Guidelines). Это та самая осознанная необходимость, которая позволила авторам настоящего обзора, опираясь на весьма авторитетные источники, предоставить читателям журнала наиболее полную и корректную информацию о рациональных подходах к профилактике инфекций после аборта.

Поиск осуществляли в базах данных Cochrane Collaboration, PubMed, Medline, на сайтах Всемирной организации здравоохранения, Королевского

## Другой хирургический

При поиске необходимой информации в зарубежных источниках русскоязычная аудитория может столкнуться с неожиданной сложностью. Термин «surgical abortion» по сей день очень часто можно встретить в публикациях на PubMed.com, причём вполне серьёзно и доказательно обсуждаются в том числе преимущества этого метода в сравнении с медикаментозным прерыванием беременности. Например, иностранная публикация 2013 года<sup>10</sup> позволяет сделать такой вывод: хирургический аборт, выполненный в сроке до 7 нед беременности, несёт в себе гораздо меньший вред для организма женщины, чем аборт более позднего срока. Что это — ренессанс хирургического аборта? А как же тогда современные и бесспорно прогрессивные представления о необходимости отказа от выскабливания? А всё, оказывается, очень просто! Дело в том, что термин «surgical abortion» сегодня в англоязычной литературе применяют для обозначения вакуумной аспирации, а не традиционных для нашего понимания дилатации и кюретажа.

Сбить с толку может также «elective abortion — surgical» или «therapeutic abortion — surgical», достаточно помнить, что под этими терминами за границей понимают искусственное прерывание нежелательной беременности с применением специального вакуумного отсоса.

и Американского общества акушеров-гинекологов (RCOG, Великобритания, и ACOG, США), Национальной федерации абортов (NAF, США), Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Института Гуттмахера (США)<sup>11–15</sup> по ключевым словам «инфекция», «антибиотики», «профилактика», «осложнения» в ассоциации со словами «аборт», «легальные аборт» и «медицинский аборт». Уровни доказательности рекомендаций приведены в соответствии с требованиями, оформленными по классификации RCOG<sup>16</sup>.

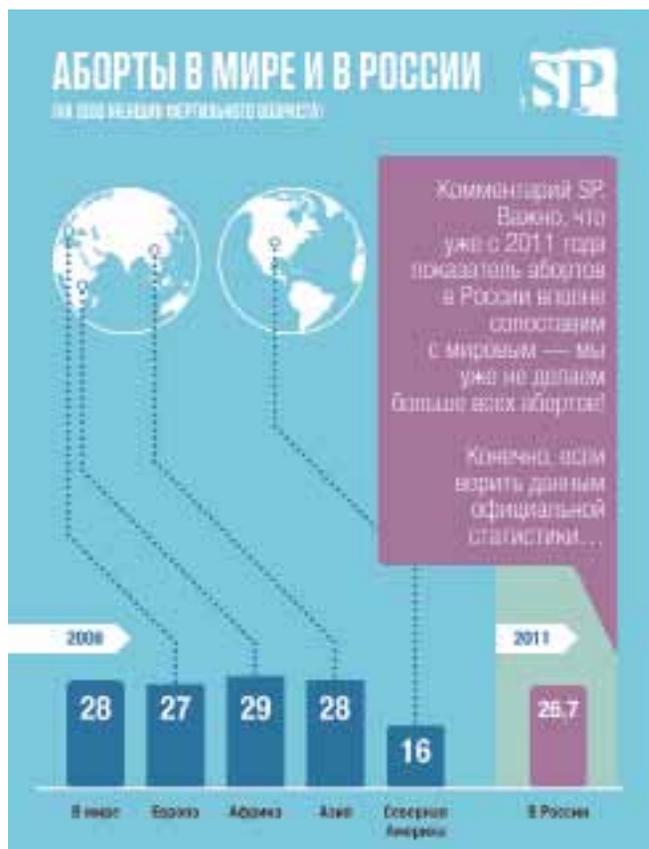
## Оцифрованная опасность

Для прояснения масштаба проблемы инфекционных пост-абортных осложнений обратимся к статистике собственно абортов. По данным ВОЗ, в 2008 году показатель абортов в мире составил 28 на 1000 женщин фертильного возраста (15–45 лет)<sup>17</sup>. При этом разброс между развитыми и развивающимися странами был невелик — от 24 до 29 соответственно (например, в США прерывают нежелательную беременность 16 из 1000 женщин<sup>18</sup>). В 2010 году в России было проведено 28 абортов на 1000 женщин фертильного возраста (15–49 лет; вместе с самопроизвольными и другими видами абортов)<sup>1</sup>, а в 2011 — 26,7, что вполне сопоставимо с мировыми показателями. И это действительно **новость**, поскольку до сих пор было распространено мнение о чрезмерно большом количестве абортов в нашей стране. Правда, говорим мы сейчас только об официальной статистике.

На этом фоне общая частота инфекций после легального аборта в I триместре в целом невелика, но колеблется в определённом диапазоне в зависимости от выбранных критериев, которые отличаются в разных странах. Так, в США независимо от используемого метода регистрируют менее 1% инфекционных осложнений абортов, а в Великобритании — на порядок выше<sup>17</sup>. Когда в качестве объективного критерия используют, например, температуру тела 38 °C и более, уровень частоты инфекционных осложнений оценивают в диапазоне 0,01–2,44%<sup>9</sup>.

Данные обзора 65 исследований **по медикаментозному аборту** с участием 46 421 женщины, полученные исследователями из Колумбийского университета С. Шеннон и соавт. (Shanon C. et al.), показали частоту инфекционных осложнений 0,92% после его проведения в сроке до 26 нед гестации<sup>19</sup>. В сравнении показателя частоты инфекционных осложнений при искусственном прерывании гестации хирургическим и медикаментозным путём в I триместре именно фармаборт имеет больше преимуществ. На протяжении четырёх лет экспертам авторитетнейшей организации — FDA — удалось выявить 607 неблагоприятных исходов медикаментозного аборта<sup>20</sup>. Серьёзные или опасные для жизни инфекции возникли у 46 женщин (7,6% от числа всех зарегистрированных осложнений).

Другое интересное ретроспективное исследование, изучавшее 95 163 выполненных медикаментозных аборта, продемонстрировало 206 случаев осложнений, требующих госпитализации пациенток, из них 19 были инфекционными (0,02%; 95% ДИ от 0,01–0,03%)<sup>21</sup>.



## Prognosis pessima: летальность

В США в 2008 году зафиксировано относительно небольшое число смертей, связанных с легальным абортом, — 0,7 случая на 100 000 прерываний гестации<sup>17</sup>, однако из них примерно 30% связаны с инфекционными осложнениями<sup>22</sup>.

По данным Американской федерации планирования семьи, исходный риск тяжёлых случаев послеабортных инфекционных осложнений (сепсис или смерть) составляет 9,3 на 10 000 медицинских абортов (0,09%)<sup>15</sup>. Сепсис, обусловленный *Clostridium sordellii*, стал причиной восьми случаев материнской смертности от инфекций после всех медикаментозных абортов в США, выполненных к 2010 году<sup>23</sup>. Кстати, этот микроорганизм вызывает осложнения не только после медикаментозного аборта: женщины также умирали из-за инфицирования им после родов, выкидышей, хирургического аборта и лечения заболеваний шейки матки у небеременных<sup>24</sup>. Тем не менее связи между септическим шоком и приёмом мифепристона или мизопростола не установлено<sup>25</sup>.

Данные о материнской смертности в России приведены в общей совокупности абортов, включая самопроизвольные: в 2003—2009 годах в среднем по этой причине ежегодно умирали около 100 женщин (125 — в 2003-м, 76 — в 2006-м, 93 — в 2009 году), что в структуре материнской смертности составило 25,5; 19,6 и 20,3% соответственно. При этом доля умерших женщин от медицинского (легального) аборта в I триместре в среднем за этот период — 4%, а за 2008—2009 годы — 1,1% (по одному случаю в год), причём в 2009 году причиной гибели женщины стал эпилептический статус<sup>26</sup>. Основное количество материнских смертей наблюдают при выполнении аборта в поздних сроках.

Резюмируя, важно отметить, что уровень летальности при безопасных абортах (выполненных в медицинских учреждениях) существенно ниже, чем при небезопасных (внебольничных и криминальных). Даже при самом низком уровне небезопасных абортов (Восточная Европа) материнская смертность после аборта составляет 30 случаев, что в 40 раз выше, чем в США.

Кроме того, эксперты отмечают, что при увеличении срока беременности на каждые 2 нед риск материнской смертности увеличивается в 2 раза независимо от метода и достигает максимума при сроках выше 20 нед<sup>17</sup>. **Основная причина материнской заболеваемости и смертности — внебольничный аборт.** Квалифицированно выполненный искусственный аборт очень редко вызывает тяжёлые осложнения<sup>11,17</sup>, хотя это и не снимает необходимости активных профилактических мероприятий.

[ При увеличении срока беременности на каждые 2 нед риск материнской смертности увеличивается в 2 раза независимо от метода. ]



## Засланные агенты

Наиболее значимыми в развитии инфекционных осложнений после искусственного прерывания беременности считают **хламидии и гонококки (А\*)**<sup>27</sup>. Отмечено, что распространённость обеих инфекций выше среди молодых и бедных женщин, женщин с определёнными факторами риска (большое количество половых партнёров, ранний сексуальный дебют, выявленная [острая или хроническая]

\* Здесь и далее уровни доказательности приведены по классификации RCOG16.

гонорейная или хламидийная инфекция в течение последних 12 мес)<sup>16</sup>. К слову, в нашей стране в 2009 году заболеваемость хламидийной инфекцией составила 80,3 на 100 000 населения<sup>28</sup>, однако данные по её распространённости весьма дискуссионны ввиду высокой доли бессимптомного «носительства».

Особую роль играет *C. trachomatis* как фактор персистирующего длительно текущего патологического процесса в развитии **хронического эндометрита**<sup>29</sup>. И вот что интересно: практически лю-

бые внутриматочные вмешательства и роды сопровождается манифестация клинической картины эндометрита, и после аборта нередко её расценивают как «осложнение, возникающее вследствие травмы эндометрия», однако именно последнее утверждение неверно по сути. Так, изучение 1032 женщин, которые подверглись хирургическому аборту в I триместре без антибиотикопрофилактики, показало, что наличие *C. trachomatis* до аборта повышает риск лапароскопически подтверждённых сальпингитов в 30 раз (ОР 30; 95% ДИ 11–85) и эндометрита (без сальпингита) — в 4 раза (ОР 4,1; 95% ДИ 2,5–6,7). В целом в присутствии *C. trachomatis* опасность ВЗОМТ возрастает в 9 раз<sup>9</sup>.

Этиологически менее значимы **микоплазмы, анаэробы и вирусы**, а о роли условно-патогенных микроорганизмов в литературе сведений практически нет. Тем не менее очевидно, что при процедурах с доступом в полость матки через шейку бактериальное обсеменение неизбежно<sup>9</sup>, тогда как медикаментозный аборт этот риск практически исключает — скорее всего именно поэтому инфекции гораздо реже осложняют медикаментозный аборт по сравнению с хирургическим.

Участие **бактериального вагиноза** в развитии инфекционных осложнений искусственного прерывания беременности до сих пор признаётся не всеми специалистами. Эксперты RCOG считают его одним из ведущих факторов риска послеабортной инфекции (С)

## Лихорадка при медикаментозном аборте: диффдиагноз

Симптомы	Побочное действие мизопростола	Инфекция
Время возникновения	В течение первых часов после приёма	Через 8 ч и более после приёма мизопростола
Продолжительность	2–3 ч	Постоянная на протяжении нескольких дней
Степень гипертермии	Субфебрильная (37,0–37,8 °С)	38 °С и выше
Купирование	Самостоятельно без использования лекарственных препаратов	Необходимы медикаменты
Частота	4–37%	0,09–0,5%

## Умерла от сепсиса после медаборта

В официальной структуре материнской смертности о летальных исходах после медикаментозного прерывания беременности сообщений нет<sup>1</sup>. И всё же один клинический случай, наступивший в подобных условиях, известен (в статистике отнесён на счёт сепсиса).

31 августа 2011 года пациентка Ш., 36 лет, обратилась в частную медицинскую клинику для прерывания беременности в сроке 5 нед. Наличие маточной беременности и её срок были подтверждены данными УЗИ. В плановом порядке выполнены анализы на RW, HBs и ВИЧ. В этот же день пациентка в присутствии врача приняла мифепристон в дозе 600 мг, а 2 сентября — мизопропол в дозе 400 мкг. Контрольное УЗИ назначили на 12 сентября. Однако именно в этот день пациентка в тяжёлом состоянии поступила в гинекологическое отделение и 13 сентября скончалась в связи с развитием послеабортного панметрита, сальпингита, пельвиоперитонита, сепсиса, септического шока III степени, септицемии. Из цервикального канала в значительном количестве высеяли стафилококк и гемолитический стрептококк.

Ретроспективно было выяснено, что в период между днём приёма мизопростола и поступлением в стационар больная отмечала наличие субфебрильной температуры тела, слабости, недомогания и связывала это состояние с ОРВИ, которым она «заразилась» от своего ребёнка.

Дальнейший анализ документации показал, что развитие септического состояния у пациентки Ш. могло произойти вследствие гематогенного инфицирования из очагов хронической инфекции (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит), вызванной стафилококком и гемолитическим стрептококком, на фоне сниженного иммунитета и общих защитных сил организма (указание на наличие аллергической реакции и, возможно, влияющая вирусная инфекция от контакта с больным ребёнком).

Скорее всего данный случай следует рассматривать как трагическое стечение обстоятельств: совокупности клинических особенностей соматического статуса пациентки (наличие очагов хронической инфекции и снижение защитных сил организма) и внешних факторов, приведших к инфицированию матки и дальнейшему прогрессированию инфекционного процесса, имеющего молниеносный характер течения. Однако видны и ошибки. В частности, лечащий врач не назначил пациентке антибиотикопрофилактику, хотя анамнез требовал особого внимания к этому вопросу. Кроме того, женщина не была информирована о необходимости срочного обращения к врачу при появлении «тревожных» симптомов, свидетельствующих о развитии инфекционного процесса.

наряду с хламидиями и гонококками<sup>16</sup>, а, например, о значительном снижении риска ВЗОМТ после аборта при назначении профилактики<sup>9</sup> найдено лишь одно сообщение. Высокую вероятность послеабортного эндометрита в условиях инфицирования беременных возбудителями ИППП и наличия сочетанных инфекций подтверждают и отечественные исследователи<sup>3</sup>.

Вопросу взаимосвязи вагинальной микроэкологии, ВЗОМТ и различных внутриматочных вмешательств посвящено достаточное количество исследований. Мнения экспертов единодушны: аборт сам по себе не служит причиной отдалённых последствий в виде невынашивания беременности, предлежания плаценты, низкой массы тела новорождённых, причём они происходят с той же частотой, что и у женщин, перенёсших ВЗОМТ, вне связи с процедурой прерывания беременности. Перечисленные осложнения становятся результатом именно **инфицирования матки ещё до наступления беременности и её прерывания (В)**<sup>5,17,30</sup>. Так, обследование женщин, которые перенесли инфекцию в послеабортный период<sup>9</sup>, демонстрирует, что в этой группе пациенток вторичное бесплодие, диспареуния, тазовые боли и спонтанные аборты при **последующей** беременности более вероятны.

В свою очередь риск восходящей инфекции патогенными микроорганизмами непосредственно во время аборта, выполненного в лечебном учреждении, ничтожно мал. Все случаи тяжёлых инфекционных осложнений признаны результатом **внебольничных вмешательств**, что наиболее актуально для стран с высоким уровнем небезопасных абортов<sup>17</sup>.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что **перед** осуществлением аборта крайне важно диагностировать уже имеющуюся инфекцию и провести соответствующие профилактические мероприятия.

## Подводные камни диагностики

Инфекционные осложнения после аборта, выполненного любым методом, обычно диагностируют на основании клинической картины. Среди сим-

птомов выделяют следующие: боль в области малого таза, кровотечение, лихорадку, болезненную матку (пальпаторно нормальную или мягковатую), влагалищные выделения с запахом. По данным УЗИ полость матки может быть свободна от тканей гестации или определяют наличие остатков.

В связи с тем, что мизопроустол, используемый для медикаментозного аборта, повышает температуру тела, необходимо дифференцировать лихорадку, связанную с действием простагландинов, от лихорадки, вызванной инфицированием матки.

Эксперты FDA рекомендуют обращать внимание на следующие симптомы: слабость, тошноту, рвоту, диарею с наличием или без боли в животе, с гипертермией или без неё, а также другие клинические данные, указывающие на инфекцию, за исключением случаев тахикардии, если эти признаки появились **спустя 24 ч после аборта**. Особенно важен анализ крови — значительный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и гемоконцентрация могут быть признаками сепсиса. Результаты анализа крови показательны и для дифференцировки с обычными реакциями на медикаментозный аборт, вызванными приёмом мизопроуста<sup>24,31</sup>.

При первых же признаках пациентку следует госпитализировать в стационар и провести полный комплекс лечения, включающий антибактериальную, трансфузионную и другие виды терапии в соответствии с принципами лечения тазовых инфекций. При инфицировании на фоне остатков тканей гестации показана вакуумная аспирация.

## Подумать заранее

Сегодня уже не вызывает сомнений постулат, что антибиотики, рекомендуемые женщине параллельно с процедурой аборта, способны предотвратить инфекционные осложнения (А). На основе анализа данных 19 рандомизированных клинических исследований, включённых в метаанализ, риск инфекционных осложнений у женщин, получающих антибиотики, был ниже на 58% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,47–0,71) в отличие от пациенток, которые получали плацебо. Причём защитный эффект антибиотиков был очевиден независимо от того, к каким подгруппам были отнесены обследуемые женщины: с историей воспалительных заболеваний (ОР 0,56; 95% ДИ 0,37–0,84), с выявленной хламидийной инфекцией во время процедуры (ОР 0,38; 95% ДИ 0,15–0,92), к группе низкого риска (ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,90) и группе без хламидий (ОР 0,63; 95% ДИ 0,42–0,97)<sup>9,32</sup>.

На основании указанного систематического обзора была предложена универсальная стратегия профилактики путём назначения антибиотиков в периоперационный период при **хирургическом аборте**<sup>16,17</sup>. Ряд исследований показал, что профилактические меры более экономически эффективны, даже когда применяли азитромицин, который намного дороже, чем доксициклин<sup>9,27</sup> (сравнивали, что дешевле — лечить всех профилактически или сначала найти ИППП и лечить только инфицированных). Предпочтение скрининга перед антибиотикопрофилактикой было определено только для регионов, испытывающих дефицит антибиотиков<sup>9,14</sup>.

До последнего времени вопрос о необходимости профилактического назначения антибиотиков при **медикаментозном**

**аборте** практически не изучали. Однако в одном недавнем исследовании<sup>15</sup> была показана реальная возможность снизить риск серьёзной инфекции при медикаментозном аборте с 0,093 до 0,025% посредством перехода с вагинального на буккальный путь введения мизопроуста. И, наконец, самое важное — исследование позволило доказать сокращение инфекционного риска до 0,006% при рутинной антибиотикопрофилактике.

Таким образом, сегодня можно с высокой долей уверенности утверждать, что применение антибиотиков должно войти в стандарты оказания медицинской помощи при нежелательной беременности **независимо от выбранного метода её прерывания**.

## Что, когда, кому и сколько?

Наиболее обсуждаемые препараты выбора — нитроимидазолы (**метронидазол** и **тинидазол**), **доксициклин**, **азитромицин** и **цефтриаксон**. Их высокая эффективность продемонстрирована во многих исследованиях: для нитроимидазолов снижение риска на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,31–0,80) (В), для доксициклина — на 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,94) (А) с аналогичным показателем для азитромицина. Несмотря на довольно высокий — 76% — показатель снижения риска



© Вячеслав Палес / Фотобанк Лори

## Профилактика инфекционных осложнений при прерывании беременности, RCOG (2011)<sup>16</sup>

Для женщин, не обследованных на ИППП

**Азитромицин** 1 г внутрь в день аборта, а также **метронидазол** 1 г ректально или 800 мг внутрь до или во время аборта или

**Доксициклин** 100 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней начиная со дня аборта, а также **метронидазол** 1 г ректально или 800 мг перорально до или во время аборта

Для женщин, у которых не выявлено хламидийной инфекции

**Метронидазол** 1 г ректально или 800 мг внутрь до или во время аборта

инфекционных постабортных осложнений, характерный для цефтриаксона (ОР 0,24; 95% ДИ 0,06–0,93)<sup>9</sup>, этот антибиотик всё же не должен применяться, поскольку неэффективен в отношении хламидий.

Относительно **времени** назначения антибиотиков показано, что слишком ранний приём лишь увеличивает риск побочных эффектов и может способствовать формированию резистентности микроорганизмов, в то время как задержка приёма препарата **даже на 3 ч** после хирургического аборта может привести к полному отсутствию эффекта профилактики<sup>33</sup>. Рекомендации, разработанные на основе исследований с использованием доксициклина, свидетельствуют об эффективности и безопасности этого препарата для целей периперационной профилактики инфекций (А). Его следует назначить **в день операции до её начала** (возможно, накануне вечером после ужина, но не ранее 12 ч до манипуляции для снижения побочных эффектов [А])

**[ При баквагинозе независимо от наличия клинической картины следует провести санацию, отдавая предпочтение местным антибактериальным средствам. ]**

коротким курсом (для минимизации риска резистентности) — достаточно одной дозы (А) — либо коротким периперационным курсом. Назначение антибиотиков после аборта профилактического эффекта не даёт (С).

Современные рекомендации таковы: все женщины при искусственном прерывании беременности должны получать антибиотики против хламидий, гонококков и анаэробов, чтобы уменьшить риск послеабортной инфекции<sup>34</sup> — как при хирургическом (А), так и при медикаментозном аборте (С)<sup>33</sup>. В руководстве RCOG (2011)<sup>16</sup> рекомендованы схемы, представленные в таблице.

В опубликованных в 2010 году Рекомендациях по лечению ИППП<sup>35</sup> и Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *S. trachomatis*<sup>29</sup>, основными

препаратами названы азитромицин (1 г внутрь однократно) и доксициклин (7-дневным курсом по 100 мг 2 раза в сутки)<sup>5</sup>.

