

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#6 [17] 01 / 2014 / StatusPraesens

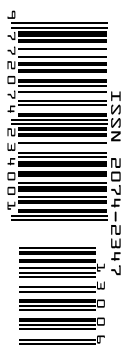
цитата

[Обсеменённость бумажных медицинских карт в отделениях интенсивной терапии в 4 раза выше, чем в общих палатах] См. с. 84

Репродуктивная инфектология: эскалация напряжённости

тема
No
номера

Статистическое зеркало нации • Супербактерии пришли в акушерство. Учимся на чужих ошибках • Биоплёнки: можно ли с ними бороться • Акушерский сепсис в подробностях и деталях • Генитальный герпес: оптимизируем тактику • Контраверсии споткнувшейся беременности • Вагинальный эпителий и гормоны: риски и польза





Дорогие коллеги!

Чуть больше года прошло с момента утверждения стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации, рассчитанной на период до 2025 года. Планы и масштабы стратегии впечатляют: «...создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения, на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение». Однако не стоит забывать о том, что реализовать столь амбициозный проект без учёных новой формации — невозможно. А кто сегодня двигает медицинскую науку: врач-практик или исследователь-теоретик? Возможно ли существование одного без другого? Видимо, основная проблема как раз и состоит в том, что современные вузы готовят либо врача, либо учёного. А ведь жизнь доказывает необходимость культивирования в себе исследователя всякий раз, когда оказываешься лицом к лицу с больным. Мало просто на высоком техническом уровне выполнить операцию или назначить современный препарат, необходимо ещё на несколько ходов вперёд просчитать дальнейшие события, а может, и задать себе вопрос: «Почему происходит так, а не иначе?» И это, на мой взгляд, высший пилотаж врачевания — умение действовать и размышлять.

Вполне очевидно, что разобщённость медицинской науки снижает эффективность научных исследований. И всё же я уверен: честная наука найдёт своё воплощение в практике. Ведь уже стало привычным прислушиваться к аргументам доказательной медицины в назначениях, пусть медленно, но уверенно входят в нашу жизнь маршрутизация, этапность оказания медицинской помощи и много других исключительно необходимых отрасли инноваций. Ещё вчера — поиск, исследования, расчёты и эксперименты, а уже сегодня — внедрение в конкретной больнице, городе, области, стране. И тем приятнее понимать, что мы с вами имеем возможность обмениваться опытом, обсуждать удачу и просчёты, дискутировать на многочисленных конференциях и в ординаторских, читать современную медицинскую литературу и расти над собой.

Давайте не останавливаться на этом правильном пути.

Докт. мед. наук,
проф. **А.Н. Рымашевский**

status

гинекология акушерство

#6 [17]

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



Главный редактор: проф. Виктор Евсеевич Радзинский
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал [vit@liu.ru]
Арт-директор: Алиса Володина
Научный эксперт: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев
Выпускающие редакторы: Наталья Лёвкина, Чулпан Даянова
Ответственные редакторы: Ирина Ипастова (ведущий номера), Ольга Катаева, Ольга Руднева, Татьяна Рябинкина, Римма Аветисян, Мария Архипова, Ольга Вершинская, Юлия Бриль, Ирина Курочкина
Вёрстка: Юлия Скуточкина
Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Макс Горобец
Корректор: Елена Сосогова
Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина [ys@praesens.ru]
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Екатерина Виноградова
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 — 15 января 2014 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 340 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. Фото на обложке GettyImages/Fotobank.ru. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, Лори.

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

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)
Айламазян Эдуард 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)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)
Несвячёная Людмила Алексеевна (Владивосток)
Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)

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

statusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА # 6[17]

5	Слово главного редактора	Чистые руки спасают жизнь О роли очевидного принципа в профилактике внутрибольничных инфекций
7	ВКонтакте	
9	Медполит	Статистическое зеркало нации Репродуктивное здоровье и демографические показатели РФ в 2012 году
18		Отечественная маммология: проблем — много Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать?
25	Contra-version	Контраверсии споткнувшейся беременности Угроза спонтанного аборта: старые контраверсии — новые возможности
33	Работа над ошибками	Две большие разницы Нерешённые и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ
41	Что и требовалось доказать	Эстрогены и эпителий: риски и польза Вульвовагинальный и цервикальный эпителий и гормональные средства
48		Микробные города Современные представления о биоплёночной жизни бактерий и борьбе с антибиотикорезистентностью
57	Via scientiarum	Гестационный хранитель Роль прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинов в патогенезе преждевременных родов
62		Решительно и навсегда Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивного лечения шейки матки
69	Экстрагенитология	Герпес под подушкой Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг
77	Новости	
78		Всеобщая головная боль Менструальная мигрень: новое в доказательных подходах
84	Интернет-ледокол	
87	Клинический протокол	Акушерский сепсис и септический шок Федеральные клинические рекомендации по начальной терапии сепсиса и септического шока в акушерстве
95	Casistica	Супербактерии пришли в акушерство: первый печальный опыт случай материнской смертности. Обзор сообщения
102	Литература и источники	

ЧИСТЫЕ РУКИ СПАСАЮТ ЖИЗНЬ

О роли очевидного принципа в профилактике
внутрибольничных инфекций



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Как ни парадоксально, но словосочетание «чистые руки» в современной литературе — и художественной, и особенно публицистической — гораздо чаще употребляется в метафорическом, чем в прямом значении. Вспомним хотя бы недавнюю «борьбу с оборотнями» или вовсе цитируемое из прошлого века высказывание про «чистые руки, горячее сердце и холодную голову». (Кстати, не получилось ни «очищения рядов», ни создания отдельной касты, владеющей упомянутыми качествами.)

Однако идеология «чистых рук» интересует нас также в ином смысле — не метафоричном, а вполне реальном: в контексте банального мытья рук. Современной медицине катастрофически не хватает этого умения, если не сказать искусства (судя по частоте его практического использования, можно говорить, что владеют им только избранные). Конечно, носителей идеологии «чистых рук» было и остаётся немало, но многие — это, увы, ещё не все. И в этом суть проблемы «чистых рук» — нужно, чтобы её поддержал каждый, или эффекта не будет!

Во всём этом потрясает одно — универсальность идеологии и для метафоры, и для медицинских учреждений, в нашем случае — родо-вспомогательных стационаров.

Почему в мире нет так называемых «обсервационных» отделений (не путать с изоляторами!)? Почему СанПиН 2010 года не регламентировал их обязательность в роддомах? Причина проста до банальности — потому что «акушерская» инфекция по воздуху не передаётся. Её **переносят руки** медицинского персонала и **предметы ухода** за больными. Отсюда легко построить простую логическую цепочку: правильно вымытые руки не перенесут от врача к пациентке и от женщины к женщине никаких болезнетворных агентов.

Казалось бы, всё просто? Нет. Настолько непросто, что до сих пор правильное мытьё рук остаётся **мировой, плохо решаемой проблемой**.



Вот пример из дальнего зарубежья. Не где-то в развивающейся Африке, а в США скрытые камеры слежения, установленные перед входом/выходом из палат 17 отделений реанимации зафиксировали вопиющий факт: на протяжении 16 нед анонимного наблюдения мыли руки до и после посещения пациентов только 10% врачей.

Когда об этом сообщили героям видеонаблюдения, ситуация резко поменялась: следующие 16 нед видеонаблюдения увеличили количество моющего руки персонала до 81,6%, а через 75 нед в «конце тоннеля забрезжил свет» — мытьё рук стало рутинным для 87,9%. Кстати, оставшихся 12% несознательных вполне хватит для переноса инфекции — и в этом как раз и заключается проблема: как ни убеждай медицинский персонал, всегда остаются аутсайдеры, не выполняющие общих правил.

BIG BROTHER





И это всё при том, что на Западе другой уровень ответственности, потому что мощными дисциплинирующими факторами выступают безработица, репутация, страховые компании... У нас всё гораздо проще: «так делали и так будем делать», «...сами с усами», «...не лаптем щи хлебаем»! Не продуманы и организационные аспекты: например, правила мытья рук действительно были закреплены приказом по профилактике гнойно-воспалительных заболеваний в акушерских стационарах, однако при раздельном содержании матери и младенца (что греха таить, и сегодня нетрудно найти стационары с допотопными отделениями новорождённых). Реален ли был этот приказ для исполнения?

Новорождённых, находящихся после родов в этих «казармах» (с 1969 по 2010 год последовательно меня-

лись регламенты по числу дней пребывания их в роддоме — по 9, потом по 7, 5 дней), неонатальные сёстры, согласно действующим приказам, должны были пеленать каждые 3 ч, т.е. с ночным перерывом минимум 7 раз. При этом было установлено обязательное мытьё рук перед любыми манипуляциями с каждым младенцем. Давайте посчитаем: 30 детей на медсестру, минимум 3 мин мытья рук на каждого ребёнка — 540 мин. Это 9 ч за 8-часовую смену. Только на мытьё рук! Никто никогда этого не делал.



В отношении мытья рук как нигде работают правила хорошо продуманной организации. Если администрация учреждения родовспоможения намерена организовать тотальное мытьё рук, она вполне может этого добиться. Однако предварительно каждому разумному

главному врачу приходится смириться с существованием «человеческого фактора»: увы, правила мытья рук не соблюдаются, если нет чёткого, в том числе электронного контроля, который надёжен своей безальтернативностью.

Например, нельзя открыть дверь в смотровую, родзал, манипуляционную, если врач, акушерка, санитарка предварительно не помыли руки. В новых перинатальных центрах это работает великолепно (например, в Томске, Екатеринбурге).

Руководству учреждения родовспоможения важно вникать не только в начальную организацию процесса — необходимо обеспечить его непрерывность и бесперебойность. Не должно быть распространённой ситуации, когда всё вроде бы есть: ручной мойник с локтевым краном, диспенсер с моющей жидкостью, контейнер для одноразовых бумажных полотенец... Но он пустой! Причин много, и все типичные: «деньги кончились», «выходные», «забыли положить», «сестра-хозяйка заболела». Самое здесь страшное даже не враньё, а непонимание простого факта — нужно заранее предусматривать все ситуации, чтобы застраховать своё ЛПУ и его пациентов от всех возможных рисков, действительно немалых.



50 лет назад в медицинском училище, где я учился, преподаватель эпидемиологии, отставной полковник Я.Г. Столяр объяснял: «...Если в посеве смыва с рук врача или акушерки обнаруживается кишечная палочка, то это значит только одно: они не умеют оправляться, пользоваться туалетом, мылом и водой! Больше на руках кишечной палочке взяться неоткуда!» А передать её и других возбудителей могут тряпка под названием «полотенце», мобильный телефон, ключ и даже, как выясняется, бумажная история болезни.

Как бы хотелось напомнить в очередной раз всем не потерявшим совесть и преданность профессии: не брейте роженицам лобки и подмышки, не ставьте без нужды клизмы! Заставляйте мыть руки!

И прежде всего — себя! И только потом окружающих — пациенток и персонал.



Реальные фотографии проф. В.Е. Радзинского, сделанные в течение 2013 года в разных родовспомогательных учреждениях страны. Обращают на себя внимание пустые контейнеры для бумажных полотенец — рядом висит многоразовое полотенце (по сути мокрая тряпка) — один из главных разносчиков инфекции.

Наших подписчиков в сети ВКонтакте уже более 9,5 тыс., и даже вне оффлайновых научных семинаров и конференций они живут активной социальной жизнью: интересуются новыми книгами, курсами лекций, свежайшими доказательными данными насчёт диагностики и тактики ведения пациенток с самыми разными состояниями. Так, одной из тем горячей дискуссии стал вопрос, раскрывший контраверсионные тенденции: приверженность практикующих врачей к различным подходам — «российскому» и «европейскому». И если вам есть что сказать по этому поводу или интересует мнение коллег по какой-либо другой профессиональной теме — **добро пожаловать!**



Наш сайт <http://www.praesens.ru/>
Наша группа ВКонтакте vk.com/praesens



Ирина ***** 16.02.2014; 17:14

Пациентка, 27 лет, в конце 2012 года замершая на 7-й неделе беременность, в 2013 году в декабре на том же сроке было то же самое. Коллеги! Подскажите, в каком направлении обследовать пациентку. Спасибо!

Natalia ***** 18.02.2014; 11:56

Здравствуйтесь, в таком сроке и две замершие подряд — ищут генетическую патологию и у мужа, и у жены.

Юлия ***** 22.02.2014; 3:33

Две замершие беременности в ранних сроках пока что ни о чём ещё не говорят. Пусть просто пытается беременеть. Привычным невынашиванием считаются три и более неудачных беременности. Обследование начинать нужно только после третьей неудачи. По крайней мере, так звучат рекомендации. Две замершие могут быть просто совпадением.