Последние тенденции, описывающие появление суперустойчивых бактерий, в попытке оптимизировать антибиотикотерапию заставляют искать пути **местного** применения противомикробных средств. Местное использование **антисептических** растворов для санации считают обычной практикой в попытке уменьшить риск инфекции при хирургическом аборте, предполагая, что влагалищные процедуры эффективны. Тем не менее доказательных данных, подтверждающих этот вывод, недостаточно. Количество высеваемых видов бактерий во влагалище снижается с 5,6 до 0,1 на одну пациентку, но число видов в канале шейки матки уменьшается с 3,9 лишь до 1,7<sup>9</sup>. Таким образом, угнетение вагинальных видов бактерий не коррелировало с изменением количества бактерий внутри шейки матки. Сравнивали также эффективность повидон-йода с хлоргексидином в пользу последнего (рост вагинальных культур условно-патогенной микрофлоры после обработки влагалища наблюдали соответственно в 62 и 22%)<sup>9</sup>, однако при этом риск инфекций не уменьшался (В).

Важный вопрос, нередко возникающий перед практикующим врачом при прерывании беременности, — **лечение клинически выраженных инфекций**, вызванных анаэробами. В этом случае также предпочтительны схемы с введением метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней по сравнению с однократной дозой 2 г внутрь (эффективность 82 против 62%)<sup>34</sup>. Существует мало доказательств пользы от продолжения терапии более 7 дней. При этом не следует забывать о необходимости восстановления нормальной микроэкологии влагалища с помощью любого из доступных для этого средств.

Роль бессимптомного бактериального вагиноза в развитии инфекционных осложнений после инвазивных вмешательств бесспорно доказана. Тем не менее вопрос роли местной терапии этого состояния требует переосмысления. Устранение бактериального вагиноза снижает долю инфекционных осложнений искусственного прерывания беременности на 10–75%<sup>36</sup>. Добавление к интравагинальному метронидазолу миконазола увеличивает эффективность терапии и предотвращает вагинальный кандидоз, который нередко развивается после монотерапии метронидазолом<sup>37</sup>. Весьма удачный вариант — «Метромикон-Нео», в состав которого входит 500 мг метронидазола в сочетании со 100 мг миконазола нитрата. Восстановление нормальной лактофлоры после завершения курса терапии сегодня следует считать непреложным правилом.



При всей очевидной остроте проблемы аборта важно осознать: гораздо больший потенциал опасности несут в себе именно его осложнения, в том числе инфекционные. Женщины умирают не от аборта — они гибнут от его осложнений. Именно поэтому использование антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений в программах прерывания нежелательной беременности следует признать обязательным, возведя в ранг рутинного. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

# МЕТРОМИКОН-НЕО®

• МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг

+

• МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг

# 1+1=3

• ПРОТИВОМИКРОБНОЕ

• ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ

• ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ



- **Широкий спектр действия:**  
простейшие – *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*; облигатные анаэробные микроорганизмы: Грам (-) бактерии, Грам (+) бактерии, факультативный анаэроб *Gardnerella vaginalis*, дерматомицеты, дрожжи и различные виды грибов рода **Candida**
- Тройной механизм действия (обладает противомикробным, противопротозойным и противогрибковым действием)
- Профилактика кандидозной суперинфекции
- Равномерно распределяется по поверхности слизистой оболочки
- Самая назначаемая гинекологами комбинация\*
- Доступен по цене

\* *Prindex «Мнение практикующих врачей» 20 волна*

ОАО «Авексима»,  
Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1.  
Тел. +7 (495) 258-45-28

  
avexima®



**ТЕХНО**  
УЗУИЩЕ  
СЕГОДНЯ

**StatusPraesens**

Для библиографических ссылок

• Рябинкина Т.С. Дискуссионные аспекты кольпоскопии и цервикогистероскопии в репродуктологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 59–65.

# И на первый взгляд как будто не видна

Дискуссионные аспекты кольпоскопии  
и цервикогистероскопии в репродуктологии

По материалам выступлений докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН Оспана Абдрахмановича **Мынбаева** (Москва), доц. Марины Ювенальевны **Елисейевой**, канд. мед. наук Тамары Николаевны **Бибневой** (Москва) в рамках VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии»

Автор-обозреватель: Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens

Последнее десятилетие в эндоскопии было богато на новые данные и технологии. И действительно, эндоскопистам есть что обсудить: тому свидетельством «Неделя минимально инвазивной хирургии» (Minimally invasive surgery week) — всемирный конгресс, прошедший в августе этого года в Вашингтоне. Чрезвычайно показательно, что один из дней на нём был целиком посвящён новым технологиям амбулаторной гистероскопии: слишком уж большой пласт дискуссионных вопросов накопился по этой теме.

В нашей стране эта тема — также предмет огромного интереса врачей-практиков: на VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», состоявшемся в сентябре 2013 года, особое внимание было уделено именно вопросам минимально инвазивных методик в гинекологии.

Эволюция гистероскопической техники продолжается вот уже в течение 200 лет, однако и в наши дни принцип конструкции гистероскопа остался тот же, что и два века назад: оптическое устройство, источник света, вводимая жидкая среда для расширения полости матки, каналы для притока и оттока жидкости и канал для хирургических инструментов. Однако развитие не останавливается, и главной технологической новинкой последних 2 лет, пришедшей на смену так называемой «офисной гистероскопии», стала технология **единовременной кольпо-цервикогистероскопии**.

При всей громоздкости термина методика оказалась на удивление удобной

и практически сразу обрела горячих поклонников. Да и противники ждать себя не заставили — жаркая дискуссия разгорелась в ходе секционного заседания «Дискуссионные аспекты кольпоскопии и цервикогистероскопии в репродуктологии», состоявшего в первый день сочинского семинара, 7 сентября.

Новинки оснащения:  
плюсы и не только

В начале секции доц. Марина Ювенальевна **Елисейева** (Москва) представила краткий обзор всех новшеств, расширяющих диагностические и лечебные возможно-

[ Главной технологической новинкой последних 2 лет, сменившей «офисную гистероскопию», стала технология единовременной кольпо-цервикогистероскопии. ]

сти современных инструментов. Ещё в 1980 году медицинской общественности были представлены микрогистероскопы проф. Жака Аму, позволяющие проводить видеоэндоскопию, что в своё время стало огромным достижением. XXI век счастливо обогатил эндоскопию **ксеноновыми лампами** (дающими чёткое изображение и белый свет), оптоволоконным принципом передачи изображения, **жидкокристаллическими экранами**. Радиус обзора современных гистероскопов составляет уже 70°.

Отдельным акцентом докладчик пояснила тенденцию по **миниатюризации** эндоскопической техники с клинических позиций. **Введение** при гистероскопии жидкой среды в полость матки **осуществляют** под давлением, поэтому за счёт сокращений миометрия возникает болевой синдром. Кроме того, болезненно введение инструмента в цервикальный канал и полость матки, а также соприкосновение с эндометрием в любой точке. В стремлении минимизировать болевой синдром 5-миллиметровая оптика сначала была заменена на 2-миллиметровую, а сегодня на практике можно встретить уже и 1,5-миллиметровые линзы. Тем не менее не бывает плюсов

ощущения при введении), действительно имеет свои минусы. В числе последних — дороговизна, трудности в управлении и обслуживании, нечёткое изображение, отсутствие операционного канала (для хирургических инструментов). Кроме того, его «сильная» сторона — гибкость — проявила свои слабости: при введении в полость матки он склонен сгибаться и заворачиваться, что не позволяет осмотреть при гистероскопии все стенки матки. Именно в связи с многочисленными минусами признанный основоположник амбулаторной гистероскопии в мире — итальянский проф. Стефано Беттоки (Stefano Bettocchi) — в целом не рекомендует применять этот прибор. К сожалению, именно такие гибкие гистероскопы в некоторой степени дискредитировали в своё время идею офисной гистероскопии как таковой: в попытке сократить болевые ощущения чрезмерная увлечённость «гибкостью» сыграла плохую службу — участились ложноотрицательные гистероскопические заключения.

В конце минувшего века произошла революция, определившая саму возможность амбулаторных эндоскопических внутриматочных манипуляций, т.е. ма-

ние»), что неизбежно увеличивает длину пути электрического тока — ткани за счёт сопротивления вокруг активного электрода сильно нагреваются. Особенно важно, что современные системы (например, биполярный электрод ViproTode, Richard Wolf) позволяют проводить манипуляции без обезболивания и расширения цервикального канала, — именно эти возможности клинического применения дали в своё время «зелёный свет» амбулаторному внедрению гистероскопии.

И, наконец, одной из последних принципиальных технологических новинок стала возможность проводить кольпоскопию и цервикогистероскопию с помощью одного прибора. Высказанная в своё время идея осматривать шейку матки гистероскопом оказалась не вполне удачной — всё-таки для кольпоскопического осмотра необходим полноценный окуляр, позволяющий увидеть через качественные линзы сразу большой цервикальный сектор и одновременно документировать находки в электронном виде с хорошим цифровым качеством. А вот уже для осмотра самого канала шейки матки без гистероскопа, конечно же, не обойтись. Таким образом, для осмотра **всей** шейки матки принципиально нужны **два инструмента**: кольпоскоп — для осмотра наружной части шейки матки и гистероскоп — для ревизии цервикального канала.

Именно поэтому возможность комбинировать **кольпо- и гистероскопический модули** на одном базовом приборе оказалась действительно востребованной клиницистами. Хороший пример подобных технологических решений — система «Комби — кольпоскоп + офисный гистероскоп» (Optomic). Гистероскоп здесь достаточно тонкий (3,8 мм), разработан на основе стержневых линз и потому обеспечивает хорошую визуализацию, имеет два канала постоянной ирригации, а также оснащён прямым рабочим каналом, через который можно вводить хирургический инструмент.

## Офисная как она есть

Второй частью своего сообщения доц. М.Ю. Елисеева вполне чётко обосновала все выгоды амбулаторной (офисной) гистероскопии. Традиционный подход,

## [ В стремлении минимизировать болевой синдром 5-миллиметровая оптика сначала была заменена на 2-миллиметровую, а сегодня на практике можно встретить уже и 1,5-миллиметровые линзы. ]

без минусов — чрезмерная миниатюризация существенно снизила площадь обзора, поскольку через линзу диаметром, например, 1,5 мм можно увидеть гораздо меньше, чем через оптику диаметром 5 мм. Именно поэтому современные специалисты стараются придерживаться «золотой середины», например, отдавая предпочтение эндоскопу с **внешним диаметром 3,8 мм** (представлен в России, в частности, в линейке эндоскопов Richard Wolf) — при хорошем обзоре такой размер позволяет минимизировать болевые ощущения.

Очередная (хотя и несколько сомнительная) веха эволюции — **гибкий гистероскоп**, который, кроме плюсов (очень тонкий и даёт минимальные болевые

лойд хирургии, — с 1997 года в практику стали входить чрезвычайно щадящие биполярные электрохирургические системы, безмерно облегчившие проведение **гистерорезектоскопических манипуляций**. Особенность таких биполярных систем заключается в том, что и активный, и пассивный электроды находятся на одном конце инструмента, которым и проводят все манипуляции. При этом окружающие ткани не испытывают никакого термического воздействия, поскольку электрический ток проходит лишь очень малое расстояние вдоль самого инструмента. Напротив, при монополярном подходе под пациентку приходится подкладывать пассивный электрод (так называемое «заземле-



© Wavebreak Media / Фотобанк Лори

[ Значительная часть пациенток гинекологических отделений могут и должны быть переданы в амбулаторную сеть, освободив ресурсы для тех клинических ситуаций, когда госпитализация действительно необходима (в первую очередь для оперативного лечения пролапса гениталий). ]

существовавший до 2000 года, заключался в двухмоментности оказания медицинской помощи женщинам с профильными заболеваниями. Первым этапом амбулаторно проводили **диагностическую гистероскопию**, а при обнаружении патологических изменений женщину направляли в стационар на **гистерорезектоскопию**. Очевидно, что подобная двухэтапность с экономической точки зрения не вполне обоснована — возникают дополнительные расходы на диагностику, по меньшей мере три койко-дня, медикаменты, расходные материалы, оплату труда хирургической бригады.

Именно поэтому развитие **амбулаторной гистероскопии** стало более чем закономерным: теперь появилась возможность осуществлять сразу амбулаторно и диагностику, и, если необходимо, хирургическое лечение. К тому же, офисная манипуляция не требует присутствия и работы анестезиолога, сестры-анестезистки, второй операционной сестры и санитарки. Дополнительные расходы на медикаменты тоже не нужны. Пациентка не должна ложиться в больницу и в тот же день может выйти

на работу. Это один из важнейших шагов на пути внедрения **стационарзамещающих технологий**, поскольку (мнение проф. В.Е. Радзинского и других ведущих специалистов страны\*) значительная часть пациенток гинекологических отделений могут и должны быть переданы в амбулаторную сеть, освободив ресурсы для тех клинических ситуаций, когда госпитализация действительно необходима (в первую очередь для оперативного лечения пролапса гениталий, которым страдает половина женщин старше 50 лет и который оперируют пока, скажем прямо, гораздо реже, чем в этом возникает необходимость).

Тем не менее при большом количестве плюсов амбулаторная гистероскопия внедряется в амбулаторную практику, скажем откровенно, медленно. Эффективность и терапевтические возможности процедуры разные исследователи оценивают по-разному и зачастую критически, однако до-

\* см. статью В.Е. Радзинского. Стационарное лечение минимизируется // StatusPraesens. 2012 № 5 [1]. С. 5–7.



Комплектация «Комби» (кольпоскоп и офисный гистероскоп) включает: кольпоскоп с единым внешним источником света, эндоскопическую видеокамеру, жёсткий или гибкий гистероскоп с набором инструментов, ирригационную помпу с модулем контроля введённой жидкости и программное обеспечение с возможностью записи всех проводимых манипуляций.

кладчик, в целом защищая идеологию офисной гистероскопии, выразила своё мнение, что не стала бы браться в амбулаторных условиях за устранение некоторых опасных состояний, например за остановку кровотечения, — слишком уж велик в таких случаях риск расширения объёма операции.

[ Средний балл болевых ощущений (по 10-балльной цифровой шкале) составил всего 2,52! Наименее болезненной была диагностическая амбулаторная гистероскопия с биопсией эндометрия (2,01 балла). ]

## Осмотреть всё сразу

Один из самых вдумчивых российских специалистов, активно сотрудничающий с мировыми учёными, проф. **Оспан Абдрахманович Мынбаев (Москва)** представил собравшимся новую идеологию комплексного обследования — **кольпоцервикогистероскопию**.

Анатомически и функционально матка поделена на тело и шейку, хотя, безусловно, они имеют единое кровоснабжение и во многом — общую нейро-гуморальную регуляцию. К сожалению, в профессиональной среде существует распространённое мнение о том, что полость матки и шейку долж-

ны смотреть разные врачи: один делает это в зеркалах и с помощью кольпоскопа, второй — во время гистероскопии. Конечно, кольпоскопию и цервикогистероскопию может провести один гинеколог, однако всё равно это будут две отдельные процедуры, задействующие разные инструменты. Гораздо более разумным представляется подход, когда

один специалист последовательно осматривает все отделы по мере продвижения инструмента — влагалище, шейку матки, цервикальный канал, полость матки. **Одновременная кольпоскопия и цервикогистероскопия** обоснованы и с научной точки зрения в силу онтогенетического, иммуноцитохимического и морфологического единства всех отделов матки. Безусловно, такую манипуляцию следует проводить в условиях малой операционной амбулаторного учреждения, что, конечно, не так удобно, как кольпоскопия непосредственно в кабинете врача. Однако это небольшое неудобство с лихвой компенсируется клиническими выгодами, о которых проф. О.А. Мынбаев рассказал на примере клиник, специализирующихся на проблемах бесплодного брака.

В клиниках ВРТ подобный одномоментный подход особенно оправдан. Как правило, пациентки этих учреждений представляют собой отдельную проблему в силу действительно отягощённого анамнеза: операции, воспалительные процессы репродуктивной системы, неудачные попытки использования ВРТ в прошлом и т.д. У этих женщин просто осмотреть полость матки недостаточно, поэтому в программах их обследования практически всегда предусмотрены кольпоскопия и цервикогистероскопия. Многие современные клиники уже оснащены комплексным оборудованием, позволяющим выполнять эти процедуры одновременно — стационарзамещающие стратегии в действии.

О целесообразности такого комбинированного кольпо-цервикогистероскопического подхода можно долго дискутировать, если бы не результаты одного крупного исследования. В него были включены 1000 пациенток, готовящихся к программам ВРТ и **не имеющих** клинических проявлений внутриматочного процесса. Всем женщинам провели одномоментную кольпо-цервикогистероскопию. Результаты оказались чрезвычайно убедительными: **более чем у трети (38%) женщин были выявлены какие-либо внутриматочные образования**, причём у некоторых больше одного. Так, у каждой третьей (32%) были диагностированы полипы разных размеров, у 3% — субмукозные миомы, у такого же количества женщин — синехии. Кроме того, были найдены очаговая гиперплазия эндометрия,

септы, двуолая матка и даже неудалённые фрагменты средств внутриматочной контрацепции<sup>1</sup>. Безусловно, получить беременность у таких женщин в программах ВРТ практически невозможно, и без одномоментного и целостного осмотра матки, её шейки и цервикального канала фактически в скрининговом режиме выявить всё это многообразие внутриматочных патологических процессов было бы чрезвычайно непросто — трудоёмко и дорого.

## Фертильность потревоженного эндометрия

Завершая тему ВРТ, **проф. Марина Ювенальевна Елисеева** рассказала об одном эффективном нововведении, заметно повышающем фертильность (о так называемой «ёлочке»).

В 2012 году по результатам семи контролируемых исследований (три из которых рандомизированные) были проведены систематический обзор и метаанализ, охватившие в общей сложности 2062 пациентки с предшествующими неудачами имплантации в циклах ЭКО. Оказалось, что так называемая «контактная» гистероскопия, когда врач кончиком гистероскопа касается стенки полости матки и несколько повреждает эндометрий, повышает количество беременностей: в рандомизированных исследованиях на 52%, в нерандомизированных — на 39–70%<sup>2</sup>. Разные авторы указывают на повышение наступления «химических» беременностей в диапазоне от 2,2<sup>3</sup> до 3,18 раз<sup>4</sup>.

Так исследователи пришли к созданию методики, получившей название «tickle» или «scratch» (англ. — «щекотание, почёсывание»). Её реализуют следующим образом: заходят обычным эндоскопическим инструментом, оснащённым маленькими ножницами или зажимом типа «крокодильчик», и берут биопсию, **повреждая тем самым эндометрий**. При переносе эмбриона **в следующем цикле** можно совершенно обоснованно ожидать повышения количества беременностей. В клинике, где работает докладчик, стараются проводить «tickle» во вторую фазу цикла и брать для исследования наиболее белёсый участок эндометрия.

## Предрак и беременность: предусмотреть всё

Сложные вопросы предраковых заболеваний шейки матки, в том числе перед планируемой беременностью в программах ВРТ, осветила **канд. мед. наук, доц. Тамара Николаевна Бебнева (Москва)**, один из самых востребованных российских специалистов по цервикальным заболеваниям. В последние годы в области цервикологии мы наблюдаем один любопытный парадокс — уровень технологического оснащения и квалификация специалистов растут, но при этом увеличивается как заболеваемость, так и смертность вследствие рака этой локализации, в том числе у довольно молодых женщин. Так, именно рак шейки матки — главная причина гибели женщин от онкологических заболеваний в возрасте 15–39 лет.

## Больно не будет!<sup>5</sup>

В 2011 году на базе МОНИАГ выполнена работа, более чем наглядно продемонстрировавшая действительные возможности амбулаторной гистероскопии в лечении женского бесплодия. Всего в исследование были включены 384 пациентки с бесплодием (как первичным, так и вторичным); 178 из них процедуру провели в качестве этапа подготовки к ЭКО, оставшимся 206 — в рамках восстановления естественной фертильности.

Гистероскопию выполняли с помощью жёсткого эндоскопа с небольшим наружным диаметром дистальной части. Средой расширения стал физиологический раствор, подаваемый с аппаратным ограничением внутриматочного давления (25–40 мм рт.ст.) — этот диапазон меньше противодействия в маточных трубах (70 мм рт.ст.), потому вводимый раствор не может проникнуть в брюшную полость и вызвать болевой синдром и вагальный рефлекс.

У 46 женщин (25,1%) гистерэктомию сочетали с какой-либо операцией: полипэктомией (n=10), синехиолизисом (n=31; распространённость синехий не превышала I–II степени), удалением инородного тела (n=2; в обоих случаях это были лигатуры после кесарева сечения) или даже миомэктомией (n=3; удаляли только субмукозные миоматозные узлы 0 типа размерами до 15 мм).

Пациенткам с трубно-перитонеальным бесплодием (n=7) ввиду крайне высокого хирургического риска в случае стандартной сальпингоэктомии (из-за многократных лапаротомий в анамнезе) в устья маточных труб в ходе амбулаторной гистероскопии вводили микроспираль. Суть метода состоит в отказе от хирургического удаления сактосальпинкса, поскольку микроспираль в маточных трубах будут предупреждать развитие трубной беременности в цикле ЭКО. Результаты тоже получились обнадеживающие: четыре пациентки были включены в цикл ЭКО в течение 6 мес после процедуры, при этом клинической беременности удалось достичь в двух случаях, в третьем же беременность была зарегистрирована биохимически. Микроспираль в маточных трубах удачно заменили лапароскопическую сальпингоэктомию и даже стерилизацию у пациенток с отягощённым хирургическим анамнезом.

Самое интересное, что средний балл болевых ощущений (при оценке по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале) составил всего 2,52! Наименее болезненной была диагностическая амбулаторная гистероскопия с одновременной биопсией эндометрия (2,01 балла). Наиболее интенсивными болевые ощущения были при миомэктомии (2,9 балла) и окклюзии маточных труб микроспиралью (5,2 балла). Во всех случаях боль была не настолько сильна, чтобы потребовалась анестезия.

Не менее удивительными были показатели длительности манипуляции. В среднем диагностическая амбулаторная гистероскопия с биопсией эндометрия продолжалась 4 мин; больше всего времени занимала миомэктомия — 30 мин.

И хотя у 80% женщин, инфицированных ВПЧ, вирус спонтанно элиминируется, всё равно из каждого миллиона у 100 тыс. разовьются предраковые поражения шейки матки, у 8 тыс. — карциномы, у 1,6 тыс. — инвазивные карциномы<sup>6</sup>.

Статистика по цервикальным заболеваниям во время беременности не менее печальна. По данным 2009 года, CIN I–III выявляют у 5% беременных, а рак шейки матки обнаруживают у одной из 10 тыс<sup>7</sup>. При этом чрезвычайно важно осознать, что эти патологические процессы возникают не во время беременности, а раньше — их диагностика на прегравидарном этапе пока что откровенно оставляет желать лучшего. Средний возраст беременных, у которых при обследовании выявляют рак шейки матки, — 30 лет<sup>8</sup>.

Описанные тенденции — не только российские, но и общемировые: к сожалению, заболеваемость раком женщин моложе 40 лет неуклонно растёт. Именно поэтому в связи с высокой распространённостью CIN в 2009 году Американское общество по кольпоскопии

и болезням шейки матки призвало врачей уделять особое внимание **горрорговому** обследованию пациенток.

Отдельный важный вопрос — особенности ведения женщин, готовящихся к ВРТ, с точки зрения возможных кольпоскопических находок. Согласно современной международной кольпоскопической классификации, принятой на 14-м Всемирном конгрессе IFCPC\* в июле 2011 года в Рио-де-Жанейро, эктопию цилиндрического эпителия шейки матки, множественные закрытые железы (кисты) не считают аномальными. Так ли это непреложно, особенно в ситуациях повышенных требований к репродуктивной системе, например перед ВРТ?

Нужно учитывать, что такие зоны трансформации при инфицировании неизбежно подвергаются воспалительным изменениям, и та плоскоклеточная неоплазия, которую расценивают как нормальную защитную реакцию, в присутствии других инфекционных факторов риска, а также ко-факторов предраковых процессов (ВПЧ высокого онкогенного риска, ВПГ, ВИЧ) может стать причи-

ной гораздо более серьёзных состояний. Плоскоклеточная же метаплазия проходит стадии незрелой и зрелой метаплазии и может привести к диспластическим изменениям. Таким образом, эктопию эпителия шейки матки правомочно считать одним из факторов риска предраковых процессов: пролиферация активируется на достаточно ранних стадиях и по мере развития воспаления интенсифицируется. Воспалительную реакцию сопровождают прогрессирующие дистрофические изменения в поражённых клетках, чрезмерное развитие соединительной ткани, склероз сосудов. Так создаются условия для хронического воспаления, а следовательно, для предраковых состояний. Соответственно, если закрытые железы единичны (две-три), то это можно считать вариантом нормы, однако если шейка матки буквально «нафарширована» такими железами, то считать это нормой в корне неверно, особенно у женщин, готовящихся к ЭКО.

Не меньшую насторожённость должны вызывать у специалиста признаки цервицита, выявленные при подготовке к ВРТ (как, впрочем, и у любой женщины). Очень часто за цервицитом специалист может не увидеть диспластических процессов, поскольку у таких пациенток нередко визуализируются ацетобелый эпителий, мозаичность, пунктация. Таким образом, при цервиците показана биопсия, особенно если определена зона трансформации II–III типов с эндоцервикальным компонентом. Резервные клетки, находящиеся под цилиндрическим эпителием, при воспалительных процессах обнажены и служат платформой для инфицирования ВПЧ, и поэтому вероятность CIN II–III достаточно велика.

Если зона трансформации II–III типов находится **внутри** цервикального канала, то диагностировать патологический процесс визуально довольно трудно. Такие состояния выявляют в основном у женщин в возрасте 30–35 лет, и им необходимо углублённое обследование, включающее кольпоскопию, цитологию, ВПЧ-тест и расширенную биопсию, а также цервикогистероскопический осмотр собственно цервикального канала и полости матки.

\* Международная федерация по кольпоскопии и болезням шейки матки.

[ Часто за цервицитом специалист может не увидеть дисплазии; сложно переоценить важность пристального наблюдения и немедленных активных действий. ]



Таким образом, необходимость внедрения в повседневную врачебную практику **одномоментной кольпо-цервикогистероскопии** при подготовке к ВРТ становится ещё более очевидной. Типичный пример: пациентка в возрасте 43 лет, страдающая бесплодием, носительница ВПЧ 16-го типа, 2 года назад перенесла конизацию шейки матки по поводу CIN II—III, т.е. эту женщину следует отнести к группе риска рецидива диспластического процесса. Она пришла в клинику ВРТ с нормальными данными цитологического обследования. Однако кольпо-цервикогистероскопия с использованием комбинированного оборудования компании Optomic — кольпоскоп и офисный гистероскоп (с дальнейшим цитологическим исследованием) — позволила выявить у неё CIN II. И это не единичный случай, когда результатом комбинированного обследования становятся такие клинические находки, как CIN I или II, особенно у женщин от 35 лет с бесплодием, носительством ВПЧ высокого риска и перенесёнными хирургическими вмешательствами на шейке матки, даже если они приходят в клинику ВРТ с нормальной не только цитологической, но и кольпоскопической картиной. И эти пациентки не только входят в группу повышенного риска неудачи при ЭКО — скорость прогрессирования диспластических изменений во время гестации существенно возрастает.

В целом же у пациенток с бесплодием комплексное клиническое обследование, включающее кольпо-цервикогистероскопию и, по показаниям, биопсию, действительно целесообразно. Если удачными оказываются лишь каждая третья-четвёртая попытка переноса эмбриона, то стоит ли жалеть время и даже деньги, чтобы убрать все препятствия на пути к достижению цели?



Любая технологическая новинка всегда сначала воспринимается «в штыхи». Достаточно вспомнить, что эндоскопии Филипп Боззини (Philipp Bozzini, 1804—1806 годы) не смог убедить современников в полезности своего изобретения. Мало того что оно не получило практического применения («этически не соответствовало эпохе») — студент-изобретатель был даже наказан за вольнодумство.

В наши дни, конечно, методы обследования гораздо реже подвергаются морально-этической цензуре, однако свои сложности есть и сейчас. Действительно, любой новый метод, в том числе технология единовременной кольпо-цервикогистероскопии, требует от практического здравоохранения сразу многого, и в первую очередь — денег: на оснащение и повышение квалификации персонала. (К слову, как кольпоскоп, так и гистероскоп входит в таблицу оснащения женской консультации.) К тому же внедрение нового метода — всегда ломка устоявшихся стандартов работы и преодоление человеческой лени, без чего невозможно начать оказывать медицинскую помощь на качественно новом уровне. Однако всё новое и полезное рано или поздно завоёвывает признание, и выигрывают при этом всегда те, кто **первым осознаёт важность и необратимость обновлений.** **SP**

Библиографию см. на с. 94—95.




## КОМПЛЕКТАЦИЯ 'КОМБИ' - КОЛЬПОСКОП+ОФИСНЫЙ ГИСТЕРОСКОП

### КОЛЬПО-ЦЕРВИКО-ГИСТЕРОСКОПИЯ В УСЛОВИЯХ МИНИ-ОПЕРАЦИОННОЙ

Ноутбук С ПО с возможностью фото- и видеодокументирования всех проводимых манипуляций в базу данных пациентов



Внешний единый источник света: светодиод или ксенон



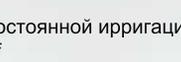
Эндоскопическая видеокамера на специальной полке



Амбулаторный мини-гистероскоп с наружным диаметром 3,8 мм и рабочим каналом 5 Шр с набором инструментов, Richard Wolf



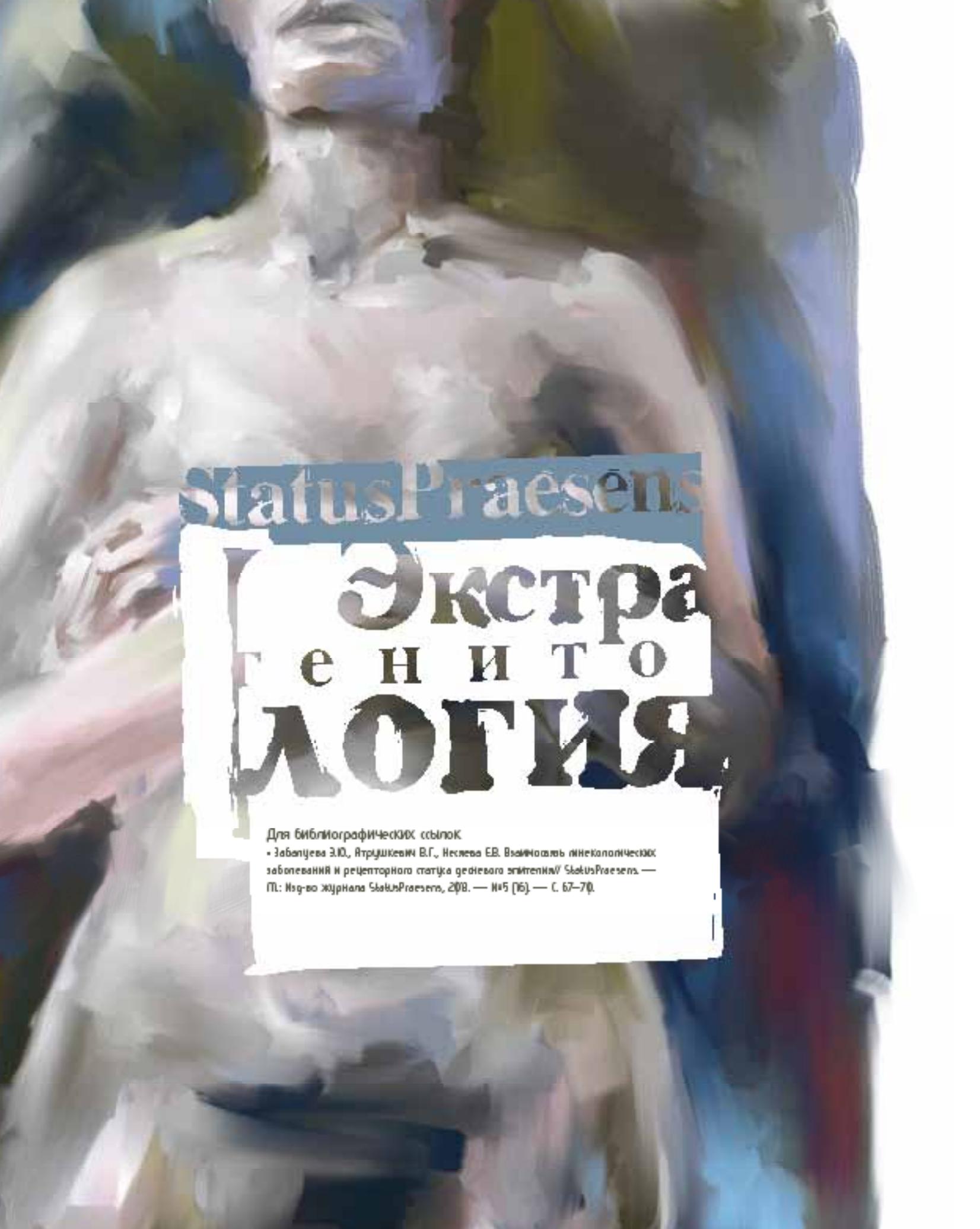
Система постоянной ирригации, Richar Wolf





медицинское оборудование

Реклама



status Praesens

Г  
Экстра  
ГЕНИТО  
ЛОГИЯ

Для библиографических ссылок

• Забанцева Э.Ю., Атрүшкевич В.Г., Неслева Е.В. Взаимосвязь иммунологических заболеваний и рецепторного статуса дефицита эритроцитов // Status Praesens. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2008. — №5 (16). — С. 67–70.

# ГИНЕКОЛОГИЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ аспекте

Взаимосвязь гинекологических заболеваний  
и рецепторного статуса десневого эпителия



**Авторы:** Элла Юрьевна Забалуева, аспирант кафедры терапевтической стоматологии факультета последипломного образования МГМСУ; Виктория Геннадьевна Атрцшкевич, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Елена Владимировна Несяева, канд. мед. наук, акушер-гинеколог, Поликлиника РАМН (Москва)

**Копирайтинг:** Наталья Хрипко, Хильда Симоновская

Как любые средства системного действия, комбинированные гормональные контрацептивы воздействуют абсолютно на все «подвластные» им рецепторы организма. Не становится исключением и ротовая полость. Раздаются отдельные мнения<sup>1-4</sup>, что на фоне постоянно высокой концентрации половых гормонов в крови женщин, принимающих гормональные контрацептивные средства, утяжеляются воспалительные процессы в тканях пародонта, изменяется микроциркуляторное русло десны, — с результирующим отёком, гиперемией, экссудацией в десневые ткани. А это прямой путь к гипертрофическому гингивиту и пародонтиту. И такие отдельные мнения коллеги-стоматологи усердно тиражируют, — как оказалось, на стоматологическом приёме от врача нередко следует рекомендация отказаться от гормональной контрацепции. Насколько оправданы такие советы? Существует ли этот эффект как таковой и присущ ли он всем препаратам группы КОК или только отдельным её представителям?

SP публикует обзор литературных данных по этому вопросу, а также результаты одного любопытного исследования, проведённого, кстати, стоматологами и проливающего свет на этот непростой вопрос.

Для начала упомянем, что именно глобальность и системность воздействия гормональных контрацептивов лежат в основе гормонофобических представлений, подпитываемых **воспоминаниями** о побочных эффектах гормональных контрацептивов первых поколений. Сегодня уже не подлежит сомнению, что подавляющее большинство нежелательных реакций были обусловлены двумя факторами — высокими концентрациями и неоптимальными действующими началами в контрацептивах.

Однако если во многих других отраслях медицины проблема гормо-

нофобии уже осознана и постепенно решается, то коллеги-стоматологи до недавнего времени считали именно КОК прямыми виновниками многих заболеваний ротовой полости. Только самые внимательные и фундаментально образованные специалисты могли увидеть в этих изменениях — да, именно то, о чём следует думать, — относительное преобладание эстрогеновых влияний над гестагенными. Именно этот дисбаланс часто создаёт базис для многих гинекологических расстройств — от миомы матки до гиперплазии эндометрия и эндометриоза.



Действительно, возможность регулировать эстроген-прогестероновый баланс стала козырной картой современных контрацептивных средств лишь недавно. И первые (революционные для стоматологической литературы) данные о том, как на самом деле влияют современные низкодозированные гормональные контрацептивы с лечебными свойствами на состояние тканей пародонта у женщин, журнал StatusPraesens рад представить своим читателям.

## Зубы или аборты?

Ответ на простой вопрос «Какие ткани организма женщины обладают рецепторами к половым гормонам?» кажется очевидным каждому врачу: собственно репродуктивная система, включаю-

щая молочные железы, а также кости, кожа и её придатки. Однако редкий акушер-гинеколог помнит о том, что на стыке между костной системой и производными эпидермиса функционирует чрезвычайно важная для жизни человека ротовая полость. Зубы, костная ткань челюстей, интенсивно делящийся эпителий и фибробласты десны, большие и малые слюнные железы, иммунные компоненты лимфоидного глоточного кольца — всё здесь чутко реагирует на соотношение концентраций эстрогенов и прогестерона.

Итак, ситуация довольно противоречивая. С одной стороны, по данным ВОЗ, в наши дни гормональная контрацепция — один из самых востребованных методов предупреждения нежеланной беременности или планирования

времени ожидаемого зачатия в программах прегравидарной подготовки. КОК пользуются около 100 млн женщин в мире, что вполне обосновано, ведь средства этой группы неабортивны, обладают минимальным индексом Перля в ряду обратимых методов, а наиболее современные препараты способны даже оказывать лечебное воздействие. Однако, с другой стороны, у гормональной контрацепции всегда находились оппоненты, в том числе в ряду смежных специалистов.

Стоматологи, принимающие пациенток с жалобами на неприятные симптомы в полости рта (отёк и кровоточивость дёсен, неприятный запах изо рта, расшатанность зубов), нередко ищут глобальную причину происходящего в назначениях врачей других специальностей. Анамнестическая привязка

[ Коллеги-стоматологи в рамках преодоления причины выявленного пародонтоза часто рекомендуют женщине отказаться от приёма гормонального контрацептива, подозревая его причинно-значимую роль. ]

к приёму женщиной гормональных контрацептивов вполне может побудить врача сделать недостоверные выводы о том, что в заболеваниях пародонта виноваты именно гормональные средства, особенно если стандартная терапия не приносит пациентке облегчения.

Неужели женщине предстоит выбирать из двух зол, балансируя между нежелательными беременностями (а зачастую — неизбежными абортами) и потерей зубов? Какова на самом деле зависимость состояния тканей полости рта от гормонального статуса пациентки?

## Есть такая буква

Своё биологическое действие половые стероиды осуществляют, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами одонтобластов, остеобластов, десневых фибробластов, клеток периодонтальной связки. Разнообразие локализации рецепторов к половым гормонам объясняет всю гамму проявлений воспалительной реакции в ротовой полости при гормональном дисбалансе<sup>7</sup>.

Изменения в тканях пародонта у женщин весьма очевидно обусловлены колебаниями уровня женских половых гормонов и часто связаны с гормональными перестройками и сдвигами в различные физиологические и возрастные периоды: половым созреванием, менструацией, беременностью, перименопаузой. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с нарастанием гормонального дисбаланса (и сопутствующих эндокринно-обменных изменений) несомненна<sup>6–8</sup>.

Например, во время **лютеиновой фазы**, с 14-го дня менструального цикла, уровень прогестерона достаточно высок, чтобы опосредовать в том числе реакцию в ротовой полости, в связи с чем некоторые женщины отмечают отёчность, гиперемированность и кровоточивость дёсен. Изменения могут начаться незадолго до лютеиновой фазы и исчезнуть с её окончанием. Таким образом, циклические изменения в состоянии дёсен столь же физиологичны, как и маточный цикл превращений эндометрия, однако дискомфорт возникает далеко не у всех. Для большинства женщин указанные колебания в содержании гормонов проходят без видимых изменений в ротовой полости.

Что касается перименопаузы, то доказательством существующей связи между гормональным фоном и состоянием ротовой полости служат многочисленные исследования, описывающие положительное влияние заместительной гормональной терапии на ткани пародонта<sup>9–11</sup>. Кроме того, доказано, что при его воспалительных заболеваниях на фоне гормонального дисбаланса характерны атрофия и выраженное замедление регенерации его тканей<sup>12,13</sup>. К тому же эстрогеновые β-рецепторы представлены в особых клетках связок пародонта — чрезмерная стимуляция эстрогенами заставляет эти клетки выбрасывать особые белки (RANKL), запускающие деление остеокластов, ответственных за разрушение кости<sup>14</sup>, что и происходит обычно при пародонтите («расшатывание» зубов).

В отношении **комбинированных гормональных контрацептивов** также накоплен некоторый негативный материал. Согласно литературным данным, эта группа препаратов, влияя на естественные циклические изменения концентрации гормонов

в женском организме, меняет свойства микроциркуляторного русла десны, запускает выработку простагландинов и даже инициирует миграцию нейтрофилов, что приводит к воспалительной десневой реакции<sup>15</sup>. Авторы публикации связывают этот эффект с повышением концентрации эстрогенового компонента и относительной гиперэстрогенией. Прогестагены со своей стороны также действуют на состояние ротовой полости, что особенно очевидно при наблюдении за пациентками с ранними сроками беременности, когда концентрация прогестерона прогрессивно возрастает, — это основа гингивита беременных (колебания гормонального фона могут изменять в том числе состав микрофлоры и её способность к образованию биоплёнок<sup>16</sup>). Однако содержание прогестинового компонента КОК значительно меньше, соответственно, и влияние на сосудистое русло десны выражено незначительно.

Таким образом, **любой дисбаланс в содержании половых гормонов**, в том числе в период полового созревания, при беременности, в пери- и постменопаузе, а также на фоне применения неоптимальных гормональных контрацептивов, сказывается на состоянии полости рта не самым благоприятным образом.

[ Средства лечебной контрацепции, в первую очередь с дроспиреноном, полезны при пародонтите в отличие от КОК предыдущих поколений. ]

## Неожиданные находки

Как известно, правильно сформулированный вопрос — уже половина ответа. На кафедре терапевтической стоматологии факультета последипломного образования МГМСУ активно изучают взаимосвязь между выраженностью воспалительных заболеваний пародонта и тяжестью гормонального дисбаланса. Так и получилось, что однажды в ходе сугубо стоматологической исследовательской работы неожиданно были получены ценные сведения о влиянии различных средств комбинированной гормональной контрацепции на состояние тканей пародонта.

Вообще-то цель исследования звучала так: «Изучение рецепторного статуса десневого эпителия у женщин с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гинекологиче-

### Характеристика основной группы (n=59)

Физиологический период	Возраст, лет	Число женщин
Репродуктивный возраст	18–35	27
Поздний репродуктивный возраст	36–44	11
Фаза менопаузального перехода	45–52	7
Ранняя постменопауза	43–51	7
Поздняя постменопауза	55–59	7



[ Гормональный дисбаланс действительно предрасполагает к воспалению дёсен, усиливая пролиферацию и изменяя число рецепторов к половым стероидам. ]

ческих заболеваний; обоснование целесообразности терапии половыми гормонами». Если у гинекологических больных имеется пародонтит, то, возможно, первопричиной выступит общий для этих состояний предрасполагающий фактор — гормональный дисбаланс и нарушения рецепторного статуса органов-мишеней.

В исследование были включены 59 пациенток в возрасте от 18 до 59 лет. Женщин распределили по пяти группам в зависимости от возраста, а также по подгруппам — в основную вошли потребительницы КОК или ЗГТ с контрацептивной или лечебной целью (гормональная терапия тех или иных гинекологических заболеваний), а в контрольную включили тех, кто не принимал гормональных контрацептивов вообще.

Тяжесть заболеваний пародонта определяли на основании индексной оценки кровоточивости десны, глубины пародонтальных карманов, индекса гигиены, десневого воспаления, подвижности зубов, числа Фукса (рентгенографический показатель атрофии костной ткани в области корня зуба), индекса КПУ (кариес, пломбированные, удалённые). Методами лабораторной диагностики фиксировали концентрации паратиреоидного гормона и кальцитонина. Содержание эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, общего тестостерона определяли с учётом фаз менструального цикла.

К самому интересному: результаты исследования показали, что у пациенток основных подгрупп с увеличением возраста нарастала и тяжесть заболеваний пародонта. Конечно, это

было прогнозируемо: длительность существования нарушений неизбежно сказывается на состоянии здоровья. Однако эксперты обратили внимание на то, сколь заметно различаются показатели для пациенток, принимающих гормональные препараты с контрацептивной и лечебной целью. Оказалось, что на фоне контрацептивного приёма гормональных средств состояние эпителия ротовой полости не менялось или ухудшалось, а вот применение контрацептивов в лечебных целях сопровождалось улучшением состояния дёсен.