Сергей ***** 26.02.2014; 16:05

Я не совсем согласен с Юлей. Одну замершую беременность в раннем сроке действительно трактуют как генетические нарушения. Но при этом не выполняют генетическое обследование абортного материала. У Вашей пациентки с двумя замершими беременностями было проведено кариотипирование хориона? Скорее всего нет. Вы будете ждать третьей замершей беременности, чтобы начать исследование причины? Учение о роли натуральных киллеров в проблеме невынашивания беременности достаточно новое. У меня за несколько лет накопилось большое количество пациентов с высо-

кими и низкими НКЦ. В 2012 и 2013 годах на конгрессе Виктора Евсеевича Радзинского в Сочи я делал сообщения по НКЦ и записал пару видео для врачей относительно проблемы натуральных киллеров. Это можно посмотреть на «Ютубе»: <http://www.youtube.com/watch?v=kdQ9oFLmi00>.

Я считаю, что Вам не стоит упускать это из внимания. Также я бы обследовал женщину на токсоплазмоз, проверил бы антифосфолипидные антитела, возможно кариотипирование супружеской пары. Обследовал бы в такой последовательности. Вначале — токсоплазмоз и ИФА. Обязательно назначить фолиевую кислоту уже сейчас, во время прегравидарной подготовки.

Юлия ***** 2.03.2014; 17:44

С каждой последующей беременностью увеличивается риск потери следующей беременности, скорее всего у неё уже как минимум есть изменения в эндометрии. И сказать женщине: «Идите пробуйте ещё», не выявив никаких причин, как мне кажется, жестоко. Алгоритмы не всегда верны. Это, конечно же, европейские стандарты. Но мы же — российские гинекологи))), и у нас тоже есть свои результаты. И они не всегда хуже европейских. Хотя, конечно, мы стоя аплодируем Финляндии за решение вопроса со скринингом РШМ! Нам об этом пока остаётся только мечтать.

Юлия ***** 7.03.2014; 22:03

Согласно определению, привычной потерей беременности считается наличие в анамнезе трёх и более выкидышей ([http://en.wikipedia.org/wiki/](http://en.wikipedia.org/wiki/Recurrent_miscarriage)

Recurrent miscarriage). А женщине можно объяснить причину выжидательной тактики, ссылаясь на результаты исследований и международные рекомендации. Тем более что после двух замерших беременностей в анамнезе по крайней мере в 70% случаев возможна нормальная беременность. Конечно же, исключением являются выкидыши II триместра. Здесь третьего ждать не нужно, так как, вероятно всего, причина — ИЦН или АФС. Не исключены, конечно же, и другие причины.

Екатерина ***** 21.03.2014; 21:00

При таких проблемах я бы начала со спермограммы мужа. Пусть сдадут, и если в ней всё нормально, то тогда обследовать женщину. Очень часто проблема именно в муже.

Комментарий SP. По мнению редакции SP, такая разница в тактике, предлагаемой нашими комментаторами, вызвана разной глубиной понимания проблемы. Что это? Привычный выкидыш или единичные случаи неразвивающейся беременности, неудачное «совпадение»?

Согласно определению ВОЗ, привычным выкидышем считают три и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 нед. И если обследовать и лечить только лишь привычное невынашивание, можно подождать... Однако ведь есть какая-то причина, объясняющая, почему плод погиб, и, возможно, не одна.

А что думают об этом читатели журнала? Случай — типичен, подходы — различны. Ждём комментариев от вас!



StatusPraesens

**Мед
полит**

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Костин И.Н., Архипова М.П. Репродуктивное здоровье и демографические показатели РФ в 2012 году // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 9–17 • Рябинкина Т.С. Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 18–23.

статистическое зеркало нации

Репродуктивное здоровье и демографические показатели РФ в 2012 году



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Игорь Николаевич Костин, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Мария Павловна Архипова, аспирант той же кафедры (Москва)

Демографические показатели — предмет особой заботы и большой настороженности руководителей любой страны мира. Рождаемость, материнская и младенческая смертность, заболеваемость, распространённость и доступность методов контрацепции — всё это формирует своеобразный портрет страны для мирового сообщества. По уровню репродуктивного здоровья жителей международные эксперты судят не только об эффективности службы охраны здоровья матери и ребёнка, но и о качестве здравоохранения и медицины в государстве вообще.

Именно поэтому так внимательно и тревожно относится руководство любого перинатального центра и родильного дома к динамике всех перечисленных показателей, ведь с главного врача по цепочке спрашивает руководство местных и федеральных органов здравоохранения, с тех — начальство области, а с последних — главные управленцы страны, включая президента.

Таким образом, быть в курсе главных цифр и тенденций необходимо каждому практикующему акушеру-гинекологу, не говоря уже об организаторах здравоохранения. Представляем анализ репродуктивно-демографических показателей за 2012 год. Кстати, не теряем надежды до осени 2014 года опубликовать подобный анализ за минувший 2013 год.

Публикация основана на открытых данных, опубликованных на сайте Росстата¹, на Информационном письме Министерства здравоохранения РФ²,

а также на публикации³ в журнале «Акушерство и гинекология», №12 за 2013 год (Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Письменская Т.В.).

Прирост или убыль?

По данным Росстата¹, численность населения РФ к 1 января 2013 года составила 143,3 млн человек, что на 300 000 превышает данные 2012 года, — в стране зарегистрирован прирост населения (табл. 1). При этом общий прирост на-

Прирост приросту рознь

Общий прирост населения — разность численностей населения на начало и конец определённого временного интервала. Показатель выражают в абсолютных числах, он может быть положительным и отрицательным. Для территории с неизменными границами общий прирост населения равен сумме естественного прироста населения и миграционного прироста населения.

Естественный прирост населения — разница между количеством родившихся и числом умерших за определённый период времени. Показатель выражают в виде коэффициента естественного прироста населения на 1000 жителей в год в промилле.

селения на 1 января 2013 года составил 290 676 человек. Тем не менее **естественный** прирост населения в 2013 году оказался всё же отрицательным (на стало меньше на 4251 человека), что позволяет предположить, что население РФ увеличилось совсем не из-за

приходится 950 девочек, то к 30 годам эта разница нивелируется (в первую очередь за счёт более высокого травматизма мужского населения). В преклонном и старческом возрасте показатель инвертируется: на каждую 1000 мужчин насчитывают 1600–2400 женщин.

[Отрицательный естественный прирост населения в 2013 году (на стало меньше на 4251 человека) позволяет предположить, что население РФ увеличилось не из-за подъёма рождаемости, а в силу внешних причин.]

подъёма рождаемости, а в силу других, внешних причин. Известно, что численность популяции можно изменить тремя путями: увеличением рождаемости, снижением смертности или внешней миграцией. Действительно, согласно данным Росстата, **миграционный прирост** в 2012 году составил 294 930 человек.

Доля женщин, несмотря на сложную историю страны, в численности населения неизменна с 1926 года — 53–54%. При этом интересна динамика возрастных соотношений полов. Если на 1000 мальчиков в возрасте от 0 до 4 лет

Рождаемость в 2012 году, как и в предыдущие годы, **сохраняет тенденцию к росту** и составила 1 млн 902 тыс. человек. Москва и Московская область неизменно опережают все регионы РФ по количеству родов в год.

Каков прогноз по рождаемости на ближайшие годы? Начиная с середины прошлого столетия этот показатель в нашей стране имел умеренную тенденцию к снижению. С 70-х годов начался его рост; рождаемость достигла максимума в 1986 году (кстати, за счёт повторных родов). К рубежу веков показатель катастрофически упал более чем в 2 раза.

Давайте посчитаем: средний возраст беременной в РФ составляет 27 лет, это и есть длина так называемой «репродуктивной волны». $1986 + 27 = 2013$. До 2013 года, как и до 1986-го рождаемость увеличивалась. Что дальше? А дальше надо проводить чрезвычайно разумную социальную политику, чтобы хоть как-то сгладить надвигающуюся волну — эхо 2000 года. Рождаемость 2027 года расставит всё по местам.

Смертность населения РФ несколько уменьшается, и в 2012 году опустилась до уровня **13,3 на 1000 человек** (в 2009 году — 14,1 на 1000 человек). Для акушеров-гинекологов особый интерес представляют **онкологические заболеваемость и летальность**. Подобная заинтересованность основана на том простом факте, что две лидирующие по онкологической смертности локализации у женщин — молочная железа и шейка матки — как раз находятся в ведении гинекологов. В 2012 году от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы умерло 45 586 человек⁴. Лидировали злокачественные новообразования молочных желёз (23 154 женщины), что составило практически половину от общего числа летальных исходов, обусловленных онкогинекологическими заболеваниями, хотя в целом смертность от рака этой локализации снижается. Тем не менее этот факт сам по себе очень болезнен, поскольку смерть от рака молочной железы обычно связана с поздним выявлением злокачественной опухоли. Как известно, «...молочные железы возвращаются гинекологам»*, и именно от нашей способности донести до пациентки информацию о сроках

* Приказ №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология...” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Таблица 1. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения

Годы	Всего, человек			На 1000 человек населения		
	Родившихся	Умерших	Естественный прирост	Родившихся	Умерших	Естественный прирост
2009	1 761 687	2 010 543	–248 856	12,3	14,1	–1,8
2010	1 788 948	2 028 516	–239 568	12,5	14,2	–1,7
2011	1 796 629	1 925 720	–129 091	12,6	13,5	–0,9
2012	1 902 084	1 906 335	–4251	13,3	13,3	–0,0

[В странах с высокоразвитой экономикой в структуре материнской смертности преобладают непреодолимые и условно предотвратимые причины, например такие, как эмболия и экстрагенитальные заболевания.]

и особенностях диспансерного наблюдения, а также о важности маммологического скрининга зависит благополучный исход. Изменить драматичную статистику — вполне в наших силах.

Материнская смертность и её структура

Данные Росстата и Минздрава по этому показателю несколько различаются. По данным Росстата, показатель материнской смертности в 2012 году составил **11,5 на 100 000 рожившихся живыми** — зарегистрировано 219 случаев материнской смертности. Согласно отчёту Минздрава РФ, в 2012 году зафиксировано 252 подобных случая — показатель материнской смертности был **13,2 на 100 000 рожившихся живыми**. Цитата из Методического письма «О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году»²: «...Таким образом, недоучёт составил 33 случая материнской смертности (13,1% от общего числа умерших, по данным Минздрава РФ). Максимальный недоучёт отмечен в Москве. По информации, представленной руководителями органов управления здравоохранением, основными причинами недоучёта случаев материнской смерти стали дефекты при кодировании основной причины смерти и технические ошибки при вводе и передаче данных. Традиционно в структуре неучтённых Росстатом

случаев материнской смерти преобладали летальные исходы после прерывания беременности в сроке до 22 нед».

Ведущие причины материнской смертности, по данным Минздрава РФ (см. инфографику), с учётом умерших вне стационара таковы (перечислены в порядке убывания по частоте).

1. Экстрагенитальные заболевания: 37,7%.
2. Кровотечения: 19%.
3. Эмболии: 14,3%.
4. Септические осложнения: 11,1%.

Данные Росстата демонстрируют сходную структуру причин материнской смертности за 2012 год: лидируют экстрагенитальные заболевания — 23,3%, на втором месте кровотечения — 18,2%. «Другие причины»^{*} зафиксированы в каждом шестом случае материнской смертности (16,9%), акушерская эмболия — 12,8%.

В странах с развитой экономикой в структуре материнской смертности преобладают **непреодолимые и условно предотвратимые** причины, такие как эмболия и экстрагенитальные заболевания. Напротив, в странах со слаборазвитой экономикой основную долю в данном показателе занимают кровотечения и септические осложнения — предотвратимые причины материнской смертности, что свидетельствует об ограниченных ресурсах этих стран и «организационной слабости» службы охраны материнства и детства.

Материнская смертность, динамика

Коэффициент материнской смертности служит своего рода «витринным показателем», поэтому проблема снижения материнской смертности была и остаётся вопросом государственной важности. Уровень данного показателя **обратно пропорционален** степени развития системы здравоохранения, благосостоянию страны и качеству жизни населения. Одна из чрезвычайно эффективных мер по снижению материнской смертности — организация трёхуровневой системы перинатальной помощи (см. рубрику «88-я полоса»).

Важно отметить, что в период с 2009 по 2012 год материнская смертность в РФ сократилась почти вдвое. В 2012 году по сравнению с 2011-м **снижение этого показателя составило 29%**. К слову, ситуация в Москве практически стабильна, а вот, например, в Санкт-Петербурге уровень материнской смертности подвержен колебаниям — в 2010 году резко снизился, но затем возвратился к исходному значению.

Ситуация в российских регионах довольно разнородна (см. инфографику), но есть действительно отрадные тенденции. В 2012 году количество субъектов РФ, не имеющих ни одного случая материнской смертности за год, увеличилось с семи в 2011 году до 20 в 2012-м. В 18 регионах показатель



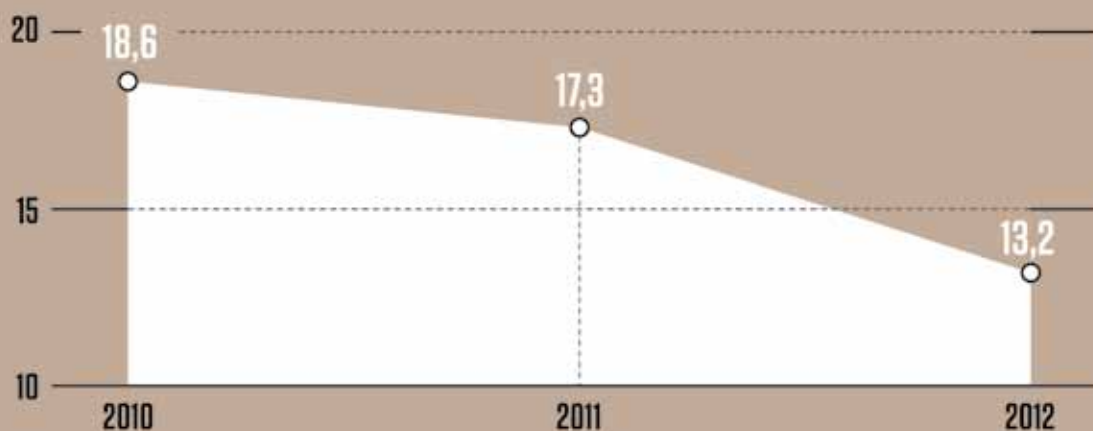
^{*} «Другие причины» — разнородная группа состояний, входящих в раздел МКБ-10 с кодами O95–O99.

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В РФ

(ПО ДАННЫМ МИНЗДРАВА РФ И РОССТАТА)



МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В РФ, НА 100 000 РОДИВШИХСЯ ЖИВЫМИ

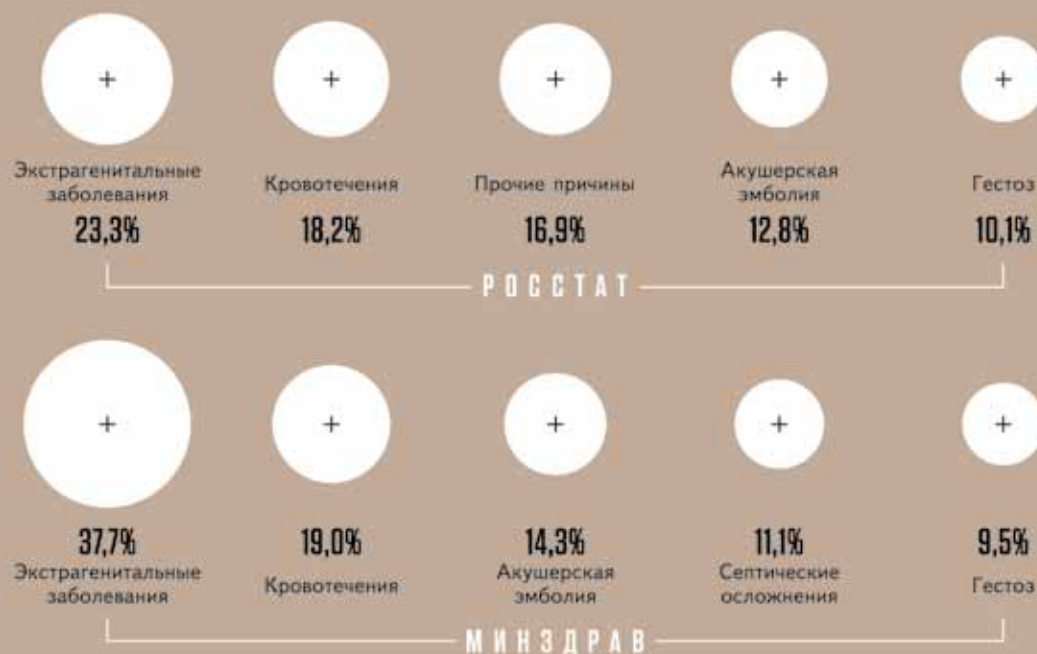


МАТЕРИНСКАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПО СУБЪЕКТАМ РФ, 2011–2012 ГОДЫ, %

0 В 20 субъектах РФ случаи материнской смертности не зарегистрированы

Субъекты РФ	2011	2012	2011	2012
Российская Федерация	17,3	13,2		
Москва	24,9	21,5		
Центральный федеральный округ	19,1	14,3		
Белгородская область	★ 5,9	★ 5,6		
Брянская область	★ 7,2	0		
Владимирская область	38,4	24,3		
Воронежская область	★ 8,4	★ 7,9		
Ивановская область	0	0		
Калужская область	0	16,9		
Костромская область	49,9	23,5		
Курская область	15,5	14,9		
Липецкая область	★ 8,0	★ 7,3		
Московская область	13,9	13,2		
Орловская область	24,4	11,5		
Рязанская область	50,9	★ 8,0		
Смоленская область	39,0	19,5		
Тамбовская область	★ 9,9	★ 9,6		
Тверская область	33,8	19,3		
Тульская область	★ 6,8	0		
Ярославская область	★ 7,1	★ 6,6		
Северо-Западный федеральный округ	19,2	16,8		
Санкт-Петербург	22,8	22,3		
Архангельская область	40,2	★ 6,5		
Вологодская область	★ 6,4	17,9		
Калининградская область	18,0	0		
Ленинградская область	13,5	19,2		
Мурманская область	22,1	10,8		
Ненецкий автономный округ	156,0	0		
Новгородская область	14,1	39,5		
Псковская область	14,2	0		
Республика Карелия	0	24,9		
Республика Коми	★ 8,5	★ 8,1		
Южный федеральный округ	17,7	15,4		
Астраханская область	20,9	13,0		
Волгоградская область	13,8	29,6		
Краснодарский край	14,0	10,1		
Республика Адыгея	54,1	0		
Республика Калмыкия	71,6	23,4		
Ростовская область	15,1	16,0		
Северо-Кавказский федеральный округ	16,9	15,7		
Кабардино-Балкарская Республика	15,5	15,4		
Карачаево-Черкесская Республика	19,2	★ 9,3		
Республика Дагестан	16,5	10,7		
Республика Ингушетия	26,3	0		
Республика Северная Осетия — Алания	18,7	29,1		

ТОП-5 ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РФ, 2012 ГОД



★ В 18 субъектах РФ показатель материнской смертности соответствовал среднеевропейскому уровню — менее 10,0 на 100 000 родившихся живыми

39,5 Худшие показатели зарегистрированы в Амурской, Новгородской областях и Ямало-Ненецком автономном округе

	2011	2012		2011	2012
Ставропольский край	12,2	20,0	Сибирский федеральный округ	17,0	12,5
Чеченская Республика	12,2	20,0	Алтайский край	16,3	24,3
Приволжский федеральный округ	16,2	★ 9,9	Забайкальский край	17,5	★ 5,6
Кировская область	35,5	16,8	Иркутская область	13,5	10,4
Нижегородская область	21,6	★ 6,7	Кемеровская область	14,3	13,2
Оренбургская область	★ 5,4	★ 7,7	Красноярский край	26,1	★ 7,3
Пензенская область	18,6	10,5	Новосибирская область	17,2	10,6
Пермский край	24,3	10,3	Омская область	14,9	10,2
Республика Башкортостан	★ 5,4	★ 6,8	Республика Алтай	0	0
Республика Марий Эл	11,0	0	Республика Бурятия	12,1	★ 5,9
Республика Мордовия	50,5	24,4	Республика Тыва	11,8	12,1
Республика Татарстан	13,8	10,8	Республика Хакасия	37,4	23,4
Самарская область	★ 7,2	20,4	Томская область	14,6	27,8
Удмуртская Республика	18,3	0	Дальневосточный федеральный округ	14,4	12,6
Ульяновская область	★ 7,2	20,4	Амурская область	35,7	42,7
Чувашская Республика	★ 6,2	0	Еврейская автономная область	80,4	0
Уральский федеральный округ	15,7	12,0	Камчатский край	50,0	0
Курганская область	34,5	16,1	Магаданская область	0	0
Свердловская область	18,9	★ 9,7	Приморский край	★ 4,3	0
Тюменская область	★ 9,3	0	Республика Саха (Якутия)	12,2	29,4
Ханты-Мансийский автономный округ	★ 7,9	0	Сахалинская область	0	0
Челябинская область	14,8	22,0	Хабаровский край	★ 5,8	★ 5,4
Ямало-Ненецкий автономный округ	12,1	33,1	Чукотский автономный округ	0	0

Таблица 2. Перинатальные потери среди родившихся с массой тела 500 г и более³

Годы	Родились живыми, абс.	Родились мёртвыми, абс.	ПС (95% ДИ), ‰	РНС (95% ДИ), ‰	МР (95% ДИ), ‰
2009	1 736 890	19 927	15,1 (14,9—15,3)	3,8 (3,7—3,9)	11,3 (11,2—11,5)
2010	1 762 782	19 844	14,6 (14,4—14,8)	3,5 (3,4—3,6)	11,1 (11,0—11,3)
2011	1 767 602	18 767	13,8 (13,7—14,0)	3,4 (3,3—3,4)	10,5 (10,4—10,7)
2012	1 871 237	12 679	9,7 (9,6—9,9)	3,0 (3,0—3,1)	6,7 (6,6—6,8)

Примечание. ПС — перинатальная смертность на 1000 родившихся живыми, РНС — ранняя неонатальная смертность на 1000 родившихся живыми, МР — мертворождаемость на 1000 родившихся живыми.

материнской смертности соответствовал экономически развитым странам (менее 10,0 на 100 000 родившихся живыми). Максимальные уровни материнской летальности в 2012 году зарегистрированы в Амурской (42,6), Новгородской (39,5) областях и Ямало-Ненецком автономном округе (33,1)².

этот показатель, имевший тенденцию к снижению в последние десятилетия, в 2012 году увеличился на треть (35%), до уровня 6-летней давности, и составил **9,7‰** (табл. 2). Закономерный рост количества детей, умерших в перинатальный период, обусловлен новыми правилами регистрации живорождённых.

[В 2012 году количество субъектов РФ, не имеющих ни одного случая материнской смертности за год, увеличилось с семи в 2011 году до 20 в 2012-м, а перинатальная смертность составила 9,7 на 1000 родившихся живыми.]

Таким образом, материнская смертность в РФ уже «подпирает» психологическую планку — 10,0 на 100 000 родившихся живыми. Будет ли она ниже? Сказать сложно. Иметь показатель, как у наших соседей в Евросоюзе (5,0 и менее), скорее всего нам мешают неуправляемые социальные факторы, ассоциированные с материнской смертностью.

Младенческая и перинатальная смертность

Масштабный анализ перинатальной смертности в РФ на основе отчётной формы №32 за период 2002—2012 годов опубликован в последнем выпуске журнала «Акушерство и гинекология» за 2013 год (Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Письменская Т.В.)³. По официальным данным,

Несколько смущает официальная цифра перинатальной смертности за этот переломный год, несмотря на её увеличение на треть (с 7,2‰ в 2011 году до 9,7‰ в 2012-м). По мнению авторов статьи, перинатальная смертность родившихся с массой тела 500 г и более в 2012 году оказалась на 23,7% ниже расчётного уровня (12‰) — наш прогноз был 14,4‰. За последние несколько лет, по данным формы №32, ежегодный темп снижения перинатальной смертности не превышал 5%, т.е. в 2012 году этот показатель должен был составить 13‰, однако получилось 9,7‰ **падение** перинатальной смертности за один не простой год на 30%. Сложно назвать причины столь радикального снижения.

Требуют критического анализа и темпы снижения мертворождаемости за последние годы. За период 2011—2012 годов она снизилась на 36,2% (с 10,5 до 6,7‰). В 2012 году по сравнению с 2011-м, мертворождённых де-

тей стало на 6000 меньше. Самое интересное, что доля мертворождения увеличилась во всех весовых группах новорождённых в 1,5—2 раза, кроме группы новорождённых с массой тела 500—999 г, где этот показатель снизился почти в 2 раза (!). Почему? Ответа на этот вопрос пока нет.