Разумеется, такая разница не могла быть обусловлена только целями приёма контрацептивов. Выяснилось, что ключевым моментом был именно **состав контрацептивного средства**, ведь в лечебных целях пациенткам назначались наиболее **современные** препараты, содержащие прогестагенные компоненты с доказанными антипролиферативными, антиминералокортикоидными эффектами, действительно корригирующие относительную гиперэстрогению. Наиболее интересными оказались такие выводы исследования.

- Гормональный дисбаланс — один из факторов, предрасполагающих к воспалению дёсен, поскольку он изменяет индекс пролиферативной активности и число рецепторов к половым стероидам.
- Длительное применение средств, содержащих **гезогестрел**, на фоне уже имеющегося воспаления пародонта может оказывать негативное влияние на ткани полости рта.
- Если воспаление пародонта обусловлено гормональным дисбалансом, то при использовании препаратов, содержащих **дропиренон**, возникает положительная динамика воспалительного процесса в околозубных тканях.
- Стойкую воспалительную реакцию в тканях пародонта, не поддающуюся традиционному лечению, следует считать основанием для серьёзного обследования и совместного ведения пациенток стоматологом и гинекологом.



Грамотный подбор способа предупреждения нежелательной беременности, особенно если речь идёт о гормональных контрацептивах, всё больше напоминает искусство, хотя и прочно базируется на доказательных данных. Учитывая вышесказанное, акушеру-гинекологу следует проинформировать женщину, планирующую приём комбинированной гормональной контрацепции, о необходимости регулярной санации полости рта и плановых визитов к стоматологу. А вот при появлении неприятных симптомов в ротовой полости следует рекомендовать пациентке повторно прийти к гинекологу, — может быть, ей стоит поменять контрацептив.

В целом же врачу любой специальности важно помнить о том, что живые пациентки на «этажи» не делятся и заболевания репродуктивной системы так или иначе влияют на все ткани в организме, в том числе и на ротовую полость. Лишь системный подход к терапии и пресловутое клиническое мышление делают врача по-настоящему грамотным и современным специалистом.

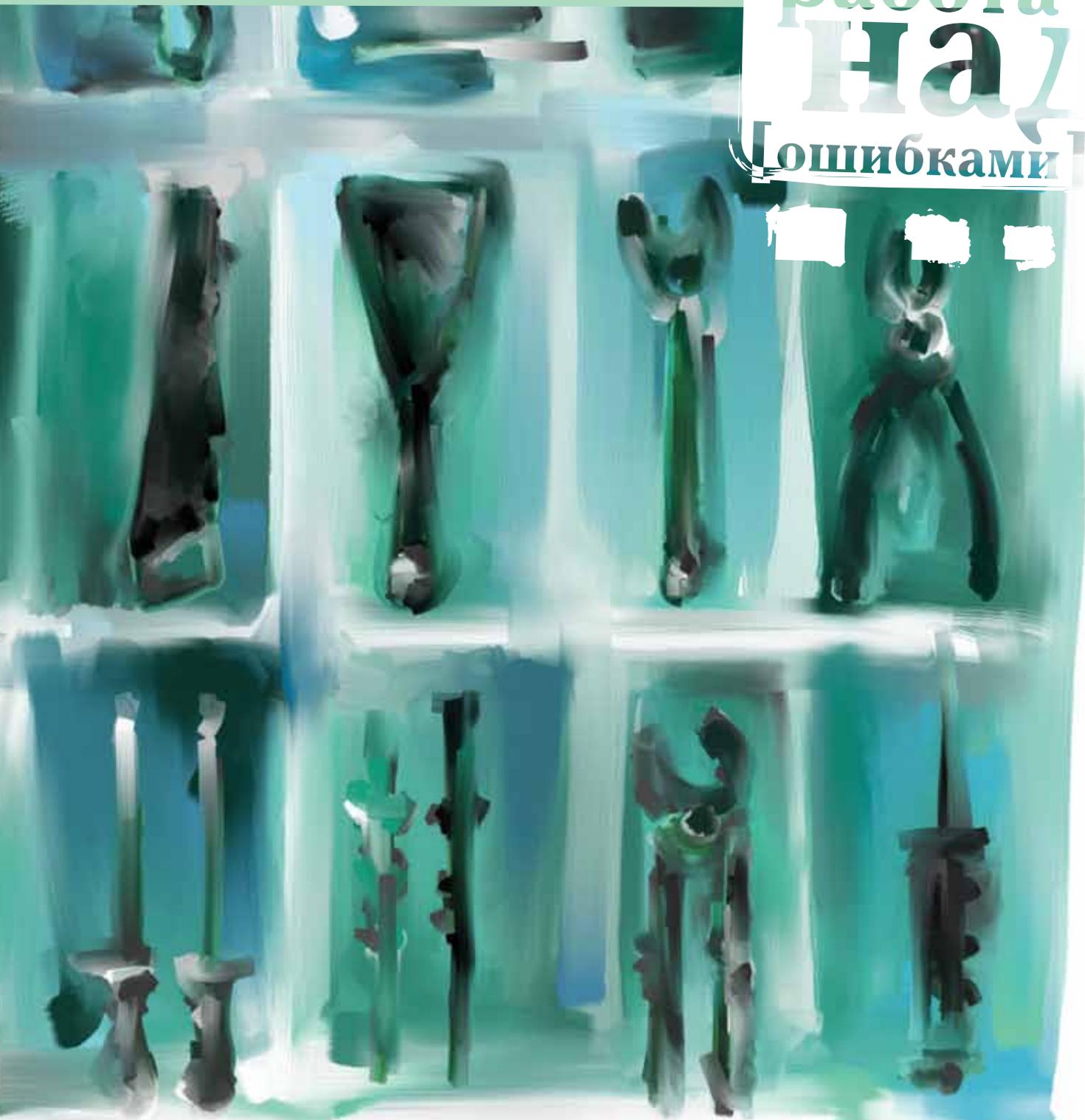
А значит — востребованным и успешным. **SP**

Библиографию см. на стр. 94–95.



# StatusPraesens

## работа На «Ошибками»



Для библиографических ссылок

• Рябинкина Т.С., Ипастова И.Д. Контраверсионные аспекты лечения гинекологами болезней молочных желёз // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 73–77 • Курочкина И.О., Маклецова С.А. Новые подходы к терапии бактериального вагиноза // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 78–82.

# ХРОНИКИ МАММОЛОГИИ

## Контраверсионные аспекты лечения гинекологами болезней молочных желёз

По материалам выступлений докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ Александра Леонидовича **Тихомирова** (Москва), докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН Ирины Михайловны **Ордянец** (Москва), докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ИГИУВ Ларисы Викторовны **Сутуриной** (Иркутск) в рамках VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии»

Авторы-обозреватели: Татьяна Сергеевна Рябинкина, Ирина Дмитриевна Ипастова (StatusPraesens)

Согласно действующему Приказу об оказании медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» №572н, на восемь акушерско-гинекологических участков полагается один маммолог, основная задача которого состоит в том, чтобы по **направлению участкового гинеколога** осуществлять маммологический скрининг. Увы, в действительности врачей этой специальности — маммологов — в женских консультациях заметно недостаёт, если же говорить более откровенно — их там практически нет. Обзвонив подавляющее большинство женских консультаций Москвы в рамках подготовки к III Междисциплинарному форуму «Медицина молочной железы» (состоится в Москве в мае 2014 года), чтобы пригласить специалистов-маммологов к участию в мероприятии, мы практически везде получали однотипные ответы: «Обязанности маммологов у нас берут на себя гинекологи, а в случае необходимости направляют в консультационный центр». Напомним, что население Москвы на начало 2013 года составляло более 12 млн человек, из которых 57% женщины.

Именно поэтому редакция SP вновь и вновь будет обращаться к этой непростой теме — диагностике и лечению болезней молочных желёз акушерами-гинекологами.

**Р**ешение выделить отдельную медицинскую специальность «маммология» в 1960-х годах в бывшем Советском Союзе (и в США) преследовало благородную цель — снизить женскую смертность от рака молочной железы. Понадобилось около 50 лет, чтобы признать ошибку, и уже с 2010 года в России заболевания молочных желёз законодательно оказались в компетенции гинеколога (сначала это был Приказ №808н, а затем — №572н). Именно гинеколог обязан диагностировать и начинать лечить маммологические заболевания. Впрочем, исправлять ошибки оказалось не так просто, поскольку даже в 2013 году далеко не все акушеры-гинекологи считают заболевания молочных желёз сферой своей ответственности.

Сколько ещё потребуется времени и организационных усилий для этого —

вопрос риторический, однако очередные шаги радуют своим упорством и последовательностью: в рамках VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи) состоялось секционное заседание, посвящённое проблемам слияния двух ошибочно разделённых медицинских отраслей — гинекологии и маммологии.

При этом гинекологи оказались мгновенно вовлечены в революционную смену диагностических и лечебных парадигм, декларирующих патофизиологическую связь молочных желёз со всей репродуктивной системой. Акушерам-гинекологам и маммологам (пусть они и малочисленнее, однако занимаются исключительно профильными заболеваниями) следует отбросить старые, изжившие себя принципы. Итак, работа над ошибками.

## Опасный самообман

«Современный подход к диагностике и профилактике рака молочных желёз **должен исключать рекомендации по самопальпации**», — обозначил основную «ошибку из прошлого» председатель заседания проф. **Виктор Евсеевич Рагзинский**. Этот метод нанёс непоправимый вред здоровью россиянок за тот период, когда его массово пропагандировали, поскольку даже при тщательном пальпировании с соблюдением всех правил женщина способна обнаружить у себя новообразование размером не менее 1,5 см — а это соответствует III или даже IV стадии рака, когда предпринимать что-либо уже поздно и остаются только паллиативные возможности. Кстати, даже врач I категории может найти образование не многим меньшей величины — 1 см.

Любым пальпаторным методам должны прийти на смену **инструментальные**: ультразвуковая маммография у женщин 25–40 лет и ежегодная маммография в возрасте старше 40. Посредством ультразвуковой маммографии можно выявлять образования размером в 100 раз меньше, чем доступно при физикальном обследовании, — от 0,1 мм. Кроме того, эти аппараты могут быть дополнены стереотаксической приставкой: пункционной иглой (под контролем ультразвука) из молочной железы получают образцы тканей даже мельчайших образований вместе с окружающими клетками и отправляют материал на гистологическое исследование. В России такие аппараты в системе Минздрава пока отсутствуют — их заменяют рентгеновские. Как бы то ни было, даже рентгеновская маммография — это куда лучше, чем пальпация, «благодаря» которой у одной трети пациенток с раком молочной железы заболевание диагностируют в запущенных стадиях.

Ещё одна проблема, которую в цивилизованном мире решают очень индивидуально, — удаление узловых образований молочных желёз. Вот уже более 10 лет в развитых странах существует регламентированный подход: **удаляют далеко не все фиброаденомы**. Вместо операции осуществляют тонкоигольную биопсию, и при отсутствии злокачественных клеток женщину спокойно отпускают домой и затем проводят консервативную терапию, направленную на восстановление гормонального гомеостаза. Обосновать такое решение просто: только треть всех раков возникает в исходе озлокачествления новообразований молочной железы; оставшиеся 2/3 — первичный рак *de novo*, он формируется именно из тех самых крошечных очагов диаметром менее 0,1 мм, а не из фиброаденом.

По-прежнему, как отметил проф. В.Е. Радзинский, в практической работе широко, к сожалению, распространены **абсурдные представления об обособленности** молочных желёз от всей половой системы. В действительности, выявив у женщины гормонально-зависимое заболевание гинекологической сферы (см. инфографику), гинеколог должен уже почти в автоматическом режиме искать страдание молочных желёз, поскольку его вероятность превышает 90%! Например, больные миомой мат-

ки имеют здоровые молочные железы крайне редко (изменений в молочных железах нет лишь у одной из 10 женщин), подавляющее же большинство — 65% — страдают также мастопатией по типу диффузной формы, ещё 19% — по типу узловой; оставшиеся 6% имеют жировую инволюцию молочных желёз. Более того, при миоме, сочетающейся с гиперплазией эндометрия, здоровые молочные железы можно обнаружить только у 4% женщин, при миоме и аденомиозе — лишь у 3%; при воспалительных заболеваниях гениталий, для сравнения, их 75%. Таким образом, выбирать оптимальные в том или ином клиническом случае лекарственные средства врачу следует «с поправкой» на возможную реакцию нездоровых молочных желёз.

Одно из таких гормонально-зависимых состояний — **миома матки**, которая сочетается с маммологическими проблемами более чем у 90% женщин. Именно миоме, сочетающейся с доброкачественными дисплазиями молочных желёз, были посвящены два интереснейших доклада в рамках сочинского семинара.

## При всём богатстве выбора

С миомой матки живут около 72% российских женщин, с доброкачественными поражениями молочной железы — 70%. Это означает, что **сочетанность этих двух заболеваний — гинекологического и маммологического — крайне высока**, пояснил проф. Александр Леонидович Тихомиров; в популяции она достигает 54%.

К обоим патологическим состояниям предрасполагают эндокринные нарушения. В соответствии с классическими представлениями в развитии дисплазии молочных желёз решающая роль принадлежит прогестерондефицитному состоянию и недостаточности лютеиновой фазы — в этом случае возникает относительный гиперэстрогенизм, который провоцирует пролиферацию протокового эпителия. Таким образом, дисплазии молочных желёз более характерны для женщин с ановуляторным циклом. Миомой же матки, напротив, страдают в основном овулирующие женщины: при исследовании яичников, удалённых в ходе операции по поводу миомы, в них определяют жёлтые и множественные белые тела.

Тем не менее высокая частота сочетанности этих двух гормональнозависимых заболеваний заставляет искать общность патогенетических механизмов и предполагать также роль других эндокринных механизмов, в роли которых могут выступать гиперпрогестеронемия и гиперпролактинемия. В этом аспекте весьма любопытен вопрос взаимного воздействия этих двух новообразований различной локализации: выяснилось, что миома матки, гормоносекретирующая доброкачественная опухоль, на дисплазию молочных желёз оказывает **провоцирующее влияние**. Так, если у больных с миомой матки до 40 лет уровень пролактина в крови обычно находится в пределах нормы, то в более старшем возрасте гормон секретируется в больших количествах, что, соответственно, увеличивает риск дисплазии молочной железы. Более того, избыточной секрецией пролактина «вредное» воздействие не ограничивается, эстрогены вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани молочной железы, прогестерон — железистую трансформацию альвеол. А вот сама молочная железа, видоизменённая апокриновая железа придатков кожи, никаких гормонов не продуцирует и поэтому на прогестеронирование миомы матки влияния не оказывает.

## Долой пролактин!

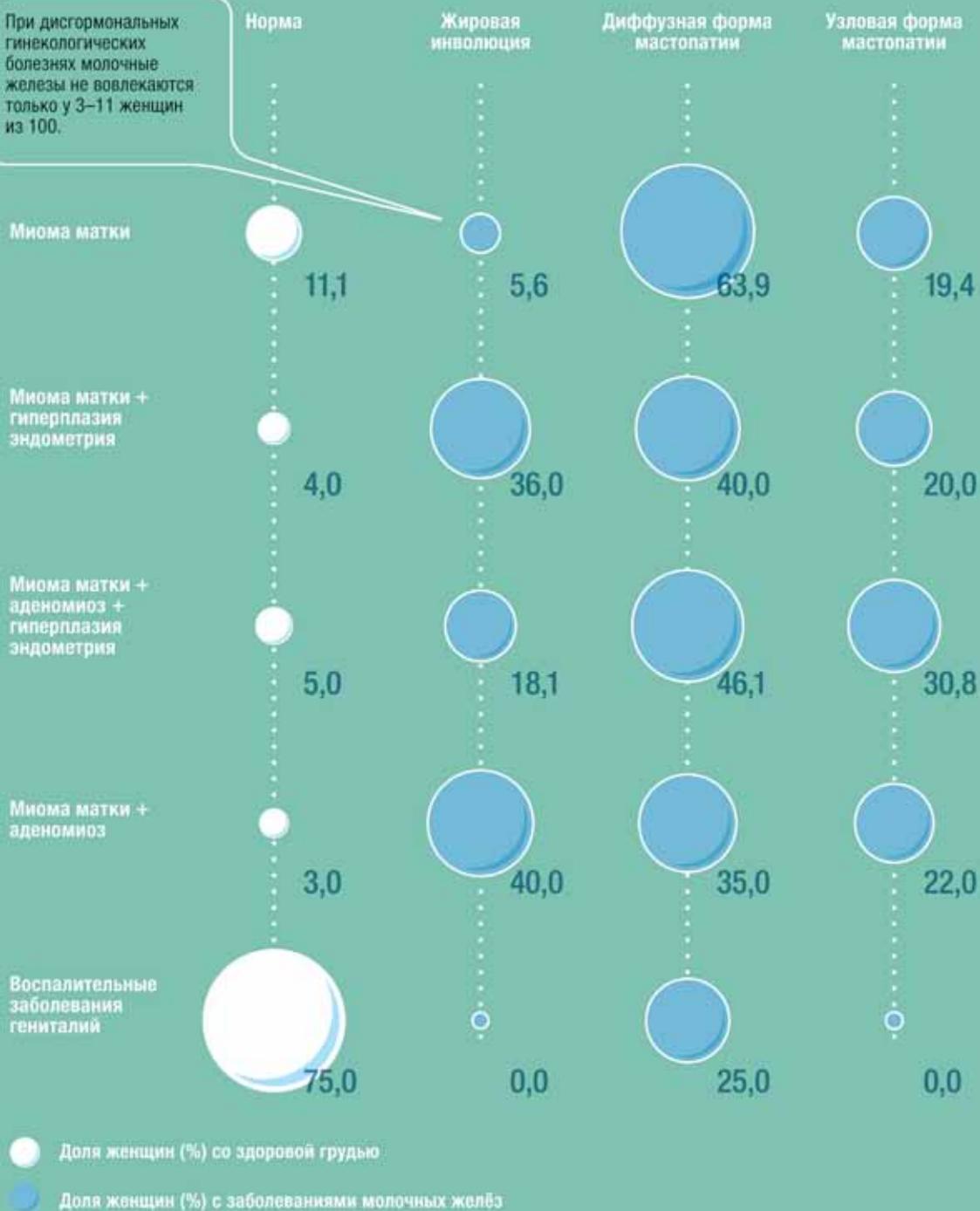
В рамках семинара проф. Лариса Васильевна Сутурин (Иркутск) представила результаты собственного клинического исследования, сравнившего эффективность агонистов дофамина I поколения и лекарственного фитосредства на основе *Vitex agnus-castus* в лечении женщин с масталгией. Больные (n=20) были разделены на две группы: женщины первой группы принимали бромокриптин по схеме 2,5 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес, пациентки второй группы — лекарственный фитопрепарат «Циклодион» 40 мг 1 раз в сутки также в течение 3 мес.

У женщин обеих групп концентрация пролактина в период лечения снижалась сходными темпами, однако при использовании лекарственного фитосредства было зарегистрировано в 3 раза меньше побочных эффектов — жалоб на тошноту, головную боль, запоры.

# ПОЧЕМУ АКУШЕРАМ-ГИНЕКОЛОГАМ НЕЛЬЗЯ ИГНОРИРОВАТЬ МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ



При дисгормональных гинекологических болезнях молочные железы не вовлекаются только у 3–11 женщин из 100.



Таким образом, при выборе терапии этих сочетанных заболеваний нужно быть очень осторожным: например, аналоги прогестерона, используемые для лечения миомы матки, могут стимулировать прогресс дисплазии молочных желёз. Средства нужно выбирать таким образом, чтобы терапевтическое воздействие на миому матки не оказывало негативного

Микродозированные КОК используются с терапевтической целью при небольших (на ранней стадии процесса) миомах, невыраженной диффузной форме фиброзной болезни молочных желёз (циклическая масталгия), поскольку они подавляют овуляцию и поддерживают постоянный уровень гормонов, замедляя/останавливая рост миоматозных уз-

и это наше ближайшее будущее), по 7 раз и более — в связи с кистами молочной железы. И даже несмотря на столь рьяную хирургическую деятельность прооперированным **не назначают реабилитации**, мотивируя это незлокачественностью удалённой опухоли.

Абсурдность такого обоснования становится особенно очевидной при взгляде на доброкачественные дисплазии молочных желёз как на гормональнозависимое состояние, которое выступает всего лишь следствием гормонального дисбаланса. При отсутствии параллельного лечения сопутствующего гинекологического заболевания (самой причины дисбаланса) и реабилитации после удаления, например, фиброаденомы эффект будет краткосрочным — уже через полгода фиброаденома появится снова (при сочетании миомы матки и фиброаденомы частота рецидивов составляет 55%). При этом точная локализация новообразования не так важна; оно может возникнуть также в контралатеральной железе, что ещё раз подтверждает значимость для патогенеза именно гормональных сдвигов. Таким образом, оставлять прооперированную женщину без реабилитационных **консервативных** мероприятий означает сразу согласиться с тем, что через некоторое время она снова ляжет на операционный стол по тому же поводу.

Для профилактики рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желёз используют синтетические прогестины, низкодозированные эстрогены в составе комбинированных препаратов, агонисты ГнРГ, дофаминергические препараты, фитотерапию, однако при сочетанных заболеваниях к выбору средства следует относиться более аккуратно.

Реабилитация повышает качество жизни 52% женщин, перенёвших оперативное лечение заболеваний молочной железы; вероятность повторного новообразования сокращается до 18% (напомним, исключительно при хирургическом лечении рецидивы возникают у 55% женщин). В итоге частоту повторных оперативных вмешательств удаётся снизить **в 3,5 раза!**

Проф. И.М. Ордянец в качестве демонстрации своей мысли представила результаты исследования, проведённого

**[ При сочетании миомы матки и фиброаденомы частота рецидивов в течение 6 мес составляет 55%. Реабилитация позволяет снизить этот показатель до 12–18%. ]**

влияния на дисплазию, т.е. не способствовало её прогрессированию. Важно ещё одно обстоятельство: гинекологическую болезнь **нельзя не лечить**, поскольку она способствует развитию дисплазии.

Проф. А.Л. Тихомиров представил перечень медикаментов, по отдельности используемых при миоме матки и фиброзной болезни молочных желёз, и проанализировал возможности их комбинации. Оптимальными средствами, подходящими для терапии обоих состояний, как оказалось, следует признать **комбинированные гормональные контрацептивы и средства на основе витекса священного** («Мастодион»). Такое сочетание препаратов позволяет избежать выраженных побочных эффектов, как например, при использовании агонистов ГнРГ, и больших затрат на лечение, как, в случае ингибиторов ароматазы.