И ещё два факта. В группе детей с экстремально низкой массой тела в 2012 году отмечено снижение перинатальной смертности и её составляющих на 30—50%. Одновременно среди новорождённых с массой тела от 1000 до 1499 г она увеличилась на 13%. Первое, что приходит в голову: через тот пресловутый «заборчик», который передвинули с 28 до 22 нед, никак не перекинуть килограммовых детей.

Не вызывает сомнений, что рост официальных цифр перинатальной летальности в 2012 году привел к увеличению показателя **младенческой смертности**. В 2012 году он вырос на 17,6% (с 7,4‰ в 2011 году до 8,7‰ в 2012-м)¹, однако, по оперативным данным, за первую половину 2013 года младенческая смертность упала сильнее, чем в 2011 году (7,1‰). А вообще, по большому счёту, оценивать эффект нового приказа на уровень младенческой смертности непосредственно в 2012 году не совсем верно: анализировать влияние нового приказа на младенческую смертность (смерть до 1 года) можно только после того, как всем детям, рождённым в 2012 году, исполнится год, а это конец 2013 года. Так что цифру «новой» младенческой смертности мы можем получить только в 2014 году. Ждём!

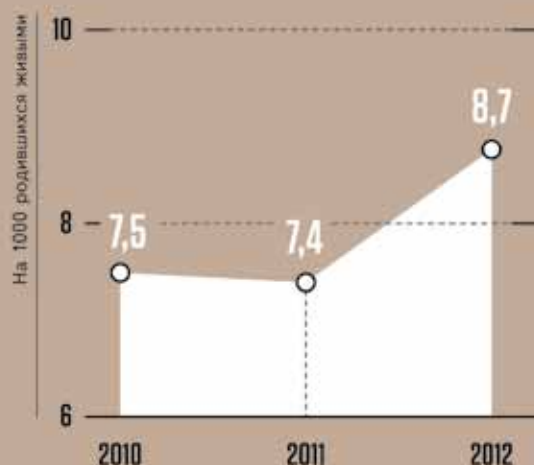
Структура причин младенческой смертности

В России структура причин младенческой смертности с течением времени не меняется (см. инфографику). В ней лидируют так называемые отдельные состояния, возникающие в перинатальный период, — 49,2 на 10 000 родившихся живыми, хотя и этот показатель несколько увеличился по сравнению с предыдущими годами после принятия новых критериев живорождённости.

МЛАДЕНЧЕСКАЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ В РФ



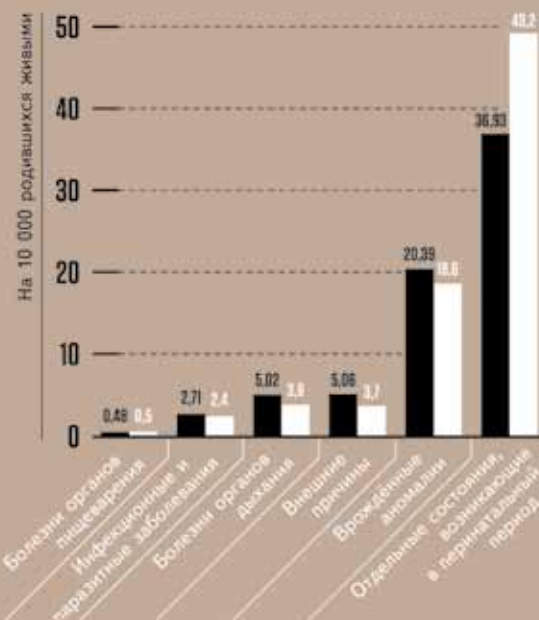
МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В РФ



ДИНАМИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ, РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ И МЕРТВОРОЖДАЕМОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ВЕСОВЫХ ГРУППАХ, 2011–2012 ГОДЫ, %*



СТРУКТУРА ПРИЧИН МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ



СТРУКТУРА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ ПО ВЕСОВЫМ ГРУППАМ, 2009–2012 ГОДЫ, %*



* Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Письменская Т.В. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии регистрации рождения детей // Акушерство и гинекология. № 12, 2013. С. 80–85.

Усилия неонатологов не пропадают зря: в 2011 году доля умерших с массой тела 500–999 г составила 51%, а в 2012 году — уже 30%

Младенческая смертность: «отдельные причины» в деталях

Согласно МКБ-10, в эту группу состояний, обеспечивающих максимальную младенческую смертность, нужно относить такие (P00—P96)⁵.

P00—P04 Поражение плода и новорождённого, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения.

P05—P08 Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода.

P10—P15 Родовая травма.

P20—P29 Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода.

P35—P39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода.

P50—P61 Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорождённого.

P70—P74 Преходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфические для плода и новорождённого.

P75—P78 Расстройства системы пищеварения у плода и новорождённого.

P80—P83 Состояния, затрагивающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорождённого.

P90—P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальный период.

Таблица 3. Заболевания,
отягощающие течение беременности и родов

Число заболеваний, осложнивших роды (на 1000 родов)	2009	2010	2011	2012
Анемия	232,2	230,8	228,1	227,5
Болезни системы кровообращения	70,6	67,9	65,2	66,0
Сахарный диабет	3,0	3,7	4,3	5,1
Оёки, протеинурия и гипертензивные расстройства	197,2	189,5	181,9	175,0
Болезни мочеполовой системы	81,0	72,4	68,5	64,5
Венозные осложнения	22,4	22,1	22,9	20,0
Кровотечение в послеродовый и послеродовый периоды	13,3	12,7	12,3	10,9
Нарушения родовой деятельности	119,7	113,0	110,2	101,5

Второе место занимают врождённые аномалии (пороки развития, деформации, хромосомные нарушения). В 2012 году только от дефектов развития нервной трубки погибло около 600 новорождённых, что не может не озадачивать, поскольку профилактика фолатзависимых пороков не вызывает сомнений у медицинского сообщества как эффективнейший и чрезвычайно простой метод предупреждения подобных пороков. Видимо, эта информация так и осталась на уровне наиболее прогрессивной прослойки медицинского звена, не получила широкой огласки и не поддерживается государственными программами, как, например, в США и Канаде, где требования к производству пшеничной, кукурузной муки, хлебобулочных и макаронных изделий предполагают их фортификацию (обогащение) фолатами. Согласно недавним исследованиям, не только женщина, но и её партнёр должны получать адекватное количество фолатов. Канадские учёные выявили взаимосвязь повышенного риска врождённых аномалий и диеты отца, бедной фолатами⁶, в пре-концепционный период.

Далее в структуре младенческой смертности по убыванию следуют внешние причины, болезни органов дыхания, инфекционные и паразитарные болезни, заболевания органов пищеварения.

Беременность и болезни

Интересна структура заболеваний, отягощающих течение беременности и родов, в которой тройку лидеров на протяжении 4 лет составляют анемия, гестоз и нарушения родовой деятельности (табл. 3).

В контексте наибольшей распространённости анемии важно сравнить российские данные с зарубежными. Согласно данным ВОЗ, распространённость этого состояния во время беременности значительно варьирует из-за различий в социально-экономических условиях, стиле жизни и практик по улучшению здоровья, применяемых в разных культурах. И при этом всё равно анемия возникает по меньшей мере у четверти беременных во всём мире: у 52% в развивающихся странах и у 23% в развитых странах⁷. Любопытно, что по этому показателю Россия гораздо ближе к странам с развитой экономикой, что не может не радовать.

В течение многих лет гестоз стабильно занимает второе место среди отягощающих беременность состояний. В 2011 году его частота у беременных в РФ составила 17,4%, в 2012-м — 17,5%^{1,8}. Распространённость гипертензивных расстройств, отёков и протеинурии в мире около 10%^{9,10}.

Различия с мировыми данными вызваны как гипердиагностикой, когда изолированные отёки нижних конечностей по-прежнему усиленно лечат, называя это «водяной беременной», так и неадекватными схемами терапии, не учитывающими рекомендации evidence based medicine. Добавим, что

[Гестоз занимает второе место среди отягощающих беременность состояний: в 2011 году его частота составила 17,4%, в 2012-м — 17,5%. В мире распространённость гипертензивных расстройств, отёков и протеинурии — около 10%.]

проблемы классификации данного заболевания и доказанных возможностей лечения неоднократно обсуждались на страницах нашего журнала*.

Аборты

Отдельную и, к сожалению, до сих пор актуальную проблему для нашей страны представляют аборты. В 2012 году, согласно данным официальной статистики (в большинстве своём она не учитывает работу коммерческого сектора здравоохранения), **1 млн 64 тыс. женщин** пре-

рвали нежелательную беременность искусственным путём в сроке до 12 нед (для сравнения: в США — 764 тыс. женщин¹¹, почти в 1,5 раза меньше). При этом из прервавших беременность почти 600 россиянок на момент вмешательства не достигли 15-летнего возраста¹. Женщины в возрасте 20–35 лет, как и их бабушки когда-то, видимо, по-прежнему избирают аборт основным методом регулирования рождаемости, невзирая на обилие и разнообразие современных контрацептивных методик.

Будем надеяться, что на низкую комплаентность удастся повлиять, в том числе и активной санитарно-просветительской работой. Уделяя особое внимание постоянной информационной работе с подростками и молодыми женщинами, можно рассчитывать на изменение как контрацептивного, так и репродуктивного поведения в целом в лучшую сторону.

*Савельева Г.М. и др. Гестоз и преэклампсия. Общественное обсуждение // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. №1 (12). С. 9–14. (Игорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. №2 (13). С. 17–23.

[Второе место кровотечений в структуре материнской смертности за 2012 год — повод серьёзно пересмотреть все организационные составляющие и в том числе утвердить соответствующие клинические протоколы.]



Какие выводы можно сделать сегодня? Конечно, нам есть чем слегка погордиться. Рождаемость пока растёт, материнская смертность снижается, её структура неуклонно стремится в цивилизованное русло. Мы построили много современных и хорошо оснащённых перинатальных центров, почти наладили маршрутизацию, в очень короткий срок существенно улучшили выхаживание недоношенных. Однако нам есть и над чем поработать.

Основные усилия, несомненно, должны быть направлены на профилактику. Нужно совершенствовать скрининг онкогинекологических заболеваний, выявлять беременных высокого риска, проводя им адекватное лечение и, что наиболее важно, вовремя направляя их в учреждения родовспоможения соответствующего уровня. Второе место кровотечений в структуре материнской смертности за 2012 год — повод серьёзно пересмотреть все организационные составляющие и в том числе наконец утвердить соответствующие клинические протоколы.

Соответственно программе Министрства здравоохранения, нужно продолжать развитие системы перинатальных центров — в регионах, где эти учреждения III уровня уже функционируют, руководители с облегчением отмечают очень правильную динамику основных показателей (см. рубрику «88-я полоса» в конце журнала). И, конечно, в стране, где в год прерывают около 1,5 млн нежелательных беременностей, популяризации эффективных и безопасных методов планирования семьи должно быть отведено особое место и предусмотрено соответствующее финансирование программ просвещения.

И последнее. Статистические данные, приведённые в настоящей статье, основаны на результатах труда каждого российского специалиста. От того, какие выводы сделает медицинское сообщество, зависят не только демографические показатели страны в следующие годы, но и будущее нации. Давайте следить за переменами вместе. И вершить перемены — тоже вместе. **SP**

Библиографию см. на с. 102–103.



отечественная маммология: проблем — много

Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать?

По материалам выступлений: докт. мед наук, проф. Ларисы Степановны Сотниковой (Томск), докт. мед наук, проф. Веры Ефимовны Балан (Москва), докт. мед наук Игоря Юрьевича Корана (Санкт-Петербург)

Автор-обозреватель: Татьяна Рябинкина

Уже в течение 4 лет система оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочной железы пребывает в состоянии реорганизации. В 2010 году вышел Приказ №808н — первый «Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи», который обязывал заниматься болезнями молочных желёз врачей акушеров-гинекологов. Следующий «Порядок...» (Приказ №572н, ныне действующий) продолжил эту линию, и сегодня очевидно, что другого выхода, кроме как перепоручить молочные железы женской амбулаторной сети, для России нет. Насколько успешен этот процесс?

Поискам путей решения проблем в маммологии и было посвящено заседание, прошедшее в Москве в конце сентября 2013 года под названием «Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать?».

Согласно печальной статистике, в России каждая девятая женщина рано или поздно заболевает раком молочной железы, и только у 30% заболевших есть шанс остаться в живых. Таким образом, рак груди по-прежнему выступает главной причиной смерти от онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста — в 2012 году именно рак молочной железы унёс из жизни почти 23 тыс. российских женщин. В Санкт-Петербурге, по данным 2012 года, в структуре общей онкологической заболеваемости женщин на долю рака молочной железы приходится 20% — 2240 пациенток ежегодно.

Однако и доброкачественные маммологические заболевания — настоящий бич российской действительности: фиброзно-кистозную мастопатию диагностируют у большинства женщин репродуктивного возраста — до 80% популяции,

а у 80–95% таких пациенток мастопатии вполне закономерно сопутствуют дисгормональные гинекологические нарушения.

Каковы перспективы у современной службы здравоохранения предотвращать, вовремя диагностировать и качественно лечить эти заболевания? Возможно ли преодолеть эту действительно колоссальную статистику? Круглый стол, где собрались и признанные эксперты в данной области медицины, и сами пациентки, был призван начать с главного: во-первых, назвать сами проблемы и, во-вторых, обозначить первые шаги на пути их решения.

Организационные проблемы

Проф. **Лариса Степановна Сотникова**, руководитель Целевой межведомственной программы Томской области по профилактике рака молочной железы, начала с самого непростого — проблем административного и организационного толка.

Сложности с классификацией. По мнению докладчика, для практического применения очень удобна клиничко-рентгенологическая классификация главного маммолога России Н.И. Рожковой, предложенная в 1993 году. В указанной классификации фигурируют такие термины, как «мастопатия» с преобладанием того или иного компонента, «смешанная форма», «склерозирующий аденоз» и, наконец, «узловая фиброзно-кистозная мастопатия», которую должны вести уже онкологи. И тем не менее по всем современным стандартам клиницистам приходится применять другую классификацию — МКБ-10. Это запутывает врачей, и они, имея в виду одно состояние, формулируют диагноз иначе — отсюда проистекают сложности с тактикой ведения пациенток.

Неодуманная система образования. 15-летний опыт преподавания на студенческой кафедре и 5-летний — у постдипломников позволил докладчику авторитетно заявить: стандартные вузовские программы представляют женщину, по сути, «безгрудой амазонкой». В программах попросту отсутствуют учебные часы по дисгормональным заболеваниям молочных желёз. Кроме того, врачи, как

правило, не умеют читать маммограммы: как ни странно, изучению стандартных рентгенограмм в вузах уделяют часы, а на маммографию — нет. Практически отсутствуют и циклы тематического усовершенствования конкретно для акушеров-гинекологов.

Существуют, конечно, сборные курсы — для гинекологов, онкологов и хирургов, но после них гинекологи подчас ещё больше боятся заниматься молочной железой — им страшно пропустить рак, и они перенаправляют как можно больше своих пациенток к онкологу, который на самом деле имеет минимум знаний в области эндокринной гинекологии. В итоге пациентка «зависает на орбите» у онколога, и проблема остаётся нерешённой. Сегодня нужны циклы по заболеваниям молочных желёз для специалистов, знающих эндокринную гинекологию. И пусть на этих занятиях присутствуют онкологи — но только как



Докт. мед. наук, проф. **Лариса Степановна Сотникова**, руководитель Целевой межведомственной программы Томской области по профилактике рака молочной железы (Томск)

[Врачи не умеют читать маммограммы, поскольку на изучение стандартных рентгенограмм в вузах отводят часы, а на маммографию — нет.]

Скрининг и прогнозы

Новые рекомендации скрининга на рак молочной железы Американского общества врачей-радиологов (ACR) и Общества по раку молочной железы (SBI) предлагают следующие ключевые пункты скрининга.

- Женщины с умеренным риском рака молочной железы должны проходить ежегодную маммографию с 40 лет; поскольку у 80–85% женщин риск этого заболевания невысок, скрининг ограничен только маммографией (1B).
- У 15–20% женщин с высоким риском рака молочной железы дополнительно используют МРТ и УЗИ, а скрининг начинают в более молодом возрасте (1B).
- Носительницам генов *BCRA1* и *BCRA2* рекомендуют начинать скрининг с 30 лет (C).
- МРТ даёт больше ложноположительных результатов, чем маммография, и увеличивает стоимость скрининга на \$50 тыс. на каждый выявленный случай рака молочной железы.
- УЗИ назначают в качестве дополнения к маммографии при высокой плотности молочной железы.

У женщин моложе 35 лет прогностическую значимость имеют также молекулярные маркеры рака (Ki67, HER2, мутантный TP53). Кроме того, среди возможных предикторов развития рака молочной железы на 20 лет вперёд Международное общество по менопаузе (2013) выделяет:

- эндогенный уровень эстрадиола выше 33 пмоль/л ($p < 0,001$);
- глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), менее 40 нмоль/л ($p = 0,004$);
- тестостерон выше 27 нг/дл (OR=1,6);
- свободный тестостерон более 24 нг/дл (OR=2,0).

гости, иначе полученные знания могут спонтанно смешаться в винеграет.

РАЦ предложение Сотрудники Сибирского государственного медицинского университета пришли к совершенно оправданному выводу, что образование — первоочередная задача. В Томске в 2014 году запланирован курс тематического усовершенствования для акушеров-гинекологов Сибири и Дальнего Востока. Он будет проведён совместно с кафедрой РУДН, предусмотрена выдача сертификатов маммолога-гинеколога, а обучение, безусловно, поможет не только наладить взаимодействие регионов с Москвой, но и внедрить единый методологический подход к ведению пациенток с заболеваниями молочных желёз и гинекологическими болезнями.

Нехватка специалистов и техники. По штатным нормативам женской консультации (Приказ МЗ РФ №572н) на каждые 10 ставок участковых врачей-специалистов должна приходиться одна штатная единица акушера-гинеколога, специализирующегося на маммологических заболеваниях. Однако таких специалистов в амбулаторном звене, как правило, нет — и опять причину следует искать в дефиците последипломного образования. С аппаратурой в женских консультациях тоже не всё гладко: ультразвуковое обследование молочных желёз, к сожалению, широко не представлено.

Проблемы диагностики и лечения

Следующей проблемой проф. А.С. Сотникова назвала **отсутствие объективных критериев для оценки эффективности терапии** при заболеваниях молочных желёз. Нередко врачу, анализирующему данные инструментальных методов исследования, приходится «на глазок» выносить заключение о том, что лечение оказалось эффективным. Сегодня отсутствует единый протокол результатов ультразвукового исследования, и полученную картину очень часто описывают субъективно. Результатом становится недостоверность сделанных выводов, поскольку ультразвуковые характеристики молочной железы зависят также от конституции женщины, процента жи-

ровой клетчатки, от возраста, фазы цикла и от того, получает ли пациентка гормональную терапию.

РАЦ предложение Докладчик с группой соавторов разработали и запатентовали **математическую модель объективной диагностики и оценки результативности проводимой терапии при диффузных дисгормональных изменениях молочных желёз**. Главное то, что предложенную модель можно в виде формул специальных компьютерных программ вводить в ультразвуковой аппарат, причём потенциально — во всех заинтересованных учреждениях здравоохранения. Например, существуют формулы, по которым аппарат рассчитывает объём яичников, точно

и системный препарат, и местный могут быть использованы не только для лечения, но и в виде «терапии прикрытия» при разных видах гормонального лечения.

Проблема факторов риска и профилактики

Проблема наследственности. В прогностическом плане относительно онкологических поражений молочной железы и яичников, как сообщила проф. Вера Ефимовна Балан (Москва), следует помнить, что у 5–10% пациенток эти состояния связаны с наследственными факторами. У носительниц генов *BRCA1* и *BRCA2*

[Обучение, безусловно, поможет не только наладить взаимодействие регионов с Москвой, но и внедрить единый методологический подход к ведению пациенток с заболеваниями молочных желёз и гинекологическими болезнями.]

так же вполне реально разработать и использовать аналогичные программы для динамической оценки состояния молочных желёз.

Узкий спектр средств для лечения доброкачественных дисгормональных болезней молочных желёз. Как правило, лечение диффузной формы мастопатии вполне оправданно начинают с фитопрепаратов. (Тем не менее не стоит путать их с БАДами — а такое происходит, к сожалению, сплошь и рядом; при этом далеко не все врачи чётко представляют себе, насколько тот или иной БАД безопасен — обычно его производитель не может предоставить результатов исследований, поскольку он их не проводит.)

РАЦ предложение Гинеколог не имеет права назначать препараты, не зарегистрированные как лекарственные средства. Из **системных** растительных препаратов, у которых в показаниях официально указана «фиброзно-кистозная болезнь», у нас есть в первую очередь «Мастодинон». В качестве средств для **местного применения** при фиброзно-кистозной болезни оправдан трансдермальный микро-низированный прогестерон. Важно, что

риск рака молочной железы составляет 1,54–1,85 и 1,45 соответственно, а риск рака яичников — 1,18–1,6 и 1,45¹. У дочерей носительниц этих генов отмечают очень раннее возникновение опухолей (18–24 года), и риск рака указанных локализаций составляет 1,5–1,85.

РАЦ предложение Маммографический скрининг этой группе женщин, по рекомендациям АCOG (2011), следует начинать уже в 25 лет. А вот следовать радикальным рекомендациям по удалению молочных желёз скорее всего не стоит. И в этом аспекте практикующие врачи в настоящее время не всегда могут предоставить пациенткам исчерпывающую информацию.

Масталгия как фактор риска. Прямая взаимосвязь обнаружена между повышением риска рака молочной железы и случаями масталгии (NAMS, 2012), сообщила проф. В.Е. Балан, и это **новые сведения** для российских маммологов и акушеров-гинекологов. Соответственно, ликвидируя боль в молочной железе, врач не только повышает качество жизни женщины, но и работает «на будущее», снижая у неё риск рака. Так, запатенто-

С другого ракурса

Большой интерес присутствующих вызвало выступление представительницы той многочисленной группы населения, для кого, собственно, и разрабатываются медицинские стратегии и методики. Женщина, прошедшая через огонь и воду российского здравоохранения с диагнозом «рак молочной железы», многим известна по своим книгам — это Дарья Донцова.

Писательница презентовала на заседании свою новую книгу «Я очень хочу жить. Мой личный опыт» и поведала заинтригованным слушателям о взгляде на общие проблемы с совершенно другой точки зрения, о которой врачи обычно не задумываются, занимаясь не столько пациенткой, сколько её болезнью, — о том, как всё это предстаёт перед самими женщинами с их страхами и печалью. Журнал SP приводит прозвучавшую речь от первого лица.

«...Большая часть женщин этой страны не имеет высшего образования и ничего не понимает в медицине, получая все знания из интернета. Существует чёткая статистика: когда женщина понимает, что у неё что-то не очень хорошо с молочной железой, сколько времени проходит до того, как она идёт к доктору — как вы думаете? Два года. Она колеблется, мучается, лечится содой, активированным углём, ест кирпичи, ходит к целителям, а потом, уже в запущенном состоянии, приходит к врачу и смотрит на вас как на Бога. Ведь вы знаете то, чего не знает она, а кроме того, она ждёт, что вы ей сейчас выпишите какие-нибудь “капли”, у неё всё сразу пройдёт, она будет здорова.

Однако вы понимаете, что всё далеко не так радужно. Пациентка выходит из вашего кабинета — что дальше? С отрезанными молочными железами, с депрессией, с ощущением, что она никому не нужна... А общество у нас настроено неоднозначно. Многие полагают, что рак — это зараза... Я бы закрыла в интернете онкологические форумы, запретила бы их вести, но они существуют, и всё это там процветает. Женщины

выходят на работу — прячутся, никому ничего не рассказывают. Лишь бы не узнал начальник на работе — выгонит! Не узнал бы муж — бросит!..

А ведь онкопсихологов у нас тоже нет. Вот если бы сидел у нас в одном кабинете — гинеколог, в другом — маммолог, в третьем — онкопсихолог, и была бы группа реабилитации, куда могла бы прийти женщина после операции, были бы физкультурный зал и бассейн, и не разрабатывала бы она руку тайком, и было бы, наверное, женщинам легче жить. Вот у меня отрезали несчастную, большую грудь. И уже 12 лет я пытаюсь убедить людей, что это не означает, что я — недочеловек.



Дарья Донцова, писательница и телеведущая, автор «кирилических детективов», член Союза писателей России

Есть вопросы, которые женщина не может задать никому: ни мужу, ни любовнику, ни подруге — только врачу. А он очень часто не понимает, что же на самом деле пугает больную. “Мы вам сделаем пункцию...” Боже мой, я утонула в письмах: “А что такое пункция? меня будут пунктировать инструментом, который называется пунтир? Я три недели не спала, я боюсь этой пункции, наверное, это очень больно”. Я понимаю, вы улыбаетесь, но вы врачи, а обычная наша Анна Ивановна со средним образованием, 62 года... Откуда ей знать, что такое пункция?