Микродозированные КОК оправданно считают более щадящим методом терапии и поэтому особенно подходящими для молодых женщин. Фитотерапия на основе *Vitex agnus-castus*, со своей стороны, снижает уровень пролактина в крови и эффективно купирует масталгию (до 90%)\*.

## Один раз отрежь

Проблему рецидивов заболеваний молочных желёз поддержала проф. Ирина Михайловна Ордянец. Она отметила, что после хирургического лечения маммологических заболеваний около трети женщин оперируют повторно. Нередко делают по четыре и больше операций в связи с фиброаденомой (хотя, по современным воззрениям, её можно не удалять вообще,

## Миома матки + мастопатия. Чем лечить?

Группа препаратов	Миома матки	ДДМЖ	Комментарии
Агонисты ГнРГ	+	+	Побочные эффекты; нельзя применять долго
Антиэстрогены	–	+	Не подходят
Ингибиторы ароматазы	+	+	Дороговизна
Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов	+	–	Не подходят
Аналоги прогестерона	+	–	Не подходят
Синтетические прогестины	–	+	Не подходят
Комбинированные гормональные контрацептивы	+	0	Подходят
Фитониринговые средства	0	+	Подходят

Примечание. ДДМЖ — доброкачественная дисплазия молочных желёз.

\* См. статью «Молочные железы возвращаются гинекологам. Что дальше?». StatusPraesens. №2(13). С. 90–95.

в 2012 году на одной из клинических баз РУДН. В исследование были включены 93 женщины, прооперированные по поводу миомы матки или доброкачественных дисплазий молочных желёз. В фокусе внимания исследователей находилась именно успешность реабилитационных мероприятий.

- 30 женщин подписали информированный отказ от реабилитационных мероприятий (в первую очередь по финансовым соображениям).
- 27 пациенток получали с целью реабилитации гормональные средства (прогестины перорально или трансдермально, микро- и низкодозированные КОК, агонисты ГнРГ или дофаминергические средства).
- 36 женщин, имеющих противопоказания к гормональной терапии или не поддерживающих идею гормонального лечения как такового, получали фитониринговый препарат на основе лекарственного растения витекс священный («Мастодинон»).

Результаты этого испытания позволили сделать вполне ожидаемый вывод: **без реабилитации обходиться нельзя**. Уже через 6 мес в группе отказавшихся от реабилитационных мероприятий рецидивы новообразований молочных желёз возникли у 44% женщин, не говоря уже о сохранении масталгий и гормонального дисбаланса. При этом удивительной оказалась сопоставимость групп «тяжёлой гормональной артиллерии» и фитонирингового лечения «Мастодиноном». Контрольная ультразвуковая маммография, выполненная через 3 мес лечения, зафиксировала значительное улучшение ультразвуковой картины (сокращение отёка железистого компонента, уменьшение числа расширенных протоков и мелких кист), вполне сопоставимое в обеих группах терапии: 76,1% в группе гормонального лечения и 81,9% — терапии «Мастодиноном».



В заключение проф. И.М. Ордянец сделала особый акцент на важной клинической мысли: именно изолированность хирургического лечения дисгормональных заболеваний молочных желёз и пренебрежение этапом реабилитации приводят к одному из самых безрадостных и даже обидных для гинекологической службы последствий — 27,5% женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желёз **повторно** поступают на оперативное лечение. И в этом отношении, по мнению проф. В.Е. Радзинского, хороший пример для российской системы здравоохранения представляют собой, например, Германия и Греция — там нет гинеколога, который не оперировал бы молочную железу: он же имеет все возможности пожать плоды собственных ошибок, занимаясь дальнейшей послеоперационной реабилитацией.

Именно к такому вполне логичному подходу нам придётся стремиться **уже сегодня** не только в клиническом, но и в организационном смысле, поскольку теперь женщина с маммологическими проблемами всегда остаётся пациенткой гинеколога: как до операции, так и после неё. И иногда (и это наилучший вариант!) — вместо. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

**Bionorica®**

Растительный негормональный препарат

# Мастодинон®

Лечение мастодинии, ПМС и диффузных форм мастопатии

Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02

- ✓ Способствует нормализации гормонального фона
- ✓ Устраняет боли в молочных железах
- ✓ Улучшает самочувствие в период «критических дней»

**Природа. Наука. Здоровье.**

www.bionorica.ru  
www.mastopatiaforum.ru

РЕКЛАМА



# Время менять идеологию

Новые подходы к терапии бактериального вагиноза



**Авторы:** Ирина Олеговна Курочкина, канд. мед. наук (Светлана Александровна Маклецова StatusPraesens (Москва))

В ноябре 2013 года Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) в своём ежегодном докладе, приуроченном к Дню рациональной антибиотикотерапии (18 ноября), проинформировал общественность о резком росте распространённости антибиотикоустойчивых госпитальных инфекций в большинстве стран Европы<sup>1</sup>. С 2009 по 2012 год устойчивую к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* стали выявлять на 50% чаще в Италии и Греции, на 25% чаще — в Румынии. В восьми странах Европы распространённость карбапенем-устойчивых штаммов *Acinetobacter*\* увеличилась более чем на 25%. На самом деле ситуация ещё более сложная — так считают авторы доклада Медицинского центра в Гронингене (Нидерланды), проанализировавшие данные экспертов из 38 европейских стран<sup>2</sup>, поскольку доклад ECDC учитывал только тяжёлые случаи внутригоспитальных инфекций.

Эксперты бьют тревогу — супербактерии наступают. Теперь главный вопрос — что делать? И далеко не в последнюю очередь этот вопрос адресован акушерам-гинекологам.

**В** начале XXI века, несмотря на колоссальные достижения науки, неутешительные данные ВОЗ свидетельствуют о том, что из 4 млн neonatalной и 500 тыс. случаев материн-

ской смертности в мире одна треть по-прежнему связана с инфекционными осложнениями.

Научная пресса 2013 года пестрит печальными сообщениями с разных кон-

\* Именно сверхустойчивый представитель рода *Acinetobacter* был «уличён» в качестве причинного фактора сепсиса, вызвавшего смерть женщины в 2013 году в Ростове-на-Дону, — первый в России официально подтверждённый случай материнской смертности от суперустойчивой бактерии разбирался в Москве 7 ноября 2013 года в рамках III Конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии».

цов земного шара (Европа, Америка, Китай, Индия, Канада<sup>3</sup>) о случаях смертности от суперинфекции. Конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» началась с клинического разбора случая материнской смертности от сепсиса, вызванного супербактерией. Все следующие за этим выступления были посвящены поиску мер по преодолению устрашающей перспективы вернуться в «доантибиотиковую эру», и, по общему мнению, единственно верное решение — это **рачительное отношение к назначению антибиотиков** уже сегодня. Именно этому сложному вопросу и был посвящён «Кодекс врача, назначающего антибиотик»\*. Два важнейших его правила — **отдавать предпочтение анти-септикам** при лечении вагинальных инфекций и обязательно **восстанавливать влагалищный микробиоценоз**.

В репродуктивной медицине один из самых распространённых и зачастую ошибочных поводов к назначению антибиотиков — **бактериальный вагиноз** (у 15–37% беременных, а среди всех обратившихся с различными жалобами 16–65%<sup>4</sup> в зависимости от национальной принадлежности). Именно здесь кроется множество возможностей по оптимизации антибиотикотерапии для практикующего врача.

Однако прежде чем обсуждать варианты противомикробных агентов, пожалуй, стоит ответить на самый главный вопрос, до сих пор почему-то вызывающий дискуссии (как показал уже упоминавшийся конгресс по инфекциям в акушерстве и гинекологии 7–9 ноября). Он лежит в плоскости простой дилеммы — **лечить или не лечить**.

## Опасен ли бактериальный вагиноз?

Действительно, заболевание без воспаления — по сути дисбаланс влагалищной микрофлоры, реагировать на который иммунная система **не считает нужным**, — может вызвать здоровые сомнения: раз «молчит» сам иммунитет, то нужно ли вмешиваться врачам? Может быть, его вообще не стоит лечить — ни антибиотиками, ни антисептиками?

Итак, доказанные опасности бактериального вагиноза **вне беременности** можно суммировать следующим образом.

- Бактериальный вагиноз открывает путь восходящему инфицированию органов малого таза. Сокращение пула лактобактерий влечёт за собой защелачивание влагалищной среды, создавая тем самым благоприятные условия для размножения условно-патогенных и патогенных бактерий, происходит снижение местного иммунитета, итогом чего становятся сальпингофориты<sup>5</sup>.
- Бактериальный вагиноз может привести и к острому эндометриту, в том числе к послеродовому и постабортному<sup>6</sup>, вплоть до септических осложнений<sup>7,8</sup>.
- Из предыдущего пункта вполне логично вытекает усиление угрозы бесплодия — причём не только трубного, но и маточного происхождения — вследствие хронического воспаления эндометрия<sup>9</sup>.
- Растёт риск предраковых/раковых трансформаций цервикального эпителия. В результатах исследований прослеживается неоспоримая связь между неопластическими процессами в шейке матки и длительными нарушениями влагалищного микробиоценоза<sup>10\*\*</sup>.

Не менее, а, может быть, и более опасен бактериальный вагиноз **при беременности**. В «прожекторе» злободневной проблематики в первую очередь стоит говорить о преждевременных родах. Метаанализ 2003 года «Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов» (Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis) позволил сделать неутешительные выводы: преждевременные роды при наличии бактериального вагиноза происходят в 2 раза чаще. Диагностированный до 16 нед гестации баквагиноз увеличивает в последующем риск преждевременных родов в 6–7 раз, а выявленный после указанного срока — в 4–5 раз<sup>11</sup>. Кроме того, «микробиологический вагинальный дисбаланс» опасен в плане не только недонашивания, но и **невынашивания** — он выявлен у 60% женщин с этим диагнозом<sup>12</sup>.

Также понятна связь бактериального вагиноза с инфекционно-воспалительными осложнениями послеродового периода<sup>13</sup> и внутриутробным инфицированием плода. Что касается **инфекционных послеродовых осложнений**, то их спектр чрезвычайно широк: от большей частоты разрывов промежности (у 48% женщин, травмированных в родах, были диагностированы аномальные влагалищные биоценозы<sup>14</sup>) до послеродового эндометрита и даже сепсиса<sup>7</sup>.

Стоит напомнить, что **внутриутробная инфекция** — чрезвычайно запутанная тема в акушерстве. И если клинические формы ВУИ уже рождённого ребёнка описаны в самых разных и безусловно опасных сочетаниях (конъюнктивит, омфалит, менингит новорождённых, неонатальные инфекции кожных покровов), то инфекции внутриутробно живущего плода — большое белое пятно на карте современной медицины. По мнению проф. В.Е. Радзинского, самое сложное в современном акушерстве (и пока имеющее немного перспектив для преодоления) — **предотвратить антенатальную (внутриутробную) гибель плода**. Это проблема мирового уровня. К счастью, за последние годы действительно стали появляться данные о том, что почти всегда гибель плода связана с инфицированием<sup>15</sup>. И это обнадеживает в плане возможных точек влияния, а именно — лечения бактериального вагиноза с последующим удержанием стабильности вагинальной лактофлоры **в качестве эффективной профилактической меры антенатальной гибели плода**.

[ У 48% женщин, травмированных в родах, были диагностированы аномальные влагалищные биоценозы. ]

Таким образом, при стороннем взгляде на столь многочисленные следствия и «подводные камни» бактериального вагиноза сомнения в целесообразности его лечения отпадают сами собой. И хотя до сих пор в Американских клинических рекомендациях значится, что лечить баквагиноз следует лишь при наличии жалоб, а во время беременности при наличии отягченных анамнеза (CDC)<sup>16</sup>, в России в нашей непростой ситуа-

\* См. рубрику «88-я полоса» в конце журнала, где размещён полный текст Кодекса.

\*\* См. статью «Опасная связь» на с. 44.

ции, когда наконец возобладали парадигма о ценности для страны каждой без исключения желанной беременности, не лечить столь опасное во всех смыслах состояние — роскошь, которую мы не должны себе позволять.

## Ошибки целеполагания

Утвердившись в мысли о правильности именно активной стратегии при бактериальном вагинозе, следует подробно разобраться в **целях лечения**. К сожалению, существующие ныне мировые ре-

комендации по терапии бактериального вагиноза (например, протокол Центра по контролю и профилактике заболеваний, CDC, 2010 года и руководство Международной гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путём, UISTI), как оказалось, неиде-

альны. Свидетельство тому — частые рецидивы заболевания (несмотря на применение рекомендованных «золотых стандартов»), о которых пишут учёные всего мира начиная с 2009 года: уже через месяц после окончания терапии болезнь возвращается к 30% женщин, а в течение 6 мес к врачу может повторно обратиться до 70% **недовольных** пациенток<sup>10</sup>.

Именно недавние российские крупномасштабные испытания (БИОС-1, БИОС-2, LACTABEST) убедительно доказали, что главная ошибка, приводящая к частым рецидивам, — **пренебрежение вторым этапом** лечения вагинальных инфекций, а именно «оставление в печали» невосстановленной вагинальной микроэкологии<sup>17,18,19</sup>. При этом лишь рекомендации CDC 2010<sup>20</sup> года вскользь упоминают о возможной эффективности вагинального

использования пробиотиков<sup>16</sup>, остальные источники о втором этапе терапии умалчивают вовсе.

Большинство зарубежных рекомендаций сконцентрированы исключительно на этиотропной терапии — назначении интравагинально или даже внутрь средств из **группы антибиотиков**: метронидазола, клиндамицина или тинидазола. При этом важно, что лечение показано только при наличии симптоматики<sup>16</sup>. Понятно, что такие назначения призваны устранить этиологически «виновный» инфект, однако в случае бактериального вагиноза постулаты Коха\* терпят сокрушительное фиаско: споры о том, кто главный в целом сонме условно-патогенной микрофлоры при бактериальном вагинозе, не прекращаются до сих пор. Единственное, что не вызывает сомнений, — полиэтиологичность заболевания, что, тем не менее, не умаляет важности первостепенной цели при его лечении — **устранить этиологически значимые инфекты**, применив средства с широким спектром противомикробного действия. Однако следует ли считать указанную цель главной и основной?

Ответ на этот вопрос для продвинутого специалиста незатруднителен: чтобы обеспечить отсутствие рецидивов, важно не просто устранить патологические инфекты — нужно восстановить смещённое равновесие влагалищной микроэкологии. Очевидно, что зарубежные рекомендации под давлением накопленных научных данных уже в ближайшее время придётся пересматривать. Новую идеологию в лечении бактериального вагиноза (равно как и любых других вагинальных инфекций) следует сформулировать следующим образом: ожидаемый **конечный результат терапии** — **это нормальный микробиоценоз влагалища**. Без постановки окончательной **точки в лечении** в виде восстановления вагинального нормоценоза работу врача нельзя считать сделанной до конца.

К сожалению, многие российские врачи до сих пор не приняли на вооружение двухэтапную схему лечения бактериального вагиноза, при которой на первом этапе уничтожают патогенную

комендации по терапии бактериального вагиноза (например, протокол Центра по контролю и профилактике заболеваний, CDC, 2010 года и руководство Международной гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путём, UISTI), как оказалось, неиде-

пренебрежение вторым этапом лечения вагинальных инфекций, а именно «оставление в печали» невосстановленной вагинальной микроэкологии<sup>17,18,19</sup>. При этом лишь рекомендации CDC 2010<sup>20</sup> года вскользь упоминают о возможной эффективности вагинального

## Хлоргексидиновый оптимум

Во многих странах мира для лечения бактериального вагиноза официально используют антисептики, и, как выяснилось, неспроста. Кроме *Gardnerella vaginalis*, занимающей 90% массы всей биоплёнки во влагалище при этом заболевании, **хлоргексидин эффективнее двух наиболее популярных антибиотиков, метронидазола и клиндамицина**, подавляет рост *Atopobium vaginae*, делящей с *Gardnerella vaginalis* общую массу биоплёнки.

В российском исследовании 2012 года была изучена действенность различных схем терапии бактериального вагиноза — антибиотиками и антисептиками. Женщины (n=60, у всех были обнаружены *Atopobium vaginae*) были рандомизированы в три группы: больные первой группы получали метронидазол, второй — клиндамицин, третьей — хлоргексидин (по одному суппозиторию интравагинально 2 раза в сутки). Лечение длилось 7 дней. Оказалось, что клинико-лабораторная эффективность терапии хлоргексидином составила 95%, что сопоставимо с таковой при использовании клиндамицина (также 95%) и превосходит по эффективности метронидазол (80%). В частности, **элиминация *Atopobium vaginae*** была одинаковой для хлоргексидина и клиндамицина (по 95%), а вот метронидазол «плёлся в отстающих» — 65%.

Однако самое важное, почему хлоргексидин всё же был признан самым удачным противомикробным агентом при бактериальном вагинозе, заключается во влиянии всех трёх препаратов **на лактобактерии**. У женщин, лечившихся хлоргексидином, по окончании терапии содержание лактобактерий было в пределах нормы у 70% женщин, тогда как после терапии клиндамицином — только у 40%; хуже всех проявил себя метронидазол — 15% женщин.

\* Каждое инфекционное заболевание вызывается определённым микроорганизмом, например чума — *Yersinia pestis*, туберкулёз — *Mycobacterium tuberculosis*.

микрофлору, а на втором — **в обязательном порядке** восстанавливают пул лактобактерий и pH влагалища.

## О правильных и неправильных средствах достижения цели

При всей понятности цели первого этапа терапии (устранение микробов) с позиций сегодняшнего дня стоит подвергнуть сомнению **средства**, предлагаемые мировыми рекомендациями для её достижения. Выбор именно антибиотиков (метронидазол, клиндамицин или тинидазол в качестве «золотого стандарта») сегодня, когда супербактерии всё чаще и чаще стали на деле доказывать свою смертоносную опасность, нельзя признать рациональным. Именно поэтому гораздо правильнее отказаться от системных антибиотиков вовсе и отдавать предпочтение **местной** терапии с использованием не антибиотиков, а **антисептиков**.

В числе разрешённых для лечения вагинальных инфекций антисептиков (деквалия хлорид, хлоргексидин, бензидамина гидрохлорид, повидон-йод; каждый из них доказал свою высокую эффективность) несколько особняком стоит **хлоргексидин**. Причина — в любопытных взаимоотношениях с лактофлорой: по данным многочисленных исследований, они способны выживать *in vivo* даже при высоких концентрациях хлоргексидина во влагалищной жидкости. И это доказано рядом зарубежных и российских исследований.

Первыми стали американские специалисты, показавшие, что гонокки по сравнению с нормальной лактофлорой чувствительнее к хлоргексидину в 50 раз<sup>21</sup> — именно настолько различались минимальные подавляющие концентрации хлоргексидина для двух групп бактерий. Ключ к разгадке этого феномена заключался именно в pH среды — оказалось, что хлоргексидин не оказывает губительного воздействия на лактобациллы в кислой среде: при pH 8,0 *in vitro* МПК в отношении *Lactobacillus crispatus* составила 125 мкг/мл, а при pH 4,0 — уже 1250 мкг/мл<sup>21</sup>. Это значит, что закисление среды в ходе лечения могло бы облегчить восстановление эндогенной нормофлоры.

Ведущие российские специалисты, в том числе группа проф. Е.Ф. Кира<sup>\*22</sup>, изучали «поведение» лактофлоры при назначении хлоргексидина в сравнении с другими противомикробными препаратами, в том числе с метронидазолом. Рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения вагинальных суппозиториях, содержащих вышеперечисленные препараты, при баквагинозе доказало, что хлоргексидин не только не оказал негативного влияния на лакто- и бифидобактерии, но и повысил их высеваемость.

## Оба этапа одновременно?

Благодаря вышеописанным удачным взаимоотношениям хлоргексидина и лактобактерий в 2011 году возникла довольно любопытная клиническая идея: а можно ли проводить оба этапа лечения бактериального вагиноза одновремен-

но: назначая утром хлоргексидин, а вечером — молочную кислоту? Логическая подоплёка этой идеи довольно убедительна: раз лактобактерии сами по себе создают вокруг себя «защитное облако» из лактата, то дополнительно вводимая извне молочная кислота поможет сохранить жизнеспособность собственным лактобактериям. Одновременно сама по себе экзогенная молочная кислота будет подавлять чрезмерно размножившуюся условно-патогенную микрофлору. Подобная «дуплетная» терапия из идеи переросла в клиническое исследование, благополучно завершившееся в 2012 году<sup>23</sup>.

По дизайну многоцентрового рандомизированного испытания под руководством проф. Е.Ф. Кира и проф. В.Н. Прилепской предполагалось сравнить эффективность и безопасность различных схем терапии бактериального вагиноза, для чего 120 пациенток с указанным диагнозом были разделены на четыре группы. В первую группу вошли женщины, получавшие монотерапию молочной кислотой в свечах («Фемилекс»). Вторую группу образовали пациентки, которым был назначен интравагинальный препарат аскорбиновой кислоты. Пациентки третьей группы получали хлоргексидин («Гексикон») в сочетании с молочной кислотой («Фемилекс») по той самой схеме: один препарат утром, второй вечером. Женщины четвёртой группы получали интравагинально клиндамицин (согласно рекомендациям CDC).

Результаты лечения полностью подтвердили теоретические выкладки: как с точки зрения пациенток (субъективно), так и с позиции врачей (объективное мнение, основанное в том числе на полноценном клинико-лабораторном обследовании) максимальная частота излечения характеризовала именно группу «дуплетной» схемы хлоргексидина и молоч-



© Андрей Кузьмин / фотобанк Лори

\* Совсем недавно редакция SP с удивлением узнала от самого Евгения Фёдоровича, что мужские неславянские фамилии с ударением на второй слог склонению не погледят.

ной кислоты, в том числе через 30 дней после завершения терапии.

Должно быть, свой вклад в такой результат внесла свечная полиэтиленоксидная основа, которая выступила «носителем» хлоргексидина и молочной кислоты. Дело в том, что эта основа об-

восстановления нормоценоза был обусловлен рядом объективных причин. И одно из важных соображений — естественность молочной кислоты для влагалищной жидкости, а также самые разнообразные дополнительные биологические функции лактата в регуляции мест-

## [ Естественность молочной кислоты для влагалищной жидкости, а также самые разнообразные дополнительные биологические функции лактата в регуляции местного иммунитета. ]

ладает и собственными свойствами — за счёт гидрофильности она адсорбирует излишки воды и глубоко проникает внутрь слизистых оболочек, способствуя тем самым быстрому проникновению в ткани хлоргексидина и молочной кислоты. Дополнительно, адсорбируя эксудат (микробные токсины, медиаторы воспаления), она потенцирует антимикробное действие активных веществ.