Понимаете, в чём дело, она ещё и боится: а что если она умрёт во время операции, а сколько она проживёт... Она-то ждёт, что вы скажете, что всё будет хорошо, а врачи, как правило, этого пациентам не говорят. Отсюда огромные, совершенно невероятные психологические проблемы у больных.

В своей новой книжке я собрала все вопросы, которые задают женщины, начиная с самых глупых и смешных. Например, почему холодно в кабинете лучевой терапии — я лежу без одеяла на тонкой простыне, почему нельзя сделать тепло и дать мне одеяло? При входе в кабинет висит замечательный плакат: “Лучевая терапия — это лечение больного методом лучевой терапии”. Нет бы написать, что аппарат просто не работает при температуре более +28 °C, ну поместите это в плакат, женщине будет легче... И ведь этого никто не говорит, но, может быть, это скажете вы. Ведь единственно с врачом-гинекологом женщина может говорить доверительно.

Далее, вопрос реконструкции молочной железы после операции. У “девушек в возрасте”, конечно, проблем меньше, но если пациентке 30 лет, это имеет огромное значение. Ну скажите хоть кто-нибудь, что железу можно реконструировать и что в принципе это не так опасно и не так страшно.

Проблем у ваших пациенток — только копни, и не остановишься их пахать. Ведь женщинам без разницы, что нет маммолога или что никто не умеет работать на том новом аппарате, который притащили в поликлинику. От того, как вы отнесётесь к больной, зависит, будет она жива или не будет... В моей книжке, конечно, всё подано немножечко в розовом свете: “Всё будет хорошо, все обязательно выздоровеют, работайте вместе с врачом, не ходите к бабушкам, и всё будет хорошо”. Да, это неправда. Но я очень боялась кого-то убить морально и поэтому написала эту книгу таким образом. И огромное вам спасибо, что вы нами занимаетесь и что в вашем кабинете можно и поплакать, и получить совет. Спасибо вам огромное!»



Докт. мед. наук **Игорь Юрьевич Коган**,
проф. кафедры акушерства и гинекологии
СПбГМУ (Санкт-Петербург)

ванное действие специального экстракта *Vitex agnus-castus* оказывает выраженное терапевтическое действие при масталгии:

- дофаминергическое;
- антипростагландинное;
- дегидратирующее;
- обезболивающее (вероятно, за счёт блокады воздействия цитокинов);

• возможно, снижение пролиферативной активности железистого эпителия молочной железы.

Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований^{2,3}, «Мастодинон» при приёме в течение 3 мес эффективно купирует масталгию — у 70% пролеченных женщин.

Первичная профилактика почти невозможна. Современные техногенные и социальные тенденции налицо — индустриализация окружающей среды, индивидуальная стратегия реализации репродуктивной функции, рост частоты бесплодия и гормонально-ассоциированных заболеваний. И разумеется, на молочной железе эти факторы тоже сказываются, как небезосновательно подчеркнул проф. Игорь Юрьевич Коган (Санкт-Петербург).

Совершенно очевидно — избежать влияний техногенной среды мы сегодня не можем. Вполне объяснимы сложности и с первичной профилактикой рака молочных желёз, к факторам которой следует отнести благоприятную экологическую обстановку, здоровый образ жизни, рациональное питание, исключение вредных привычек и стрессов.

Триггерным фактором рака молочной железы, по мнению проф. В.Е. Балан, вы-

ступают также гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, поскольку при этих состояниях происходит дополнительный синтез эстрогенов в жировой ткани путём ароматизации андрогенов. Кроме того, возрастает уровень свободных фракций эстрогенов (особенно эстрона) и андрогенов в плазме крови, снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды. Инсулин обладает способностью усиливать эффекты эстрогенов и инсулиноподобного фактора роста I на клеточном уровне, а они, в свою очередь, выступая митогенными факторами для раковых клеток молочной железы, взаимно усиливают действие друг друга. И эту проблему решить тоже довольно непросто.

РАЦ предложение В ведении врача остаются средства **вторичной профилактики: в первую очередь скрининг** и грамотное выделение групп риска. А что касается перспектив, то, несомненно, разработками будущего можно назвать программы оценки индивидуального риска гормональной терапии и таргетную гормональную терапию.

Неоптимальный выбор КОК. Интересно, что метаболизм эстрогенов, входящих в состав средств пероральной контрацепции, предполагает образование веществ, вызывающих повреждение ДНК клеток, что, с одной стороны, приводит к апоптозу, а с другой — к пролиферации, и баланс между двумя этими явлениями достаточно хрупок. Негативным образом влияет на этот процесс и сочетание с воздействием эндокринных деструкторов (пестицидов, фосфорорганических соединений, фунгицидов, гербицидов, диоксинов, полимеров и пластификаторов, растворителей) и социальных факторов (табакокурение, стресс). Свою роль играют также индивидуальные, генетические особенности метаболизма стероидных гормонов.

РАЦ предложение Касательно гормонотерапии в гинекологии прослеживается чёткая тенденция: во всём мире фармакологи стараются исключить из формул лекарственных средств этинильную группу. Действительно, на этинилэстрадиоле контроль цикла лучше, однако возрастает и число побочных эффектов в тканях молочной железы. Напротив, препараты с натуральным эстрадиолом относительно более безопасны; то же

Фармакологический экскурс

Аналогов «Мастодинона», которые были бы произведены из российского растительного сырья и действовали бы системно, не существует, поскольку витекс священный в нашей стране не произрастает, а другой аналогичной субстанции, которая действовала бы на центральные механизмы патогенеза фиброзно-кистозной болезни — на нормализацию уровня пролактина, — науке открыть не удалось.

При этом известно, что именно приоритетная коррекция пролактина сокращает длительность фиброзно-кистозной болезни, и если при абсолютной гиперпролактинемии следует назначать каберголин, то при относительной как раз оправдано лекарственное растительное средство на основе *Vitex agnus-castus*. Оно оказывает благоприятное влияние на вегетативную нервную систему, снижая уровень пролактина, нормализует соотношение гонадотропных гормонов и повышает содержание прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Также *Vitex agnus-castus* регулирует цитокиновый баланс (продукцию лимфоцитами ключевых цитокинов и интерлейкинов).

[Касательно гормонотерапии в гинекологии прослеживается чёткая тенденция: во всём мире фармакологи стараются исключить из формул лекарственных средств этинильную группу.]

самое касается и прогестеронового компонента. Это важно учесть в долгосрочной перспективе: число женщин, принимающих гормональную контрацепцию, плавно растёт, и этот благотворный курс, очевидно, в ближайшие годы сохранится. Это, конечно, вовсе не означает, что препараты с этинилэстрадиолом назначать не следует, однако натуральному эстрадиолу вполне можно уделить больше внимания, учитывая состояние молочной железы.

Отказ от лактации после родов. Проф. В.Е. Балан в своём выступлении подняла ещё одну актуальную проблему маммологической профилактики. Понимая физиологию развития молочной железы, можно утверждать, что беременность и лактация служат **протективными факторами** в отношении рака этой локализации. Это неудивительно — наибольший пролиферативный потенциал, как и самая высокая чувствительность к эстрогенам и канцерогенам, характерен для низкодифференцированных дольково-протоковых морфофункциональных единиц («долек») молочной железы I и II типа, тогда как для лактации необходимы высокодифференцированные — уже III и IV типа. Для рожавших и кормивших женщин характерны преимущественно дольки III типа, высокодифференцированные — они выступают основой низкого риска рака молочной железы у женщин, лактировавших в молодом возрасте.

Гормонофобия — ещё одна важная проблема, которую осветила в своём докладе проф. В.Е. Балан. Страх женщин и неуверенность врачей в безопасности ЗГТ препятствуют своевременной коррекции постменопаузальных расстройств. Однако существуют неопровержимые доказательства снижения риска рака молочной железы, а также сокращения общей смертности за счёт протективного действия ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

К менопаузе около 40% женщин имеют «спящие» опухоли, и «повышение онкологического риска» связано не с канцерогенным эффектом, а с пролиферативным влиянием на них экзогенных гормонов. Средства для ЗГТ противопоказаны лишь женщинам, пережившим рак молочной железы. Для остальных польза ЗГТ несомненна, а сопряжённый с ней риск незначителен, особенно при индивидуальном подборе терапии и ежегодном маммографическом скрининге.



Наш журнал тоже стремится внести посильную лепту в решение назревших противоречий и приглашает всех читателей — и их коллег — на III Междисциплинарный форум «Медицина молочной железы», который состоится в Москве 23–24 мая этого года. Будет горячо, информативно и интересно*. Любопытно, что в рамках подготовки к форуму редакция журнала SP провела телефонный опрос 100 московских женских консультаций, и оказалось, что лишь в восьми из них имеется врач, специализирующийся по маммологическим заболеваниям, а остальные отправляют своих женщин на абстрактную «консультацию маммолога». **SP**

* Зарегистрироваться для участия в форуме можно на сайте <http://praesens.ru>.

Библиографию см. на с. 102–103.

Bionorica®

Растительный негормональный препарат

Мастодион®

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.

РЕКЛАМА

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А. Угроза спонтанного аборта: старые контраверсии — новые возможности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 25–31.

контраверсии споткнувшейся беременности

Угроза спонтанного аборта: старые контраверсии —
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ирина Михайловна Ордианц, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Олеся Сергеевна Побегинская, канд. мед. наук, сотрудник кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); Эллина Аркадьевна Алиева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Невынашивание беременности — ключевая тема множества контраверсий наших дней, и причины для этого вполне ясны: частота невынашивания в структуре репродуктивных потерь высока (исход двух из 10 беременностей), этиопатогенетические факторы чаще всего установить сложно, а лечение не только затруднительно, но и далеко не всегда эффективно¹. Не менее важный аспект — психологический накал этой клинической ситуации. Ведущие мировые эксперты рекомендуют выжидательную тактику при возникновении первой в жизни пациентки угрозы прерывания беременности, но вынести эмоциональное напряжение бездействия обычно не способны нервы ни женщины, ни самого врача.

Тем ценнее сведения о любых новых средствах, способных эффективно сохранять беременность хотя бы части пациенток. В настоящей статье, помимо обзора существующих и по сию пору неразрешённых контраверсий, представлены результаты апробации нового для российского рынка препарата микронизированного прогестерона.

Лечить угрозу невынашивания — занятие довольно сложное, поскольку в большинстве случаев в конкретной клинической ситуации при развившейся симптоматике точно установить этиопатогенетические факторы, препятствующие развитию беременности, не представляется возможным¹. Остаётся лишь **предполагать** (на основании опубликованных литера-

турных данных), что при спонтанном выкидыше основной его причиной скорее всего будут генетические дефекты эмбриона или нарушения имплантации, тогда как повторное невынашивание, как правило, бывает результатом хронического эндометрита либо (что в российских условиях гораздо более редкое явление) истинного дефицита прогестерона.

Недостаточность лютеиновой фазы: индийские результаты

В исследовании, проведённом в Индии², приняли участие две группы женщин с недостаточностью лютеиновой фазы: первая включала 55 пациенток с угрожающим абортom в сроке 8–16 нед, а вторая — 220 пациенток, проходивших лечение бесплодия в программах ВРТ. Целью исследования было оценить эффект микронизированного прогестерона при угрожающем аборте у женщин первой группы и для наступления беременности во второй.

Всем пациенткам I группы был предписан постельный режим, а также назначен микронизированный прогестерон в разных формах выпуска и различной продолжительностью, в зависимости от ответной клинической реакции пациентки: перорально — в дозе 200 мг дважды в день, интравагинально — до 100 мг в день, внутримышечно — по 50 мг дважды в день в течение 3–5 сут. Опрашиваемые врачи отметили, что пациентки более охотно использовали влагалищные суппозитории, однако при применении геля эффективность лечения была выше, так как он лучше всасывается со слизистой оболочки влагалища. Кроме того, 20% женщин получали фолиевую кислоту, 9% — препараты кальция и железа, 5,5% — инъекции человеческого хорионического гонадотропина и 9% — его аналоги. В итоге 87% женщин сохранили беременность, у остальных произошёл самопроизвольный выкидыш. Побочными эффектами терапии наиболее часто были: боль в мышцах (25,5%), повышенная утомляемость (24%), тошнота (16%) и спастическая боль в животе (15%).