Полиэтиленоксиды в целом заслужили большой к себе интерес — их применяют не только в виде мазевой или свечной основы (считаются лучшими для лечения инфицированных ран), но и как самостоятельное средство, обладающее слабым бактерицидным действием.

Выбор молочной кислоты в описанном исследовании как средства для

ного иммунитета<sup>24,25</sup>. Именно поэтому идея подкислять вагинальную среду с помощью лактата уже довольно давно «обкатана» в мировых научных исследованиях. Так, в странах Латинской Америки<sup>26</sup> и Скандинавии<sup>27</sup> изучали эффекты молочной кислоты при вульвовагинальных инфекциях. 559 женщинам в возрасте 18–60 лет с соответствующей симптоматикой на протяжении 2–3 нед 1 раз в день обрабатывали наружные половые органы шампунем, содержащим лактосыворотку с молочной кислотой. Исчезновение негативной симптоматики (неприятный запах, зуд, жжение) отметили 92–97% женщин. Интравагинальное введение геля с молочной кислотой, по результатам шведского исследования, приводило к изле-

чению 83% пациенток с бактериальным вагинозом по сравнению с 16% в группе плацебо. В вышеописанном российском исследовании<sup>23</sup> монотерапия молочной кислотой в свечах также приводила к излечению почти 94% женщин. Что в принципе неудивительно, поскольку сегодня уже достоверно известно, что в кислой среде биоплёнки, формируемые бактериями, ассоциированными с бактериальным вагинозом, — а это в первую очередь *G. vaginalis* и *A. vaginae* — теряют свою устойчивость и в конце концов разрушаются.

Вывод любопытен: сегодня у российского врача появляется альтернативная схема терапии бактериального вагиноза, позволяющая за 10 дней вылечить само заболевание и одновременно гарантировать восстановление пула собственных лактобактерий. И хотя эта практическая новинка не претендует на новую идеологию, она вносит заметный вклад в воплощение идеологии «соседствующей» — обеспечения максимальной комплаентности пациенток к назначаемым схемам терапии.

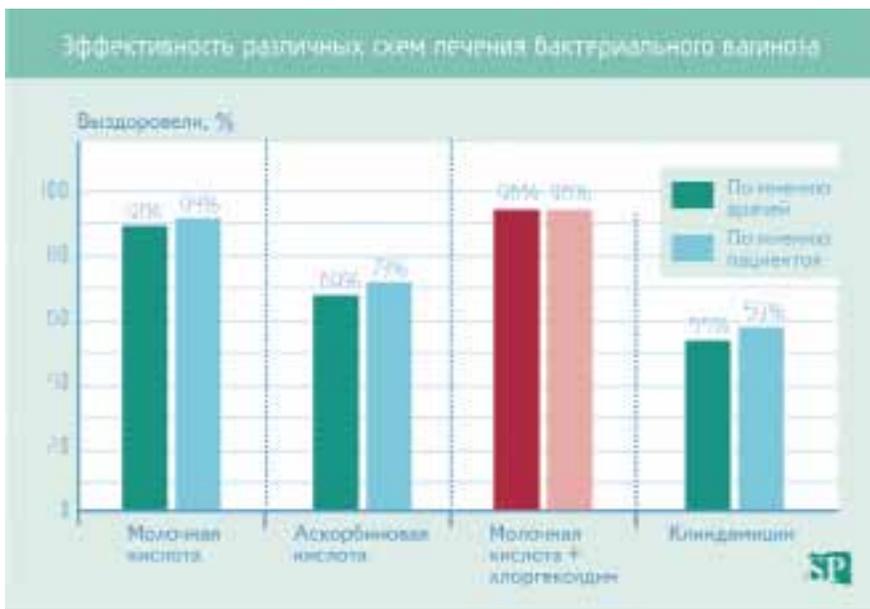


Новая идеология XXI века — правильное целеполагание при лечении генитальных инфекций с учётом глобальной угрозы человечеству в плане тотальной антибиотикорезистентности. Непрерывное развитие мирового института клинических рекомендаций позволяет надеяться на их обновление в ближайшем будущем. Логика событий подсказывает, что в обновлённых международных рекомендациях по бактериальному вагинозу скорее всего будут учтены два ключевых правила.

1. При назначении противомикробного компонента лечения следует отдавать предпочтение антисептикам, ограничив использование антибиотиков.

2. Обязательно в качестве второго этапа нужно восстанавливать вагинальную микрофлору и считать работу законченной только, когда достигнут нормоценоз вагинальной среды.

Отрадно, что здесь российские специалисты готовы опередить даже такой авторитетный источник, как рекомендации CDC. 



Библиографию см. на с. 94–95.

## 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 001901/01-260908



Хлоргексидин 16 мг



РУ ЛП 000274-170211

STADA  
C.S.S.



casuistica

Для библиографических ссылок

• Руднева О.Д. Разбор случая материнской смертности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №5 (16). — С. 85–92.

# StatusPraesens

# бомба замедленного действия

## Разбор случая материнской смертности

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

**Рецензент:** Лариса Ивановна Мальцева, засл. деятель науки РТ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА, главный акушер-гинеколог Приволжского федерального округа (Казань)

**Научные эксперты:** Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Игорь Борисович Манухин, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ (Москва); Ирина Ивановна Кукарская, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС ТюмГМА, главный акушер-гинеколог Тюменской области, главный врач Тюменского областного перинатального центра (Тюмень); Людмила Владимировна Ткаченко, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ, главный внештатный акушер-гинеколог Волгоградской области (Волгоград); Ирина Владимировна Молчанова, канд. мед. наук, главный внештатный акушер-гинеколог Алтайского края (Барнаул)

На VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7–10 сентября 2013 года) ряд докладов был посвящён вопросам демографической ситуации в нашей стране. По-другому и быть не могло, поскольку нынешнее положение вещей можно назвать не иначе как «угрозой национальной безопасности». Судите сами: в 2012 году средняя плотность населения в России составила 8,4 жителя на 1 км<sup>2</sup>, в то время как, например, в Китае этот показатель был равен 640. Обусловлено это в том числе чрезвычайно низким уровнем популяционного воспроизводства: с 2000 года государство «теряет» около миллиона нерождаемых граждан ежегодно. В такой ситуации крайне пессимистичный прогноз ООН, согласно которому через четверть века население России может сократиться на 15, а к 2050 году — на 30 млн человек, представляется вполне точным.

В этом плане чрезвычайно важна борьба с материнской смертностью, ежедневно уносящей жизни около 800 женщин в мире. Нужно помнить и о том, что нередко вместе с матерью антенатально гибнет ребёнок, а это двойная потеря, значительно более тяжёлая как для семьи, так и для государства в целом. По данным Росстата, в 2012 году в России погибли 195 матерей (11,5 на 100 000 родившихся живыми детей, это на 29% ниже, чем в 2011 и на 45,3% ниже, чем в 2005 году). При этом в структуре причин материнской смертности на первом месте оказались экстрагенитальные заболевания, на втором — акушерская эмболия, на третьем — кровотечения. Надо отметить, что такое распределение можно считать дополнительным подтверждением того, что ситуация в стране меняется к лучшему: в странах со слабо развитой экономикой большинство материнских жизней обрываются из-за кровотечений и септических осложнений. В развитых странах, напротив, лидерами в траурной статистике выступают именно трудно регулируемые состояния: тромбозы и эмболии, а также экстрагенитальные заболевания. Оче-

видно, что не потерять достигнутое и добиться лучших результатов можно, в том числе детально анализируя ход событий уже произошедших трагедий. **Клиническому разбору** одного показательного случая смерти роженицы от акушерского сепсиса, произошедшей в Приволжском федеральном округе в прошлом году, и посвящена эта статья.

### История жизни. Специальный анамнез

Пациентка Ф., 19 лет, воспитанница детского дома с 8,5 до 18 лет. Официально безработная, без определённого места жительства (на момент обращения арендовала жильё совместно с гражданским мужем). Режим, регулярность и рациональность питания перманентно нарушены. С детства страдала распространённым нейродермитом, хронической анемией и хроническим пиелонефритом. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены.

Менархе наступило в 15 лет, менструальный цикл установился в тече-

[ Мнение рецензента проф. Л.И. Мальцевой: организованных диагностических мероприятий было категорически недостаточно. Следовало тщательно искать маркеры ИППП, поскольку с самого начала было очевидно, что беременная входила в группу высочайшего риска инфекционных (вплоть до септических) осложнений. ]

ние года, особенностей не было, его продолжительность составляла 28–30 дней, длительность менструаций — 3 дня. Дата последней менструации: 24 ноября 2011 года. Конитархе произошло в 17 лет, брак не зарегистрирован. Мужу 20 лет, выпускник интерната, безработный, ВИЧ-инфицирован. С начала половой жизни использовала барьерный метод контрацепции (мужской презерватив). Перенесённые гинекологические заболевания: вагинит, эндоцервицит, эктопия цилиндрического эпителия шейки матки. Ранее не беременела. 23 марта 2012 года обратилась в районную женскую консультацию с жалобой на задержку менструации.

Рост 162 см, масса тела 52,3 кг.

**Общий осмотр.** Полость рта нуждается в санации, других отклонений от нормы не обнаружено.

**Специальное гинекологическое исследование.** Наружные половые органы развиты правильно, выделения из влагалища обильные, молочного цвета, «творожистые». При осмотре шейки матки и влагалища при помощи зеркал вокруг наружного маточного зева видны асимметричные пятна ярко-красного цвета с зернистой поверхностью, слизистая оболочка влагалища гиперемирована. Матка увеличена до 18 нед беременности, её тонус нормален, пальпация безболезненна; придатки не определяются с обеих сторон. Биоматериал, полученный с поверхности слизистых оболочек уретры, влагалища и цервикального канала, отправлен на бактериоскопическое исследование.

**Акушерское ультразвуковое исследование.** Беременность 16 нед. Видимых пороков развития на момент осмотра не обнаружено.

**Диагноз.** Беременность 16 нед. Признаки вагинита, хронического цервицита. Эктопия цилиндрического эпителия шейки матки.

**Назначения.** Определение группы и резус-принадлежности крови; клинический анализ крови; анализ крови на содержание антител к *Treponema pallidum*, ВИЧ, вирусам гепатита В и С, возбудителям TORCH-инфекций; общий анализ мочи. Явка 30 марта к участковому акушеру-гинекологу для постановки на учёт.

## Течение беременности. Женская консультация

В день взятия на учёт пациентка предъявляла жалобы на редкие, периодические, быстро проходящие боли внизу живота. С учётом полученных к этому времени результатов анализов крови и мочи (см. инфографику) ей были назначены консультации терапевта, стоматолога, уролога и гематолога; коагулограмма; общий анализ и бакпосев мочи с определением чувствительности обнаруженных патогенов к антибиотикам;

УЗИ почек. Медикаментозные назначения, диета (цитаты из карты беременной): «Дюфастон» 10 мг 2 раза в день до 20 нед, «Аспирин» 1/6 таблетки до 24 нед, «Сорбифер Дурулес» 1 таблетка 2 раза в день, «Магне В6», «Витрум пренатал», растительные уросептики, «Тержинан», диета, богатая железом. Результат оценки факторов перинатального риска по балльной шкале — 12 баллов.

Уже через неделю после взятия беременной на учёт, принимая во внимание низкий уровень гемоглобина и бактериурию, лечащий врач принял решение о необходимости госпитализации, однако по телефону из стационара сообщили, что женщина самовольно покинула отделение. Проведён активный патронаж на дому, пациентка приглашена на приём. Из назначенных консультаций специалистов состоялись только первые две (в диагнозе терапевта фигурировали анемия III степени и тромбоцитоз, стоматолог сделал заключение о необходимости санации ротовой полости).

В середине апреля ввиду отсутствия жилья и работы у обоих супругов пациентку взял на учёт сотрудник социальной службы. Со своей стороны акушер-гинеколог предписал дополнить перечень принимаемых препаратов «Амоксиклавом» (625 мг 3 раза в день в течение 7 дней).

**Комментарий SP.** Прискорбно, что гематолог так и не увидел эту женщину и результаты анализов её крови, ведь ситуация с гипогемоглобинемией и тромбоцитозом в данном случае очень и очень неоднозначна. С одной стороны, несложный расчёт цветового показателя крови (0,6) свидетельствует о дефиците железа как причине анемии. С другой стороны, тромбоцитоз может быть реакцией не только на снижение уровня гемоглобина в крови, но и на инфекцию, очагов которой было более чем достаточно (кариес, инфекция мочевых путей, хронический цервицит), — в этом случае могло произойти нежелательное перенасыщение экзогенным железом как следствие патогенетически не обоснованной терапии. Хотя нельзя исключить и техническую неточность при проведении анализа, поскольку уже через 4 дня количество тромбоцитов в крови оказалось нормальным и было таким в течение длительного времени.

Через 2 нед (26 апреля, срок 21–22 нед) беременная прошла обследование в Республиканском перинатальном центре. Врач ультразвуковой диагностики обнаружил диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы; в ходе акушерского УЗИ на аппарате экспертного класса нарушений выявлено не было. Диагноз к этому моменту был сформулирован как «Беременность 21–22 нед. Анемия II степени. Хронический пиелонефрит в стадии обострения. Хронический панкреатит вне обострения по данным УЗИ»; пациентке рекомендованы приём витамина В<sub>12</sub>, «Актовегина»,

# ЭТАП ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

Дата	30.03	03.04	10.04	12.04	26.04	28.04	11.05	10.07	24.07	26.07
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

## Общие сведения

Срок гестации, нед	17	17–18	18–19	21	21–22	21–22	22–23	32–33	34–35	34–35
Масса тела, кг	52,3	52,8	53,5	53,4	54,1	55,1		58,2	57,8	57,1
Окружность живота, см	79	79	80	80	81	82		89	89	90
Высота стояния дна матки, см	16	16	17	17	22	22		27	31	32
Тонус матки	N		N	N	N	N		N	N	N

## Клинический анализ крови

Гемоглобин, г/л	73	72						86	96	
Эритроциты, млн/мкл	3,94 (N)	3,67 (N)						3,92 (N)	3,9 (N)	
Лейкоциты, тыс./мкл	9,9 (N)	10,7 (N)						10,7 (N)	10,7 (N)	
Тромбоциты, тыс./мкл	548	334						312	311	

В период с 28 апреля по 5 мая беременная принимала препараты под контролем медработников в стационаре дневного пребывания. А это значит, что без врачебного «догляда» пациентка не лечилась — очень уж недисциплинирована.

На приём, назначенный на 22 мая, пациентка не явилась. Искать её пришлось 2,5 мес. Контрольный анализ мочи был рекомендован ещё 10 июля, однако мочу женщина сдала лишь через 2 нед (26 июля). А там, между прочим, оказались признаки обострения пиелонефрита. Однако в стационар, куда беременная незамедлительно была направлена, она так и не поступила — не пришла. Останется неясным, почему её прямо из женской консультации не отвезли на машине «скорой помощи» сразу в республиканскую больницу.

## Общий анализ мочи

Относительная плотность	1,010 (N)	1,008 (N)	1,010 (N)		1,008 (N)			1,018 (N)		
Белок, г/л	0 (N)	0 (N)	0 (N)		0 (N)			0 (N)		
Лейкоциты	2–3	4–8	7–8		4–10			1–2		

## Бактериоскопическое исследование мазка содержимого влагалища и цервикального канала

Лейкоциты (цервикальный канал)	8–10 (N)							8–10 (N)		
Лейкоциты (влагалище)	40–50							30	20–30	

Длительно текущий нелеченый вульвовагинит — дополнительный и чрезвычайно значимый фактор риска послеродовых инфекционных осложнений.

Дата	30.03	03.04	10.04	12.04	26.04	28.04	11.05	10.07	24.07	26.07
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

**Микрофлора в мазке**  
Всё поле зрения, кокки, дрожжевые грибы

**Клинический анализ крови**  
Гематокрит 22,9% ⬇️  
СОЭ 50 мм/ч ⬆️

**Бактериальный посев мочи**  
Скудный рост *Enterococcus faecalis*

**Общий анализ мочи**  
Бактерии ++

**Биохимический анализ крови**  
Общий белок, г/л — 72 (N)  
Мочевина, ммоль/л — 1,8 (N)  
Билирубин, мкмоль/л — 5,0 (N)  
АСТ, Ед/л — 19 (N)  
АЛТ, Ед/л — 9,0 (N)  
Сывороточное железо, мкмоль/л — 2,3 ⬇️

**Анализ мочи по Нечипоренко**  
Лейкоциты — 1000/мл (N)  
Эритроциты — 500/мл (N)

**Клинический анализ крови**  
Гематокрит 21,5% ⬇️

**Бактериальный посев мочи**  
Скудный рост *Enterococcus faecalis*

**Микрофлора в мазке**  
Бациллы

**Микрофлора в мазке**  
Смешанная

**Коагулограмма**  
ПВ, с — 17,1 (N)  
ПТИ, % — 32,3 ⬇️  
Фибриноген, г/л — 4,5 (N)

⬆️ Выше нормы ⬇️ Ниже нормы

**Биохимический анализ крови**  
Общий белок, г/л — 68 (N)  
Глюкоза, ммоль/л — 4,8 (N)  
Мочевина, ммоль/л — 3,2 (N)  
Билирубин, мкмоль/л — 5,1 (N)  
АСТ, Ед/л — 22 (N)  
АЛТ, Ед/л — 20 (N)  
Сывороточное железо, мкмоль/л — 2,8 ⬇️

**Коагулограмма**  
ПВ, с — 14,7 (N)  
ПТИ, % — 107,4 (N)  
Фибриноген, г/л — 5,25 (N)

**Бактериальный посев содержимого цервикального канала, КОЕ/мл**  
*Candida spp.* 5×10<sup>5</sup>

«Канефрона», «Хофитола», а также консультации гематолога, оториноларинголога, офтальмолога и общий анализ мочи. Через день женщину удалось уговорить на госпитализацию в стационар дневного пребывания, где она в течение недели ежедневно получала внутривенную инъекцию «Актовегина» (общим числом 5), а также **под контролем персонала** принимала «Амоксиклав» (625 мг 3 раза в день), «Канефрон», «Феррум-лек» и «Тержинан» (10 свечей на курс).

**Комментарий СР.** Здесь нужно отметить успех в работе женской консультации со столь «трудной» пациенткой. Такого рода принудительное лечение не замедлило принести плоды: из мочи исчезли лейкоциты и бактерии (хотя повторный бактериологический анализ, к сожалению, не провели, да и курс антибиотикотерапии был чересчур кратким), а уровень гемоглобина в крови вырос на целых 23 г/л в сравнении с исходным показателем (это в очередной раз говорит в пользу недостатка железа как причины гипогемоглобинемии). Факт, что эффект наступил даже при приёме препарата трёхвалентной соли железа, которая хуже всасывается в ЖКТ, чем двухвалентные соли, особенно в сочетании с витамином С (именно такой комплекс был назначен беременной ранее), — лишь дополнительное подтверждение предшествующего саботажа рекомендованного лечения.

С 22 мая по 6 июля (то есть в течение 10 нед) пациентка на приём не приходила, попытки активного патронажа успехом не увенчались — входную дверь никто не открывал, о местонахождении женщины ничего узнать не удавалось. Всего акушерка приходила 8 раз; в конце концов было установлено новое место жительства беременной, откуда и удалось вызвать её на приём.

**Комментарий СР.** Поначалу, читая историю жизни этой женщины, может показаться, что она была «типичной» (в представлении большинства) воспитанницей детского дома с девиантным поведением. Однако недолгое и неглубокое интернет-расследование позволило убедиться, что погибшая была вовсе не маргинальным членом общества. Согласно психолого-педагогической характеристике, «...Навыки самообслуживания и личной гигиены сформированы достаточно, но к состоянию своего здоровья девочка относилась легкомысленно, безответственно: не любила предлагаемую еду, но обожала чипсы, коку, фастфуд, и это были её основные продукты». Однако вместе с тем она была активной, творческой личностью с оптимистичным взглядом на жизнь, охотно участвовала во всевозможных олимпиадах и конкурсах. Её муж, как и многочисленные друзья, скорбит о случившемся до сих пор: удивительно, но антенатально погибший ребёнок был действительно желанным, пара строила планы на будущее, и произошедшие события нельзя назвать иначе чем семейной трагедией. За неделю до смерти вышел приказ о зачислении Ф. на I курс дневного отделения в государственное бюджетное образовательное учреждение среднего профессионального образования. В интернете есть отзыв о траурной речи, произнесённой воспитателем интерната; в нём погибшая трижды названа «наша Ф.». Очевидно, что молодая женщина не была асоциальна; скорее причина кроется в отсутствии социальной адаптации, так характерной для детей, воспитывавшихся без родителей.

В середине июля, на сроке 33–34 нед, беременную проконсультировали офтальмолог и оториноларинголог (заключение «Практически здорова»). Акушер-гинеколог, подозревая синдром задержки роста плода, рекомендует принимать «Актовегин», «Инстенон форте» и «Кальцемин», продолжить лечение «Сорбифером Дурулес», «Витрум пренатал», «Йодомарином» и «Канефроном». В плане обследования значатся консультации гематолога, терапевта, стоматолога; повторные анализы; акушерское УЗИ; кардиотокография.

Протокол акушерского УЗИ от 26 июля: «Размеры плода соответствуют 34,5 нед беременности. Плацента расположена по задней стенке матки, в дне, на 4 см выше внутреннего зева, толщина плаценты нормальная, до 35 мм, структура неоднородная, II–III степени зрелости. Маловодие».

С учётом результатов УЗИ от 26 июля и анализа мочи от 28-го пациентку с диагнозом «Беременность 34–35 нед. Анемия средней степени тяжести. Задержка роста плода, маловодие. Обострение хронического пиелонефрита. Хронический панкреатит вне обострения» направили в акушерское отделение городской больницы, однако в стационар она не поступила. Была вызвана на приём по телефону — и не явилась. Всего посетила врача женской консультации за время наблюдения 10 раз.

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** К сожалению, диагностических мероприятий, организованных врачами женской консультации, было категорически недостаточно. В этой ситуации следовало тщательно искать маркеры ИППП (в том числе с помощью метода ПЦР), поскольку с самого начала было очевидно, что беременная входила в группу высочайшего риска инфекционных (вплоть до септических) осложнений.