Во II группе четверть женщин (26%) в прошлом перенесли аборты. Нарушения менструального цикла были выявлены у каждой пятой (21%), у каждой четвёртой (24%) — первичное бесплодие, у 11% — вторичное. Для стимуляции овуляции были использованы различные препараты. Микронизированный прогестерон *per os* назначали до получения положительного теста мочи на ХГЧ — в большинстве случаев 14 дней, а затем ещё 3–4 мес. Первичный курс внутримышечных инъекций составлял 17 дней, далее — 3 мес. Вагинальный гель применяли 15 дней, у одной пациентки курс был продлён до 30 дней. Помимо микронизированного прогестерона 66% пациенток также получали ацетилсалициловую кислоту, 43% — фолиевую кислоту, 43% — эстрадиол, 11% — тироксин (при гипотиреозе), 2% — бромкриптин (при гиперпролактинемии). Из методов ВРТ чаще всего применяли ЭКО (93%), на долю внутриматочной инсеминации пришлось 4%, на запланированную связь — 3%. У 43% женщин наступила клиническая беременность. В числе побочных эффектов терапии женщины отмечали тошноту (37%) и сонливость (32%). Возможно, причиной сонливости, связанной с использованием прогестерона, становилось его стимулирующее влияние на рецепторы ГАМК в центральной нервной системе.

Лечить или выжидать?

Практическая контраверсия — **лечить или не лечить?** — упирается в тот простой факт, что даже спорадическое самопроизвольное прерывание беременности может быть связано в том числе с недиагностированным хроническим эндометритом (и тогда лечить нужно), а генетические дефекты плода способны повторяться раз от раза, приводя к неоднократным выкидышам. Тем более что «закон больших чисел» малоприменим к одной конкретной женщине, когда клиницисту нужно решить здесь и сейчас, какой будет тактика ведения конкретной пациентки.

А тактика действительно должна быть разной. Не учитывая патогенетически разнородные виды самопроизвольного прерывания беременности, вести таких пациенток пытаются одинаково, хотя в целом при спонтанных эпизодах невынашивания более оправдана выжидательная тактика. Попытка сохранить беременность любой ценой при первой в жизни угрозе самопроизвольного прерывания не должна становиться самоцелью. При генетических аномалиях плода выкидыш — закономерный исход дефектной беременности, не способной к дальнейшей прогрессии. Безусловно, усилия по пролонгации подобной беременности совершенно бессмысленны и даже вредны, поскольку есть риск сохранить плод с генетическими аномалиями, что может стать в будущем трагедией для семьи.

Однако существует ли возможность определить, с чем мы имеем дело в конкретном случае — действительно ли с «генетическим сбросом»? На этот вопрос сегодня точного ответа нет. И хотя проф. Б. Люненфельд и советует ориентироваться на уровень ХГЧ (при патологически развивающейся беременности уровень ХГЧ не нарастает должным образом)^{3–5}, решать каждый раз приходится практически «вслепую». Вероятно, именно поэтому «на всякий случай» около 90% врачей всё равно почти всем назначают ряд средств из группы прогестероновой поддержки, действительно доказавших свою эффективность в строгих критериях доказательной медицины (причём как при привычном невынашивании, так и при спорadicеском — метаанализ 2012 года⁶).

Здравый смысл и соображения о мудрости природы из разряда «что должно быть выкинуто, будет выкинуто всё равно» несколько оправдывают тотальное, к сожалению, пренебрежение выжидательной тактикой при диагнозе «угроза невынашивания».

Реабилитировать всех!

Если разногласия при ответе на вопрос «лечить или не лечить?» вполне объяснима как с профессиональной, так и с человеческой точки зрения, то подобный плюрализм мнений в отношении реабилитации не поддаётся рациональному объяснению.

Проблемы недоиспользования врачебной стратегии, направленной на дальнейшее репродуктивное будущее, действительно существуют. После неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта **только 5%** женщин в России проходят программы реабилитационных мероприятий, хотя недостаточность плацентарного ложа, наблюдаемая у 64% па-

циенток с привычным невынашиванием, весьма неплохо поддается профилактике — однако её попросту не проводят⁷. Это противоречие, сложившееся в отечественном акушерстве, пожалуй, с полным правом можно отнести на счёт недостаточной информированности (или же неадекватности²) врачей.

Факт масштабного неназначения реабилитации выглядит особенно трагичным на фоне до сих пор непреодоленной статистики по **абортам**: по федеральным данным, к 30 годам 40% женщин в популяции уже имеют как минимум один искусственный аборт, и лишь половина беременностей заканчивается рождением ребёнка^{8,9}. По мнению проф. Б. Люненфельда, чрезвычайно распространённое у нас искусственное прерывание беременности служит мощным толчком к формированию рецептивной недостаточности эндометрия — и в России важность этих патологических процессов следует рассматривать едва ли не на популяционном уровне. Истинный дефицит прогестерона выступает основной причиной привычного невынашивания лишь у 12% женщин, тогда как у 70% корень всех бед следует искать в хроническом эндометрите¹⁰, как правило, напрямую связанном с перенесённым выскабливанием стенок полости матки во время хирургического аборта при отсутствии последующей реабилитации.

Эндометрий с недостаточным количеством рецепторов (морфологи иногда применяют нелицеприятный термин «лысый» эндометрий) даже при нормальном уровне прогестерона неспособен к адекватной имплантации. В итоге формируется дефектный синцитиотрофобласт, и плацента затем не может синтезировать прогестерон в достаточных количествах³. Реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление нормального строения слизистой оболочки матки, позволяют избежать подобного неблагоприятного сценария.

Важность реабилитации нельзя умалять и после прерывания **замершей беременности**. На XVIII Конгрессе FIGO (Куала-Лумпур, 2006) было предложено считать неразвивающуюся беременность сочетанной с хроническим эндометритом у 100% пациенток независимо от основной причины остано-



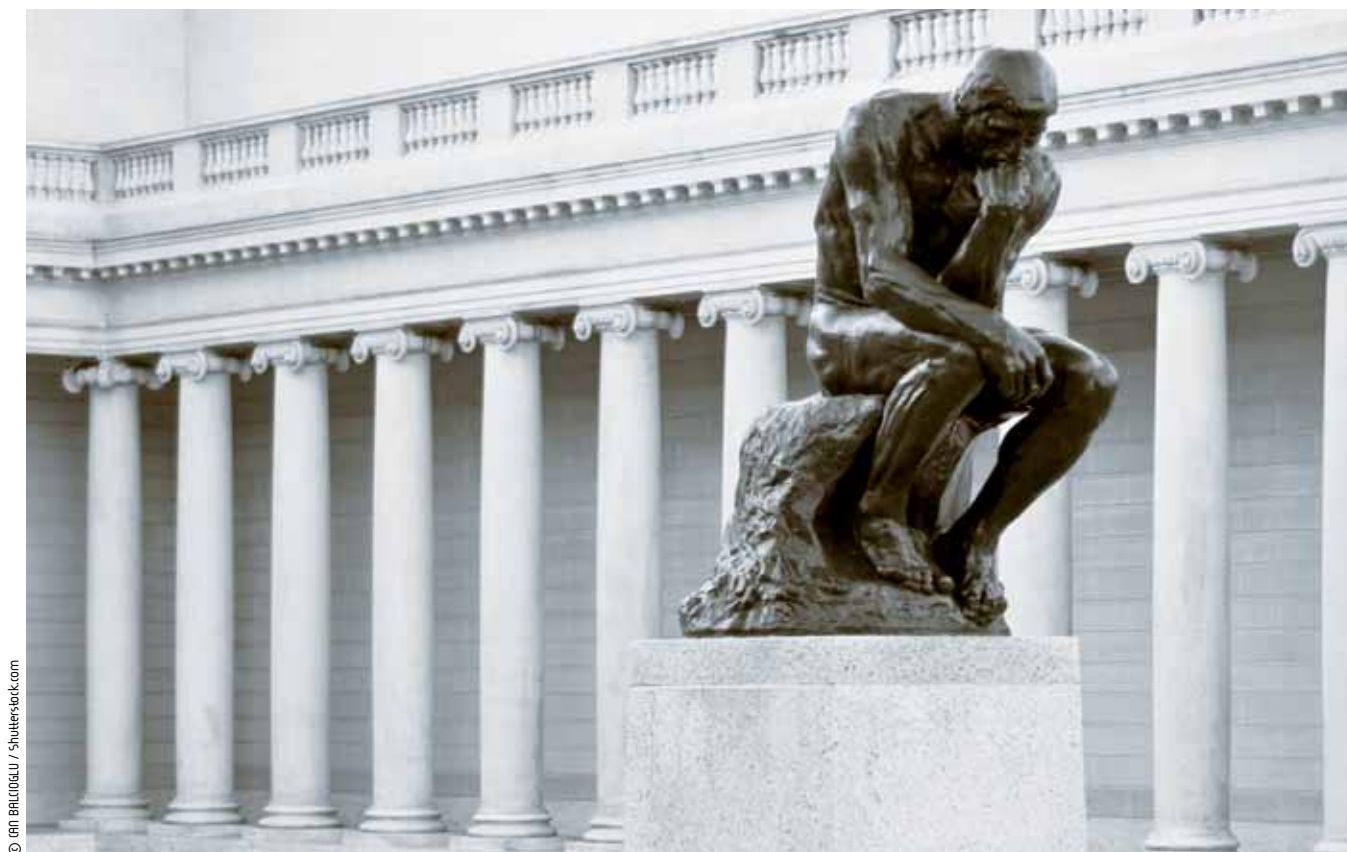
© iadredus / Shutterstock.com

[В России с её абортными традициями репродуктивные потери по большей части вызваны не столько нехваткой прогестерона, сколько изменениями эндометрия и его рецептивности.]

ки гестации. Дело в том, что погибшее плодное яйцо неминуемо подвергается естественным процессам распада, что самым негативным образом сказывается на состоянии эндометрия, в который оно имплантировано, — воспаление эндометрия здесь становится нормальной ответной реакцией, направленной на отторжение мёртвых тканей. И задача реабилитации — не дать воспалению перейти в вялотекущую хроническую форму или трансформироваться в аутоиммунный процесс. По результатам ряда патоморфологических исследований, париетальный и базальный децидуит (эндометрит) может детерминировать развитие аутоиммунных нарушений в виде антифосфолипидного синдрома¹¹ (результатом опять-таки становится невынашивание).

Тем важнее реабилитация после любого аборта — как спонтанного, так и индуцированного, поскольку без неё действительно велик риск стойкого хронического и/или аутоиммунного воспаления эндометрия и других нарушений его морфологии. В частности, крайне интересны результаты недавней научной работы, проведённой в Новосибирске (Маринкин И.О. и соавт.)^{*}: во многих случаях нарушений имплантации речь идёт даже не об эндометрите, в том числе аутоиммунном, а о дистрофии и атрофии эндометрия — **синдроме регенераторно-пластической недостаточности**.

^{*} SP: публикация, посвящённая этому исследованию, будет напечатана в одном из ближайших выпусков журнала.



Зачем назначать прогестерон, когда нет его дефицита

Как уже было сказано, в России с её абортными традициями репродуктивные потери по большей части вызваны не столько нехваткой прогестерона (он дефицитен лишь у 12% таких женщин), сколько изменениями эндометрия и его рецептивности с последующими иммунными реакциями, отторгающими плодное яйцо (генетически наполовину чужеродное)^{12–14}. Стоит ли тогда назначать прогестерон, раз своего прогестерона достаточно? Контраверсионно! В этом вопросе стоит разобраться подробнее.

Функции прогестерона многообразны, и одна из них — **масштабная иммуномодуляция**. Именно прогестерон побуждает Т-лимфоциты циркулирующей крови вырабатывать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). Последний чрезвычайно активно берётся регулировать ответ всех других клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов, НК-клеток, В-лимфоцитов) на чужеродный генетический материал. Все эти иммуноциты дифференцируются в нужном направлении и начинают синтезировать «сохраняющий» пакет цитокинов — их называют Th₂-цитокинами. В отсутствие ПИБФ те же клетки иммунной системы выбрасывают «прерывающий» цитокиновый пакет — Th₁-типа. Этим цитокинам свойственны прямой эмбриотоксический эффект, ограничение инвазии трофобласта, локальная активация протромбиназы и — как результат — нарушение

процессов гестации^{15,16}. Таким образом, основные события при выборе сценария «продолгирование или прерывание» развиваются именно на уровне иммунной системы, в отрыве от рецепторной состоятельности эндометрия (последняя важна в большей степени для процессов имплантации, хотя дефекты имплантации — несомненный субстрат для будущего неблагополучия).

Получается, что основной смысл назначения препаратов прогестерона — не восполнение его дефицита, а коррекция иммунных нарушений, поскольку доказано: экзогенный прогестерон оказывает заметное иммуномодулирующее действие¹⁷. Однако всё равно остаётся не ясно: раз своего прогестерона достаточно, зачем назначать экзогенный?