**Мнение научных экспертов.** Нужно отметить, что назначения акушера-гинеколога отнюдь не безупречны с точки зрения полипрагмазии (а иногда и рациональности), не говоря уже о том, что эффективность многих из назначенных средств не имеет никакой доказательной базы, а по ряду средств в РЛС есть прямые указания на нежелательность их применения во время беременности. Всего мы насчитали 13 (!) лекарственных средств — перспектива ежедневного приёма такого количества бесплатных таблеток сама по себе может стать решающим фактором при формировании доверия к лечащему врачу со стороны женщины и её семьи. И это при том, что сегодня есть поливитаминные комплексы с доказанной эффективностью, которые включают весь спектр необходимых беременной витаминов и микроэлементов. В этой ситуации действительно необходимый этап восстановления кишечной и вагинальной микрофлоры после противомикробной терапии, даже если бы и был рекомендован, определённо не был бы выполнен.

**Комментарий СР.** На этапе наблюдения в женской консультации одной из основных проблем стала чрезвычайная недисциплинированность пациентки, выразившаяся в систематическом игнорировании плановых визитов и, что гораздо хуже, рекомендаций лечащего врача о необходимом приёме лекарственных препаратов. Ярчайшим доказательством тому служат результаты анализов крови и мочи, выполненных сразу по завершении строго контролируемого персоналом лечения в стационаре дневного пребывания.

## Течение беременности. Городская больница

В ночь на 29 июля пациентка доставлена бригадой «Скорой медицинской помощи» с жалобами на боли в поясничной области, повышением температуры тела до 38 °С. После осмотра в инфекционном отделении (данных за ОРВИ не было) направлена в акушерское отделение с диагнозом «Беременность 35 нед. Острый пиелонефрит. Недостаточный рост плода. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Анемия II степени». Заключение акушерского УЗИ: «Плод соответствует 35 нед беременности. Раннее старение плаценты. ЗРП I ст., асимметричная форма. По данным доплерометрии, маточно-плацентарный кровоток не нарушен». Заключение УЗИ почек: «Структурные изменения не обнаружены».

С 31 июля по 6 августа пациентка получала цефазолин (1 мл в/м 2 раза в день 5 дней — патогенетически обоснованная терапия с учётом результатов бактериологического анализа мочи, но **ограниченность курса катастрофически мала**), папаверин (1 мл в/м 2 раза в день), «Тотему» (1 амп. *per os* 2 раза в день). Жалоб она не предъявляла, состояние оставалось удовлетворительным.

Утром 6 августа было выполнено кардиотокографическое исследование, получены хорошие результаты (8–10 баллов), но уже в 15 ч 50 мин беременная вызвала в палату дежурного врача и пожаловалась на остро появившуюся резкую слабость, головокружение при ходьбе, интенсивные боли в левом боку и поясничной области слева. Проведённые влагалищное и ультразвуковое исследования позволили диагностиро-

вать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты; плод на тот момент ещё был жив.

В 16 ч 15 мин началась операция кесарева сечения. На 2-й минуте от начала операции без технических затруднений был извлечён недоношенный гипотрофичный (масса тела 2430 г, рост 48 см) плод мужского пола без признаков жизни. Околоплодные воды были мутными, светло-жёлтого цвета. Послед удалён потягиванием за пуповину, цел. Диаметр плаценты 16 см, толщина 2,5 см, её масса — 320 г. Плацента была отслоена на 3/4 площади, пристеночных сгустков не было (морфолог делает заключение о декомпенсации хронической фетоплацентарной недостаточности). Диагностировано боковое прикрепление тощей пуповины. Ввиду гипотонии матки (из протокола операции: «...матка дряблая, бледно-жёлтого цвета, не сокращается») в миометрий введён раствор окситоцина (20 ЕД), однако эффект был получен лишь после дополнительной инфузии 30 мл раствора окситоцина внутривенно. Вскоре матка вновь утратила тонус, восстановить его удалось введением в миометрий 5 мг раствора динопроста. Разрез на матке ушит однорядным непрерывным викриловым швом, после чего матка опять стала гипотоничной. С гемостатической целью был наложен компрессионный шов по Б-Линчу. Кровопотеря составила 600 мл. Операция длилась 35 мин; за это время пациентка получила внутривенно 600 мл раствора хлорида натрия, 1500 мл раствора Рингера, 200 мл «Полиглюкина», 507 мл эритроцитарной массы и 2 г цефотаксима. После вмешательства была проведена пролонгированная инфузия раствора окситоцина, введены

[ Мнение рецензента проф. Л.И. Мальцевой: уже получен положительный результат прокальцитонин нового теста, но в диагнозе по-прежнему фигурирует только перитонит. Продолжать лечение в условиях городской больницы было категорически неверным решением. Ничем нельзя объяснить отсутствие антифибринолитиков в схеме лечения, абсолютно необходимых в борьбе с ДВС-синдромом. ]

Проф. И.Б. Манухин



Проф. И.И. Кукарская



Проф. Л.В. Ткаченко



Канд. мед. наук И.В. Молчанова



50 мг фуросемида и эуфиллина; для обезболивания использовали кеторолак.

В ночь и на следующий после операции день родильница предъявляла жалобы на тошноту, однократную рвоту коричневым содержимым, нечёткость зрения. Антибиотикотерапия включала цефотаксим (1 мл в/в 2 раза в день) и гентамицин (80 мг в/м 3 раза в день). Для стимуляции мочеобразования, по-прежнему недостаточного, использовали фуросемид (70 мг/сут) и эуфиллин (10 мл 2,4% раствора в/в 1 раз в сутки).

**Мнение научных экспертов.** Отсутствие должной настороженности в отношении септических осложнений не позволило вовремя увидеть очевидные неблагоприятные прогностические признаки, самый главный из них — внешний вид матки во время операции. Наложение шва на такую матку вряд ли было целесообразным!

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** Ошибки в ведении беременной из группы высочайшего инфекционного риска, допущенные на этом этапе, вероятно, предопределили дальнейшие события. Безусловно, в этой ситуации антибактериальную терапию следовало проводить с применением резервных антибиотиков (гентамицин в целом следует признать «ухудшающей натурой»). Остаются загадкой причины, заставившие продолжить лечение столь тяжёлой пациентки в стационаре городской больницы.

Неблагоприятные изменения динамики произошли 8 августа (начало 2-х суток после операции), когда ухудшилось общее состояние — усилились слабость и боли внизу живота, с момента операции не было стула, хотя газы отходили свободно, — и клинические показатели (что было расценено как внутрисудистый гемолиз, высказано предположение о развившемся HELLP-синдроме). Пациентку перевели в отделение интенсивной терапии, о тяжёлой больной сообщили в службу санитарной авиации. К терапии добавлены дексаметазон (10 мг), «Актовегин» (160 мг в/в), «Сорбифер Дурлес» (320 мг 2 раза в день).

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** Конечно, здесь острая олигурия и признаки почечно-печёночной недостаточности свидетельствовали о развитии первой фазы ДВС-синдрома, а высокий лейкоцитоз должен был навести на мысль о сепсисе и необходимости дополнительных тестов (анализов крови на содержание прокальцитонина, пресепсина, лактата; детальной оценки параметров гемостаза, в том числе тромбоэластографии) — диагноз «HELLP-синдром», безусловно, неправомерен. Иммуносупрессия, вызванная необоснованным назначением дексаметазона, только усугубила ситуацию из-за сдвига цитокинового баланса в пользу противовоспалительных медиаторов.

**Мнение научных экспертов.** События этого дня — яркая демонстрация закона «трёх Н» (недооценка, неадекватность, несвоевременность), к сожалению, нередкого в медицинской практике.

На следующий день положение ухудшилось, появились положительные перитонеальные симптомы, перестала выслушиваться перистальтика. При влагиалищном исследова-

нии обнаружены увеличение матки до 13 нед беременности, её болезненность, усиливавшаяся при тракциях за шейку, наложение заднего свода влагиалища.

Вызванная бригада санитарной авиации (в составе были хирурги) впервые ставит диагноз перитонита и метроэндометрита и принимает решение о необходимости диагностической лапаротомии, в ходе которой проводит экстирпацию матки без придатков, дренирование культи влагиалища и брюшной полости через подвздошные области. Удалённая матка увеличена до 16 нед беременности, дряблая, имbibирована кровью, в полости также находились сгустки крови. Морфологически обнаружены признаки гнойного миометрита, хронического цервицита в стадии обострения. Предыдущие антибиотики заменяют на «Тиенам» и ванкомицин.

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** К этому моменту уже получен положительный результат прокальцитонинного теста, но в диагнозе по-прежнему фигурирует только перитонит. Продолжать лечение в условиях городской больницы было категорически неверным решением.

В ночь после операции появляется кровоточивость из мест вколов, отделяемое из желудка приобретает вид «кофейной гущи»; диагноз теперь, наконец, содержит указание на ДВС-синдром, однако схема терапии существенных изменений не претерпевает.

Через день после релапаротомии (11 августа) из влагиалища выделяется большое количество свежих сгустков крови, при этом источник кровотечения при осмотре в зеркалах найти не удаётся.

Бригада врачей санитарной авиации (в том числе сосудистый хирург) проводит вторую релапаротомию, ревизию брюшной полости, перевязку внутренних подвздошных артерий с обеих сторон, а также дренирование брюшной полости. В диагнозе появляется сепсис.

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** И опять ничем нельзя объяснить отсутствие антифибринолитиков в схеме лечения, абсолютно необходимых в борьбе с ДВС-синдромом.

И только 13 августа ввиду крайне тяжёлого состояния бригада санитарной авиации переводит пациентку в отделение реанимации Республиканской клинической больницы на аппарате ИВЛ без сознания.

## Республиканская больница

Безупречно проводимая в РКБ интенсивная терапия не даёт результатов, и 21 августа, учитывая признаки вялотекущего перитонита и сепсиса, женщине выполняют санационную лапаротомию (уже четвёртую!) с дренированием брюшной полости, откуда эвакуировано 100 мл лизированной крови и столько же сгустков; введён назогастроюнональный зонд за связку Трейтца. Брюшная полость промыта, осушена, дренирована по флангам четырьмя трубчатыми дренажами.

# ЭТАП ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ (ОТ ДАТЫ РОДОВ)

Дата	06.08	07.08	08.08	09.08	10.08	11.08	12.08	13.08
Лечебно-диагностические мероприятия	Кесарево сечение			Экстирпация матки без придатков		Перевязка <i>ад. Vasae internae</i>		Перевод в республиканскую больницу
Температура тела, °С		36,4	36,7	36,6	36,7	36,7		
АД, мм рт.ст.	135/70 ↑	120/70	110/60	135/85 ↑				160/100 ↑

## Клинический анализ крови

Гемоглобин, г/л	87 ↓	80 ↓	60 ↓	91 ↓	71 ↓	63 ↓	124	78 ↓
Эритроциты, млн/мкл	3,3 ↓	3,3 ↓	2,2 ↓	3,2 ↓	2,5 ↓	2,4 ↓	4,3	2,8 ↓
Лейкоциты, тыс./мкл	19,1	24,3	29,7	40,5	21,1	15,1	12,1	13,1
Тромбоциты, тыс./мкл	165	188	96 ↓	118 ↓	150	88 ↓	88 ↓	74 ↓

## Биохимический анализ крови

Общий белок, г/л		69 (N)	56 (N)	60 (N)	60 (N)		67 (N)	59 (N)
Мочевина, ммоль/л		4,4	8,3	8,8 ↑	6,5		19,9 ↑	20 ↑
Креатинин, мкмоль/л		54	95		150		280	310
Билирубин, мкмоль/л		139	159	176	124		166	158
Билирубин прямой, мкмоль/л		110 ↑	107 ↑	130 ↑	86,8 ↑		122 ↑	116 ↑
АСТ, мкмоль/л		0,63 ↑	0,48 ↑	0,36	0,32			0,33
АЛТ, мкмоль/л		1,27 ↑	1,05 ↑	0,7 ↑	0,65		0,64	0,64

## Коагулограмма

Протромбиновое время, с			24 ↑	34 ↑	17 ↑		23 ↑	22 ↑
Фибриноген, г/л			3,2	0,5 ↓	2,3		3,5	3,2
АЧТВ, с			42	51	45		41	45
Время свёртывания, мин	4,3	6,15	4,5	4,45	7,3	8	7	8
Время кровотечения, мин	1,3 ↓	2	2,3	2,15	1,2 ↓	10	6	4,1

## Мазок содержимого влагалища и цервикального канала

Лейкоциты (цервикальный канал)	8-10				8-10			
Лейкоциты (влагалище)	40-50				30	20-30		

Дата	06.08	07.08	08.08	09.08	10.08	11.08	12.08	13.08
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

### Трансфузия эритроцитарной массы

Общий анализ мочи  
Относ. плотность — 1,010 (N)  
Белок — 0 (N)  
Лейкоциты — 4-5 ↓

Железо сыворотки крови, мкмоль/л — 3,8 ↓

Биохимический анализ крови  
СРБ, мг/л — 48 ↑

Общий анализ мочи  
Относ. плотность — 1,010 (N)  
Белок, г/л — 0,33 ↑  
Лейкоциты — 4-5 ↑  
Эритроциты неизменённые — 2-4  
Эритроциты изменённые — 8-12  
Бактерии +

### Трансфузия эритроцитарной массы

Общий анализ мочи  
Относ. плотность — 1,014 (N)  
Белок, г/л — 0,99 ↑  
Лейкоциты — 2-4 (N)  
Эритроциты неизменённые 0-1 (N)

Трансфузия свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы

Бактериальный посев крови  
*St. aureus*. Чувствителен: ванкомицин, цефазолин, эритромицин.  
Условно чувствителен: цефотаксим.  
Устойчив: линколин, оксациллин, гентамицин

Прокальцитонин +

● Выше нормы ● Ниже нормы

### Трансфузия эритроцитарной массы

Бактериальный посев содержимого цервикального канала — роста нет.

Биохимический анализ крови  
СРБ, мг/л — 24 ↑  
ЛДГ, Ед/л — 1488 ↑

Бактериальный посев смыва с плаценты  
*E. coli*.  
Чувствителен: цефотаксим, цефтазидим.



[ Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. Можно ли было предотвратить летальный исход? Ответ очевиден — да. Причиной фетоплацентарной недостаточности с её закономерной декомпенсацией стал гибельный тандем двух основных факторов риска: выраженной анемии и хронической инфекции. Дефекты диагностического поиска и неадекватные терапевтические стратегии создали необходимые условия для реализации этого риска. ]

Клиника рефрактерного септического шока появляется 29 августа. В ту же ночь на фоне ИВЛ и введения двух симпатомиметиков в больших дозах наступает остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия эффекта не имеют. Констатирована биологическая смерть.

**Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой.** Можно ли было предотвратить летальный исход? Ответ очевиден — да. Причиной фетоплацентарной недостаточности с её закономерной декомпенсацией стал гибельный тандем двух основных факторов риска: выраженной анемии и хронической инфекции. Дефекты диагностического поиска и неадекватные терапевтические стратегии создали необходимые условия для реализации этого риска. К тому же налицо и не вполне продуманное ведение медицинской документации — в условиях систематического игнорирования врачебных назначений следовало перестраховываться получением от пациентки информированных отказов от лечения и госпитализации.

**Мнение научных экспертов.** Спасти жизнь матери, а возможно, и её ребёнка позволили бы должная настороженность (вероятно, здесь не последнюю роль сыграл тот факт, что ситуация разворачивалась в самые опасные для пациентов летние месяцы, период отпусков), адекватное назначение противомикробных препаратов и своевременный перевод в профильное лечебное учреждение соответственно тяжести состояния.



Несмотря на множество недочётов оказания медицинской помощи, в целом можно сказать, что развернувшаяся трагедия — иллюстрация одной простой мысли: уровень грамотности медицинского работника, безусловно, важная, но отнюдь не единственная (и, возможно, даже не ключевая) составляющая успеха в лечении. На ситуацию не в последнюю очередь влияет **уровень образованности и дисциплинированность самих пациентов**. До сих пор позднее обращение и лечение «до последнего» народными средствами с участием родственников, знакомых, соседей, знахарок — актуальнейшие проблемы современной медицины. Обусловлены они недостаточной информированностью, неизбежно влекущей за собой безалаберное отношение к своему здоровью.

Именно поэтому наравне с непрерывным повышением квалификации врача так необходимы систематическая пропаганда санитарных знаний и просвещение в социуме, особенно в учреждениях для социальных сирот (о профилактике этого страшного явления мы обязательно ещё поговорим на страницах нашего журнала). И кто, как не медицинские работники, может выполнить эту важнейшую миссию? **SP**

## Подписка на следующий номер уже открыта!

Статистика службы за 2012 год • Разбор случая материнской смертности: сепсис, вызванный супербактериями • Протокол неотложной помощи при сепсисе • Кодекс врача, назначающего антибиотик: научное обоснование • ВЗОМТ острые и хронические: когда и чем лечить • Лицензирование медицинской деятельности: что нового? • Вирус простого герпеса: смотрим врагу в лицо • Вступило в силу Постановление о порядке присвоения учёных званий. Комментируем • Гомеопатия в акушерско-гинекологической практике: неужели работает? • Отсроченные роды второго плода из двойни: ждём до 23 дней • Биоплёнки в подробностях

### Подписка на следующий номер журнала уже открыта!

Чтобы получить по почте следующий номер журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак», достаточно зайти на наш сайт, распечатать 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.

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



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



## Работа над ошибками

В статью проф. Д.Е. Шилина «Андрогены: кризис перепроизводства», опубликованную в журнале StatusPraesens №4 [15] вкралась ошибка. Вступительную часть необходимо читать в следующей редакции:

Проявления избытка андрогеновых влияний (синдром гиперандрогении) с клинической точки зрения можно разделить на три группы. Первая характеризуется **гиперандрогенной дерматией**, когда изменения возникают со стороны кожи и её придатков — жирная себорея, *acne androgenica*, гирсутизм. Вторая группа затрагивает гораздо более глубокий уровень — процесс **формирования вторичных половых признаков**. Проявлениями гиперандрогении выступают вирилизация наружных половых органов, гортани, волосистой части головы (клиторомегалия, барифония и ларингомегалия с характерным огрубением голоса, андрогенная алопеция). И, наконец, последняя группа, отражающая влияние гиперандрогении на **третичные половые признаки**, объединяет понятие **андроидного морфотипа** с маскулинизацией скелета и абдоминальным ожирением.

**[Внимание!]** Редакция приносит извинения автору статьи и читателям.

## Литература и источники:

**Микробиом человека: наш второй геном.** Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю.

- Lederberg J., McCray A.T. 'Ome sweet omics' — a genealogical treasury of words // *Scientist*. 2001. №15. P. 8.
- Integrated Microbial Genomes (IMG) system. — URL: <http://img.jgi.doe.gov>.
- Cotillard A. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // *Nature*. 2013. Vol. 29 (500). P. 585–588.
- Savage D.C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract // *Annu. Rev. Microbiol.* 1977. №31. P. 107–133.
- Elaine Y. Hsiao, Sara W. McBride, Sophia Hsien et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders // *Cell. Elsevier Inc.* 2013. Vol. 155. Issue 7. P. 1451–1463.
- Goldenfeld N., Pace N.R. Carl R. Woese (1928–2012) // *Science*. 2013. Vol. 339. P. 661.
- Hughenoltz P., Pace N.R. Identifying microbial diversity in the natural environment: a molecular phylogenetic approach // *Trends Biotechnol.* 1996. №14. P. 190–197.
- Woese C.R. Bacterial evolution // *Microbiol. Rev.* 1987. №51. P. 221–271.
- Harwich M.D. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies // *BMS Genomics*. 2010. Vol. 11.
- Mole B. Microbiome research goes without a home // *Nature*. 1 August.
- Palm L.C. The Collected Letters of Antonie Van Leeuwenhoek. London: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2012.
- Woese C.R. Bacterial evolution // *Microbiol. Rev.* 1987. №51. P. 221–271.
- Lane D.J., Pace B., Olsen G.J., Stahl D.A., Sogin M.L., Pace N.R. Rapid determination of 16S ribosomal RNA sequences for phylogenetic analyses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. №82. P. 6955–6959.
- Smith H.O., Tomb J.F., Dougherty B.A., Fleischmann R.D., Venter J.C. Frequency and distribution of DNA uptake signal sequences in the *Haemophilus influenzae* Rd genome // *Science*. 1995. №269. P. 538–540.
- Rohde H., Qin J., Cui Y., Li D., Loman N.J. et al. Open-source genomic analysis of *Shigatoxin-producing E. coli* O104:H4. N // *Eng. L. J. Med.* 2011. №365. P. 718–724.
- Bond P.L., Hugenoltz P., Keller J., Blackall L.L. Bacterial community structures of phosphatereleasing and non-phosphate-removing activated sludges from sequencing batch reactors // *Appl. Environ. Microbiol.* 1995. №61. P. 1910–1916.
- Tringe S.G., Mering C. von, Kobayashi A., Salamov A.A., Chen K. et al. Comparative metagenomics of microbial communities // *Science*. 2005. №308. P. 554–557.
- Tyson G.W., Chapman J., Hugenoltz P., Allen E.E., Ram R.J. et al. Community structure and metabolism through reconstruction of microbial genomes from the environment // *Nature*. 2004. №428. P. 37–43.
- Venter J.C., Remington K., Heidelberg J.F., Halpern A.L., Rusch D. et al. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea // *Science*. 2004. №304. P. 66–74.
- Sogin M.L., Morrison H.G., Huber J.A., Mark Welch D., Huse S.M. et al. Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere" // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. №103. P. 12115–12120.
- Edwards K.J., Bond P.L., Gihring T.M., Banfield J.F. An archaeal iron-oxidizing extreme acidophile important in acid mine drainage // *Science*. 2000. №287. P. 1796–1799.
- Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L. et al. The NIH Human Microbiome Project // *Genome Res.* 2009. №19. P. 2317–2323.
- Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.L., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time // *Science*. 2009. №326. P. 1694–1697.
- Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., Bouffard G.G. et al. A diversity profile of the human skin microbiota // *Genome Res.* 2008. №18. P. 1043–1050.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. №464. P. 59–65.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider

- G.M., Koenig S.S. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. №108. Suppl. 1. P. 4680–4687.
- Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. 2009. №457. P. 480–484.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. 14 June 2012. Vol. 486. P. 211.
- Ravel J., Forney L., Gajer P., Brotman R.M. et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota // *Science Translational Medicine*. 2 May 2012. Vol. 4. P. 132ra52.
- Baker M. Pregnancy alters resident gut microbes // *Nature News*. 2 August 2012.

## Вагинальная микробиота: лента новостей.

Ипастова И.Д., Маклецова С.А.

- Srinivasan S. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis // *PLoS One*. 2010. Vol. 5 (4).
- Fredricks D.N. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota // *Anaerobe*. 2011. Vol. 17 (4). P. 191–195.
- Dover S.E. Safety study of an antimicrobial peptide lactocin 160, produced by the vaginal *Lactobacillus rhamnosus* // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2007.
- Fredricks D.N. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol. 45. №10. P. 3270–3276.
- Jack D. Sobel. Bacterial Vaginosis // *Annual Review of Medicine*. 2013. Vol. 51. P. 349–356. — URL: <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis>.
- Gillet E. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2011. Vol. 11.
- Bradshaw C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 193. P. 1478.
- Patterson J.L. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis associated anaerobes // *Microbiology*. 2010. Vol. 156 (Pt. 2). P. 392–399.
- Harwich M.D. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies // *BMS Genomics*. 2010. Vol. 11.
- Coudeyras S. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens // *Infect Dis. Obstet. Gynecol.* 2008. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631649/>.
- Petricevic L. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // *BJOG*. 2008. Vol. 115. №11. P. 1369–1374.
- Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // *Climacteric*. 2009. Vol. 12. №2. P. 91–105.
- Santen R.J. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2010. Vol. 95.

## Новости

- <http://edition.cnn.com/2013/11/25/health/emergency-contraceptives-weight>.
- Batur P. Emergency contraception: separating fact from fiction // *Cleve Clin. J. Med.* 2012 Nov.
- Ayyanan A., Laribi O., Schuepbach-Mallepell S., Schrick C. et al. Perinatal exposure to bisphenol A increases adult mammary gland progesteron response and cell number // *Mol. Endocrinol.* 2011. Nov.
- Zheng Y.M. Association between serum bisphenol-A and recurrent spontaneous abortion: a 1:2 case-control study, China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 33. №8. P. 841–845.
- <http://medicalxpress.com/news/2013-10-ties-bpa-chemical-miscarriage.html>.

## Можем! Мокринская Е.А., Локян И.О., Артемьева Ж.Г.

1. Теория и практика медико-социальной работы: учеб. пособие / А.В. Мартыненко. М.: Гардарики, 2007. 159 с.

2. Статистический отчёт Управления здравоохранения администрации г. Челябинска за 8 месяцев.

## Гражданская позиция

- Всемирная организация здравоохранения. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. Изд. 2-е. ВОЗ, 2013. 132 с.
- Lièvre M., Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy // *Contraception*. 2009. Vol. 80. №1. P. 95–100.
- Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M. Medical methods for first trimester abortion // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011.

## Элиминация ВПЧ: новые ответы.

Крыштопина О.С., Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю.

- Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека // *Вакцинация*. 2011. Т. 1. №1. С. 37–42.
- ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Algorithms, 2013.
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространённости вируса простого герпеса в популяции Сибири // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. №5. С. 96–101.
- Кучеров В.А. Особенности противовирусной терапии генитального герпеса, сочетанного с папилломавирусной инфекцией генитальной // *Уральский медицинский журнал*. 2012. №1. С. 134–139.
- Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // *Acta. Med. Port.* 2013. Mar-Apr. Vol. 26 (2). P. 154–160.
- Zhao Y., Cao X., Zheng Y., Tang J., Cai W., Wang H., Gao Y., Wang Y. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2 // *J. Med. Virol.* 2012. Vol. 84 (12). P. 1920–1927.
- Prevalence of herpes simplex virus type 2 and risk factors associated with this infection in women in southern Brazil / T.D.M. Caldeira [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2013. Vol. 55. №5. P. 315–321.
- Cervical Human Papillomavirus Incidence and Persistence in a Cohort of HIV-Negative Women in Zimbabwe // *Eur. J. Med. Virol.* 2008. Vol. 80. P. 147–153.
- Missaoui N., Hmissa S., Trabelsi A., Frappart L., Mokni M., Korbi S. Cervix cancer in Tunisia: clinical and pathological study // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010. Vol. 11. P. 235–238.
- Шаргородская А.В., Лешкина Г.В., Шипулина О.Ю., Лопатина Т.В., Роговская С.И. Опыт применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией // *Акушерство и гинекология*. 2013. №2. С. 119–123.
- Jancar N. et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006. Vol. 27. №3. P. 239–242.
- Valencia M.H., Pacheco A.C., Quijano T.H., Girón A.V., López C.V. Clinical response to glycyrrhizic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion // *Clinics and practice*. 2011. Vol. 1. №4. P. 200–202.
- Huang W., Chen X., Li Q., Li P., Zhao G., Xu M., Xie P. Inhibition of intercellular adhesion in herpes simplex virus infection by glycyrrhizin // *Cell. Biochem. Biophys*. 2012. Jan. Vol. 62 (1). P. 137–140.
- PLoS One. 2011. Jan 19. Vol. 6 (1). P. e16145.
- Булгакова В.П. Оценка эффективности применения Элигена в комплексной предгравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010. №3. С. 42–51.
- Kei Numazaki Glycyrrhizin therapy for viral infections *African Journals Online (AJOL)*. — URL: <http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/viewFile/14860/58607>.

## Опасная связь. Маклецова С.А., Рябинкина Т.С.

- Snijders P.J., Steenberg R.D., Heide-man D.A., Meijer C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications // *J. Pathol.* 2006. Jan. Vol. 208 (2). P. 152–164.
- Koshiol J., Lindsay L., Pimenta J.M., Poole C., Jenkins D. et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Epidemiol.* 2008. Vol. 168. P. 123–137.
- Stanley M.A. Immune responses to human papilloma viruses // *Indian J. Med. Res.* 2009. Vol. 130. P. 266–276.
- Gillet E., Meys J.F.A., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., Broeck D.V. Association between Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (10). P. e45201.
- Bosch F.X., Sanjose S. de. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer // *Dis Markers*. 2007. Vol. 23. P. 213–227.
- Platz-Christensen J.J., Sundstrom E., Larsson P.G. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1994. Vol. 73. P. 586–588.
- Peters N., Van Leeuwen A.M., Pieters W.J., Hollema H., Quint W.G. et al. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskeratotic smears // *Sex Transm. Dis.* 1995. Vol. 22. P. 296–302.
- Roeters A.M., Boon M.E., Haften M. van, Vernooij F., Bontekoe T.R. et al. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions // *Diagn. Cytopathol.* 2009. Vol. 38. P. 85–93.
- Verbruggen B.S., Boon M.E., Boon L.M. Dysbacteriosis and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening // *Diagn. Cytopathol.* 2006. Vol. 34. P. 377–381.
- Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4680–4687.
- Silva C.S. da, Adad S.J., Souza M.A.H. de, Barcelos A.C.M., Terra A.P.S. et al. Increased frequency of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* in pregnant women with human papillomavirus infection // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 58. P. 189–193.
- Tavares-Murta B.M., Resende A.D. de, Cunha F.Q., Murta E.F. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. May. Vol. 138 (1). P. 93–99.
- Bauer G. Lactobacilli-mediated control of vaginal cancer through specific reactive oxygen species interaction // *Med Hypotheses*. 2001. Aug. Vol. 57 (2). P. 252–257.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198 (1). P. 97e1–6.
- Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотик? // *Consilium Medicum*. Т. 13. №6. С. 52–55.
- Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Recomm Rep*. 2010. Dec. Vol. 17. №59 (RR-120). P. 1–110.
- Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Feb. Vol. 22 (1). P. 82–86.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Nov. Vol. 106 (5 Pt 1). P. 1013–1023.
- Polatti F. Bacterial vaginosis, Atopobium vaginae and nifuratel // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012. Feb. Vol. 1. №7 (1). P. 36–40.
- Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms // *Colloids, Surf. B. Biointerfaces*. 2007. Vol. 55 (2). P. 138–142.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гараско Е.А. Молекулярные механизмы топического назначения витамина С в лечении бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология*. 2010. №11. С. 37–42.
- Hošťacká A., Čížnář I., Štefkovičová M. Temperature and pH affect the production of bacterial biofilm // *Folia Microbiol. (Praha)*. 2010. T. 55. №1. С. 75–78.
- Petersen E.E., Genet M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal

tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial // *Arzneimittelforschung*. 2011. Vol. 61 (4). P. 260–265.

24. Krasnopolsky V.N., Prilepskaya V.N., Polatti F., Zarochentseva N.V., Bayramova G.R., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Clin. Med. Res.* 2013. Aug. Vol. 5(4). P. 309–315.

25. FIGO IfoGaO (2009) Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control.

#### Без антибиотиков здесь не обойтись. Дикке Г.Б.

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родословия в Российской Федерации. М., 2012.

2. Tang O.S., Chan C.C., Ng E.H., Lee S.W., Ho P.C. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation // *Human Reproduction*. 2003. Vol. 18 (11). P. 2315–2318.

3. Ранние сроки беременности. Изд. 2-е, испр. и доп. / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Медиатор «Статус пресенс», 2009.

4. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Руднева О.Д., Архипова М.П., Зулуян Т.Н. Послеабортная реабилитация: возможности комбинированных оральных контрацептивов // *Гинекология*. 2010. №2. С. 25–28.

5. Хрянин А.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // *Гинекология*. 2012. №3.

6. Дикке Г.Б., Яроцкая Е.Л., Ерофеева Л.В. Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, абортов и контрацепции в Российской Федерации. Совместное исследование МЗ и СР РФ и ВОЗ // *Проблемы репродукции*. 2010. №3. С. 92–108.

7. Тихомиров А.Л., Батаева А.Е. Лучше поздно, чем никогда // *Русский медицинский журнал*. 2013. №1. С. 1–4.

8. Infection and ectopic pregnancy in medical abortion. Unpublished data. The Population Council. 2001.

9. Prevention of infection after induced abortion. Clinical Guidelines. Release date October 2010.

10. Lichtenberg E.S., Paul M. Surgical abortion prior to 7 weeks of gestation // *Contraception*. 2013. Jul. Vol. 88 (1). P. 7–17.

11. Осложнения при аборте. Руководство по техническим и управленческим аспектам предупреждения и лечения. Всемирная организация здравоохранения, 1995. 183 с.

12. Сухих Г.Т., Яроцкая Е.Л. Стратегический подход к решению проблемы непланируемой беременности в России // *Современные медицинские технологии*. 2010. №5. Декабрь. С. 96–99.

13. Bartlett L.A., Berg C.J., Shulman H.B. et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 103. P. 729–737.

14. Finer L.B., Henshaw S.K. Abortion incidence and services in the United States in 2000 // *Perspect. Sex Reprod. Health*. 2003. Vol. 35. P. 6–15.

15. Fjerstad M., Trussell J., Sivin I. et al. Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 145–151.

16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London (England) // RCOG. 2011. Nov. 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no. 7). — URL: <http://www.rcog.org.uk>.

17. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2012.

18. World Abortion Policies 2011. United Nations, 2012. — URL: <http://www.un.org/>.

19. Shannon C., Brothers L.P., Philip N.M., Winkoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature // *Contraception*. 2004. Vol. 70 (3). P. 183–190.

20. Gary M.M., Harrison D.J. Analysis of Severe Adverse Events Related to the Use of Mifepristone as an Abortifacient // *Ann Pharmacother.* 2006. Vol. 40 (2). P. 191–197.

21. Henderson J.T., Hwang A.C., Harper C.C.

et al. Safety of mifepristone abortions in clinical use // *Contraception*. 2005. Vol. 72. P. 175–178.

22. Achilles S., Reeves M. Prevention of infection after induced abortion // *Contraception*. 2011. Vol. 83. P. 295–309.

23. Spitz I.M., Grunberg S.M., Chabbert-Buffet N., Lindenberg T., Gelber H., Sitruc-Ware R. Management of patient reseasoning long-term treatment with mifepristone // *Fertil Steril*. 2005. Vol. 84 (6). P. 1719–1726.

24. Zane S., Guarnier J. Gynecologic Clostridial Toxic Shock in Women of Reproductive Age // *Current Infectious Disease Reports*. 2011. Vol. 13 (6). P. 561–570.

25. Fisher M., Bhatnagar J., Guamer J., Reagan S., Hacker L.K. et al. Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordellii after medical abortion // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2352–2360.

26. О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году. Методическое письмо. Письмо МЗ и СР РФ от 21 февраля 2011 г. №15-4/10/2-1694.

27. Chen S., Li J., Hoek A. van den. Universal screening or prophylactic treatment for Chlamydia trachomatis infection among women seeking induced abortions: which strategy is more cost-effective? // *Sex Transm. Dis.* 2007. Vol. 34. P. 230–236.

28. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. С. 413–425.

29. Lamy C., Malartic C.M. de, Perdiolle E., Gauchotte E., Villerooy-de-Galhaus, Delaporte M.-O., Morel O., Judlin P. Prise en charge des infections du post-abortum // *J. de Gynéc. Obstét. et Biol. de la Reproduction*. 2012. Vol. 41 (8). P. 904–912.

30. Mullick S., Watson-Jones D., Beksinska M. et al. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries // *Sex. Trans. Infect.* 2005. Vol. 81. P. 294–302.

31. Dempsey A. Serious Infection Associated With Induced Abortion in the United States // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 55. №4. P. 888–892.

32. Russo J.A., Achilles S., DePineres T., Gil L. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease // *Contraception*. 2012. Vol. 87 (4). P. 497–503.

33. Patel A., Rashid S., Godfrey E.M. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae genital infections in a publicly funded pregnancy termination clinic: empiric vs. indicated treatment? // *Contraception*. 2008. Vol. 78. P. 328–331.

34. Van Eyk N., Schalkwyk J. van. Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012. Vol. 34 (4). P. 382–391.

35. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // *MMWR Recomm. Rep.* 2010. Vol. 59 (RR-12). P. 1–10.

36. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. Literature review current through Jul 2013. — URL: <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis>.

37. Фрипту В.Г. Сравнительная оценка эффективности вагинальных суппозиториев метронидазол-нео и нео-петролар при лечении вагинитов смешанной этиологии // *Фармаприм*. 2008. №2 (29). С. 55–59.

#### И на первый взгляд как будто не видна. Рябинкина Т.С.

1. Hinckley M.D., Milki A.A. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings // *JSL. S.* 2004. Apr-Jun. Vol. 8 (2). P. 103–107.

2. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Dec. Vol. 25 (6). P. 561–571.

3. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization // *Fertil Steril*. 2003. Jun. Vol. 79 (6). P. 1317–1322.

4. Karimzadeh M.A., Rozbahani A.M., Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization/ intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2009. Dec. Vol. 49 (6). P. 677–680.

5. Головина Е.Н. Офисная гистероскопия в клинике женского бесплодия: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 21 с.

6. McIntosh N. Jhpiego strategy paper 8. May 2000.

7. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. May.

8. Bosch F.X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. of Clinical Pathology*. 2002. Vol. 55. P. 244–265.

#### Гинекология в стоматологическом аспекте. Забалуева Э.Ю., Атрушкевич В.Г., Несяева Е.В.

1. Староверова К.В. Пародонтологический статус женщин, принимающих оральные контрацептивы: автореф. СПб., 2010. 22 с.

2. Saini R., Saini S., Sharma S. *Ann Saudi Med.* 2010. May-Jun. Vol. 30 (3). P. 243.

3. Brusca M.I., Rosa A., Albaina O., Moragues M.D., Verdugo F., Ponton J. The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and Candida species // *J. Periodontol.* 2010. Vol. 81 (7). P. 1010–1018.

4. Nassrawin N.A., Al-Najdawi W.A., Shakkoury W.A. The effects of the oral contraceptive pill lo-femalen on the gingival and periodontal health // *J. Of The Royal Medical Services*. 1 February 2010. Vol. 17. P. 7–9.

5. Kooresda N., Iwano Y., Kishida M., Otsuka A., Kawamoto A., Sugano N., Ito K. Periodic exacerbation of gingival inflammation during the menstrual cycle // *J. of Oral Science*. 2005. Vol. 47. P. 159–164.

6. Пародонтит / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 504 с.

7. Атрушкевич В.Г. Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена: автореф. М., 2010.

8. Markou E., Eleana B., Lazaros T., Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women // *The Open Dentistry Journal*. 2009. Vol. 3. P. 114–119.

9. Giviteili R., Pilgram T., Dotson M. et al. Hormone replacement therapy (HRT) improves both alveolar and postcranial bone density // *J. Osteoporos Int.* 2000. Vol. 11. Suppl. 2.

10. Leimola-Virtanen R., Hiltunen E., Laine M. Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women.

11. Мазуркевич М.Ф. и др. Влияние ЗГТ на состояние ткани пародонта у женщин со сниженной секрецией эстрогенов // Итоговая научная конференция молодых ученых ММСИ, 10-я. Тезисы. М., 1998. С. 54.

12. Guncu G.N., Tozum T.F., Caglayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium — review of literature // *Australian Dental Journal*. 2005. Vol. 50. P. 138–145.

13. Микробиология и иммунология для стоматологов / пер. с англ.; под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Ланца, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка. М.: Практическая медицина, 2010. 504 с.

14. Sooriyamoorthy M., Gower D.B. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease // *J. Clin. Periodontol.* 1989. Vol. 16. P. 201–208.

15. Li L., Yu J., Ding Y.W.Y. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta // *J. of Periodontology*. 2008. Vol. 79. P. 1745–1751.

16. Carrillo-de-Albornoz A., Figuero E., Herrera D., Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm // *J. Clin. Periodontol.* 2010. Mar. Vol. 37 (3). P. 230–240.

#### Время менять идеологию.

#### Курочкина И.О., Маклецова С.А.

1. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>.

2. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>.

3. Точнев Г.Ф., Сильвестрова Г.А., Рябинкина Т.С. Антисептики в профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии // *StatusPraesens*. 2013. №3 (14). С. 40–44.

4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001.

5. Kovachev S., Dobrevski-Vacheva R. Effect of Lactobacillus casei var rhamnosus (Gynophilus) in restoring the vaginal flora by female patients with bacterial vaginosis — randomized, open clinical trial [Article in Bulgarian] // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2013. Vol. 52. Suppl. 1. P. 48–53.

6. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? // *Sex Transm Dis.* 2013. Feb. Vol. 40 (2). P. 117–122.

7. Florez C. et al. Bacteremia due to Gardnerella vaginalis: report of two cases // *Clin. Infect. Dis.* 1994. Vol. 18. №1. P. 125.

8. Mavziutov A.R., Bondarenko K.R., Bondarenko V.M. Endotoxemia and anti-endotoxin immunity in women with bacterial vaginosis [Article in Russian] // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2009. Sep-Oct. №5. P. 57–61.

9. Salah R.M. et al. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012.

10. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22. №1. P. 82–86.

11. Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbaure M., Kaider A., Egarter C., Husselin P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 139–147.

12. Азарова О.Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. М., 2002. 20 с.

13. Санация перед родами и гинекологическими операциями: нужна? не нужна? вредна? Диагностика и коррекция нарушений влагалищного биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическим операциям: клиническая лекция. М.: StatusPraesens.

14. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2012. С. 106–107.

15. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C., Randhawa V.S., Salli A. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Jan. Vol. 25 (1). P. 64–67. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm#1>.

17. Радзинский В.Е., Ордыня И.М. Исследование БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита // *StatusPraesens*. 2013. №1 (2). С. 52–55.

18. Радзинский В.Е., Ордыня И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.

19. Рецидивы бактериального вагиноза: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / О.Д. Руднева, Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова, под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 16 с. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm>.

21. Rabe L.K., Hillier S.L. Effect of chlorhexidine on vaginal microflora, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis in vitro // *Sex Transm. Dis.* 2000. Feb. Vol. 72 (2). P. 74–78.

22. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А. и др. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза // *Акуш. и гин.* 2010. №6. С. 123–129.

23. Кира Е.Ф., Прилелская В.Н., Костова М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия терапии бактериального вагиноза // *Акуш. и гин.* 2010. №7. С. 59–67.

24. Mossop H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M. et al. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118 (4). P. 840–846.

25. Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M. et al. Lactic acid regulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011. Vol. 61 (2). P. 153–150.

26. Bravo M.L., Hernandez-Lopez L.A. Lactic acid and lactose-rum in vulvovaginal infections // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2010. Vol. 78 (10). P. 540–546.

27. Tansupasiri A., Puangsricharern A., Itti-arwachakul A., Asavapiriyant S. Satisfaction and tolerability of combination of lactosum and lactic acid on the external genitalia in Thai women // *J. Med. Assoc. Thai.* 2005. Vol. 88 (12). P. 1753–1757.



# КОДЕКС ВРАЧА, НАЗНАЧАЮЩЕГО АНТИБИОТИК

12 правил в акушерско-гинекологической практике

## АНТИБИОТИКИ ТОЛЬКО ПО РЕЦЕПТУ!



Я полностью осознаю, что неполные курсы антибиотиков (как по длительности, так и по дозировке) приближают края эры антибактериальной терапии и толкают человечество в доантибиотиковую эпоху, когда смертность от родильной горячки достигала 20–25%.

Я, прогрессивный российский акушер-гинеколог, перед лицом своих товарищей и коллег торжественно обещаю:

### ОБЩЕЕ

- Если я могу не назначить антибиотик — я не назначаю его.
- Я назначаю антибиотик только по показаниям и в случае крайней необходимости.
- Я избегаю кратких курсов антибиотиков и недостаточно высоких доз.
- Для эмпирической терапии я выберу антибиотик, губительный только для наиболее распространённых возбудителей, ориентируясь на актуальные литературные данные о возможной резистентности.
- Рекомендуя антибиотик, я всегда собираю данные аллергологического анамнеза.
- Я выясняю эквивалентность генерических копий оригинальному препарату и рекомендую только качественные дженерики.

### КЛИНИЧЕСКОЕ

- Я предпочитаю местное применение системному в случае вагинальной инфекции, мой первый выбор — антисептики и органические кислоты.
- Я забочусь о восстановлении вагинального нормоценоза после курса антибиотикотерапии.
- Я не назначаю антибиотик при вирусных инфекциях для профилактики бактериального осложнения.
- Я не лечу антибиотиками хронические ВЗОМТ вне обострения. Тазовую боль я не приравниваю к обострению ВЗОМТ.

### РАБОТА С ПАЦИЕНТАМИ

- Я объясняю пациенту, почему он должен неукоснительно пройти предписанный курс лечения.
- Я запрещаю пациентам покупать антибиотик без назначения врача и объясняю почему.

**Я ОБЕЩАЮ РАСПРОСТРАНЯТЬ ЭТОТ КОДЕКС СРЕДИ СВОИХ КОЛЛЕГ**