Попытки обосновать это небесспорное лечение предпринимают давно; дискуссии продолжаются как по поводу целесообразности назначения прогестерона вообще, так и относительно должного пути введения, но убедительных данных до сих пор нет. Ряд работ показывает, что^{18,19} непосредственно в эндометрии, даже при хроническом воспалении, вводимый **интравгинально** прогестерон взаимодействует с рецепторами напрямую, тогда как в системном кровотоке он превращается в два метаболита — α и β . α -Метаболит соединяется с ГАМК-рецепторами ЦНС, оказывая анксиолитическое и седативное действие, а также увеличивая концентрацию ПИБФ (что замедляет синтез провоспалительных цитокинов и простагландинов Th₁-пакета). β -Метаболиту свойственны токолитический эффект и блокирование экспрессии окситоциновых и простагландиновых рецепторов миометрия.

При интравагинальном введении микронизированного прогестерона его концентрация в силу любопытного механизма обратного осмоса* максимальна как раз в проблемной области — слоях тела матки, тогда как в системный кровоток прогестерон поступает в гораздо меньших количествах. Это позволяет ему проявлять свой наибольший эффект как раз на главном «поле битвы» и эффективно сохранять беременность^{20,1–20,4}. И в этом состоит смысл интравагинального введения **микронизированного прогестерона**. По результатам независимых исследований, проведённых в разные годы в Италии²¹ и США²⁰, местное применение препаратов прогестерона было сопряжено с 8-кратным повышением уровня этого вещества в эндометрии, чем при приёме внутрь и внутримышечных инъекциях. Механизм феномена пока недостаточно ясен, но, вероятно, гормон проникает в венозный кровоток влагалища, а затем по принципу обратного осмоса поступает в близко лежащие артерии матки. Не исключено, что в этом процессе задействована лимфатическая система.

Ещё одна лечебная возможность — назначать прогестаген с повышенным сродством к рецепторам: **дидрогестерон** в 1,5 раза активнее эндогенного прогестерона соединяется с рецепторами на лимфоцитах⁷. Именно поэтому, даже введённый системно, дидрогестерон способен «достучаться» до глухих рецепторов и обеспечить необходимый накал иммуномодуляции.

Совершенно по тем же причинам **беременным с высоким риском невынашивания** назначать препараты прогестерона действительно необходимо, поскольку это предупреждает нарушения инвазии трофобласта и активацию протромбиназы, а следовательно, может предотвратить тромбозы, инфаркты и отслойку трофобласта, что особенно важно в I триместре (веской доказательной базы пока нет).

В тех случаях, когда эндогенная недостаточность прогестерона доказана лабораторно, в том числе после любого эпизода потери беременности, её также следует восполнять препаратами прогестерона.

* Подробнее см. статью О.Д. Рудневой в журнале StatusPraesens (2013. №3 [14]. С. 83–88).

Выбор как контраверсия

В целом применение прогестагенов для сохранения беременности оправдано блокировкой интерлейкинового Т-лимфоцитарного каскада, вызывающего продуктивное воспаление и в итоге — выкидыш²². Даже при нормальной выработке эндогенного прогестерона (**смысл подобной назначений** будет заключаться в усилении необходимых влияний:

- за счёт достижения более высокой локальной концентрации (микронизированный прогестерон);
- за счёт большего сродства к прогестероновым рецепторам (дидрогестерон).

Что касается контраверсии выбора, то она должна быть решена **самим лечащим врачом**, но непременно с учётом требований, обозначенных в «Регистре лекарственных средств России» (РЛС): дидрогестерон при беременности назначают перорально, а микронизированный прогестерон — интравагинально.

[**Смысл назначения препаратов прогестерона — не восполнение его дефицита, а коррекция иммунных нарушений, поскольку доказано: экзогенный прогестерон оказывает заметное иммуномодулирующее действие.**]

Согласно данным недавнего Кокрейновского обзора (2013), объединившего 14 исследований (2158 женщин), доказательств пользы рутинного применения прогестагенов для **предотвращения** самопроизвольных аборт в I триместре нет²³.

Тем не менее отмечено их благотворное влияние в рамках предотвращения выкидышей при развитии угрозы **у беременных с отягощённым по невынашиванию анамнезом** — частота доношенных беременностей статистически значимо возрастает (ОР 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72)²³, достоверных побочных эффектов отмечено не было.

Другой метаанализ, 2011 года (четыре исследования, 421 пациентка), указывает, что использование прогестагенов при **спорадической** угрозе самопро-

извольного аборта вне связи с привычным невынашиванием также действенно (на 47%; ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,79) предотвращает развитие событий по нежелательному сценарию²⁴.

Частый гребень факторов риска

В рамках программы апробации недавно появившегося на российском рынке лекарственного средства на основе микронизированного прогестерона («Праджисан») авторы настоящей статьи наблюдали пациенток, находившихся на амбулаторном лечении по поводу угрожающего невынашивания в I триместре, — 43 женщины составили основную группу. В группу сравнения вошли 56 беременных с клинической картиной угрозы прерывания, по различным причинам отказавшихся от госпитализации и лечения; третья группа — группа сравнения — состояла из 30 пациенток с физиологическим течением беременности.

Женщинам, вошедшим в исследование, было по 18–45 лет (в среднем 29±3 года), беременность одноплодная. Критериями исключения считали декомпенсированные эндокринные заболевания, миому матки больших размеров, аномалии половых органов, беременность в результате ЭКО и мужской фактор риска невынашивания. У 54% пациенток с угрозой прерывания беременности отмечены кровянистые выделения различной интенсивности из полового тракта, у 86% — боль внизу живота и в области поясницы (см. инфографику).

Социальный статус пациенток отразил характерную структуру современного мегаполиса: большинство (17) были учащими и служащими (13). В зарегистрированном браке состояла только

треть женщин. Большая часть пациенток с угрожающим невынашиванием имели относительно низкий материальный достаток (63%) и плохие жилищно-бытовые условия (коммунальная квартира, съёмное жилье, общежитие; 61%). Женщины с угрожающим невынашиванием чаще курили в прекоцепционный период, причём только половина из них отказалась от этой вредной привычки,

В структуре гинекологических заболеваний участников исследования отмечены болезни шейки матки (17), ВЗОМТ (9), дисфункция яичников (5), сексуально-трансмиссивные заболевания и доброкачественные опухоли яичников (7). Треть обследованных женщин основной и контрольной групп перенесли внутриматочное вмешательство (выскабливание полости матки, инструментальное

каждая пятая пациентка указывала на наличие раннего самопроизвольного выкидыша в анамнезе. Преждевременные роды в сроке 34–37 нед ранее происходили у каждой седьмой женщины. Всё вышеперечисленное — богатый набор факторов риска невынашивания на ранних сроках последующих беременностей.

Что же касается подхода этого контингента пациенток к своему репродуктивному здоровью, то и здесь тоже не всё было гладко. О современных и безопасных методах контрацепции опрошенные женщины почти ничего не знали. Многие из них, несмотря на нерегулярный менструальный цикл, использовали календарный способ или же вовсе не предохранялись, при том что лишь 7 женщин с угрозой прерывания осознанно планировали беременность и проходили прегравидарную подготовку (диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы, приём токоферолов, препаратов прогестерона). Получается, **для остальных 36 беременных была неожиданной.**

До 12 нед гестации на учёт встали менее половины женщин с угрожающим невынашиванием (19). Каждая вторая пациентка обращалась к врачу лишь при появлении признаков угрозы прерывания беременности — кровянистых выделений из половых путей, болей внизу живота. В I триместре токсикоз и запоры отмечены у каждой второй, а анемия — у каждой третьей пациентки с угрозой прерывания.

Суммируя данные анамнеза, можно нарисовать довольно яркий портрет пациентки с угрозой самопроизвольного прерывания беременности. Это чаще женщины низкого материального достатка, курящие (в том числе первые 8–10 нед гестации), имеющие разнообразные гинекологические заболевания и, что самое важное, перенёвшие искусственные аборты (29) и не проходившие прегравидарную подготовку (36).

Фактически этот перечень можно рассматривать как основу для программы действий по эффективной профилактике невынашивания как первой, так и последующих беременностей, уже не раз подробно описанной на страницах SP. Представленная картина — очередное яркое доказательство критической нехватки достоверной информации, доступной современной женщине.

[Портрет пациентки с угрозой выкидыша: низкий материальный достаток, курение, гинекологические заболевания, искусственные аборты в анамнезе (29), отсутствие прегравидарной подготовки (36).]

и то лишь тогда, когда был установлен факт беременности (8–10 нед и более).

При изучении соматического статуса пациенток с угрозой выкидыша в анамнезе выявлена высокая частота заболеваний щитовидной железы (6), пищеварительного тракта (14), сердечно-сосудистой (7) и мочевыделительной систем (12).

удаление плодного яйца), **более половины пациенток с угрожающим невынашиванием (29) ранее прерывали нежеланную беременность**, причём у каждой десятой женщины после артифициального аборта были осложнения (кровотечение на фоне остатков частей плодного яйца, воспаления придатков матки, эндокринные нарушения, бесплодие и др.). Кроме этого



Диагностические улики

Микроскопическое исследование влагалищного содержимого показало достоверное превалирование пациенток с III и IV степенями чистоты, что клинически соответствовало бактериальному вагинозу или вагиниту. Всем женщинам проведены **ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний и бактериологическое исследование выделений**. Как оказалось, преимущественно виновником дисбиоза выступала уреаплазменная инфекция, несколько реже встречались *M. hominis*, *S. trachomatis*; ВПЧ обнаружен более чем у половины женщин. У каждой пятой пациентки отмечен грибковый вагинит, вызванный *Candida albicans*. Такие представители неспецифической микрофлоры, как виды *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*, в титрах более допустимого обнаружены во влагалищном содержимом у 5 женщин. По всей видимости, у большинства женщин с угрожающим невынашиванием уже на момент наступления беременности имелось некорректированное **нарушение влагалищного микробиоценоза**, вплоть до воспаления.

Содержание прогестерона в сыворотке крови при угрозе прерывания было снижено у 16% пациенток. По сравнению с физиологическим течением беременности концентрация прогестерона у них была в среднем в 1,4 раза ниже ($93,3 \pm 1,3$ vs $128,2 \pm 2,6$ нг/мл; $p < 0,05$), что говорит об эпизодах прогестероновой недостаточности.

По данным **УЗИ**, включавшего фето- и плацентометрию, у 34 женщин отмечены признаки ретрохориальной гематомы.

Результаты обследования каждой женщины были внесены в специально разработанную стандартизированную карту, содержащую 145 пунктов насчёт анамнеза жизни, состояния здоровья, данных обследования и течения беременности.

Работает

По показаниям пациенткам была проведена санация влагалища с последующим восстановлением биоценоза, параллельно с этим для лечения угрозы прерывания беременности женщинам основной группы был назначен микронизированный прогестерон «Праджисан» — по 200–400 мг интравагинально ежедневно в два приёма (утром и вечером) до 16-й недели гестации. Отказавшиеся от лечения сами или по совету врача получали альтернативную терапию, в том числе дротаверин перорально и суппозитории с папаверином ректально.

В качестве критериев эффективности лечения анализировали переносимость, безопасность (отрицательные явления, их связь с использованием препарата), оценку самой женщиной, особенности течения беременности*.

Результативность терапии микронизированным прогестероном оказалась довольно высокой при хорошей переносимости «Праджисана» всеми беременными: сократилось число пациенток с мажущими выделениями (до начала терапии — у половины, после лечения — у каждой двадцатой). Если до лечения на боль внизу живота и в области поясницы жаловались

37 женщин с угрозой прерывания, то по окончании курса терапии — только три. Ретрохориальную гематому после лечения обнаружили только у четырёх беременных; копчик-теменной размер эмбрионов соответствовал сроку гестации. Кроме того, у женщин с прогестероновой недостаточностью уровень этого ключевого гормона «подрост» до $141 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

На момент завершения исследования гестация пролонгирована у 98% женщин с угрожающим самопроизвольным абортom — лишь у одной пациентки беременность прервалась повторно. Вероятно, причиной неудачи у этой конкретной

[По кокрейновским данным 2011 года, препараты прогестерона снижают число выкидышей на 47% даже при спонтанном невынашивании.]

женщины стало сочетание многочисленных потерь беременности в анамнезе, хронического эндометрита; не исключено наличие других факторов риска (генетических).

Нельзя сказать о похожих цифрах в группе сравнения: прерывание беременности произошло у двух из 56 женщин (3,5%), то есть показатель превысил таковой в основной группе.

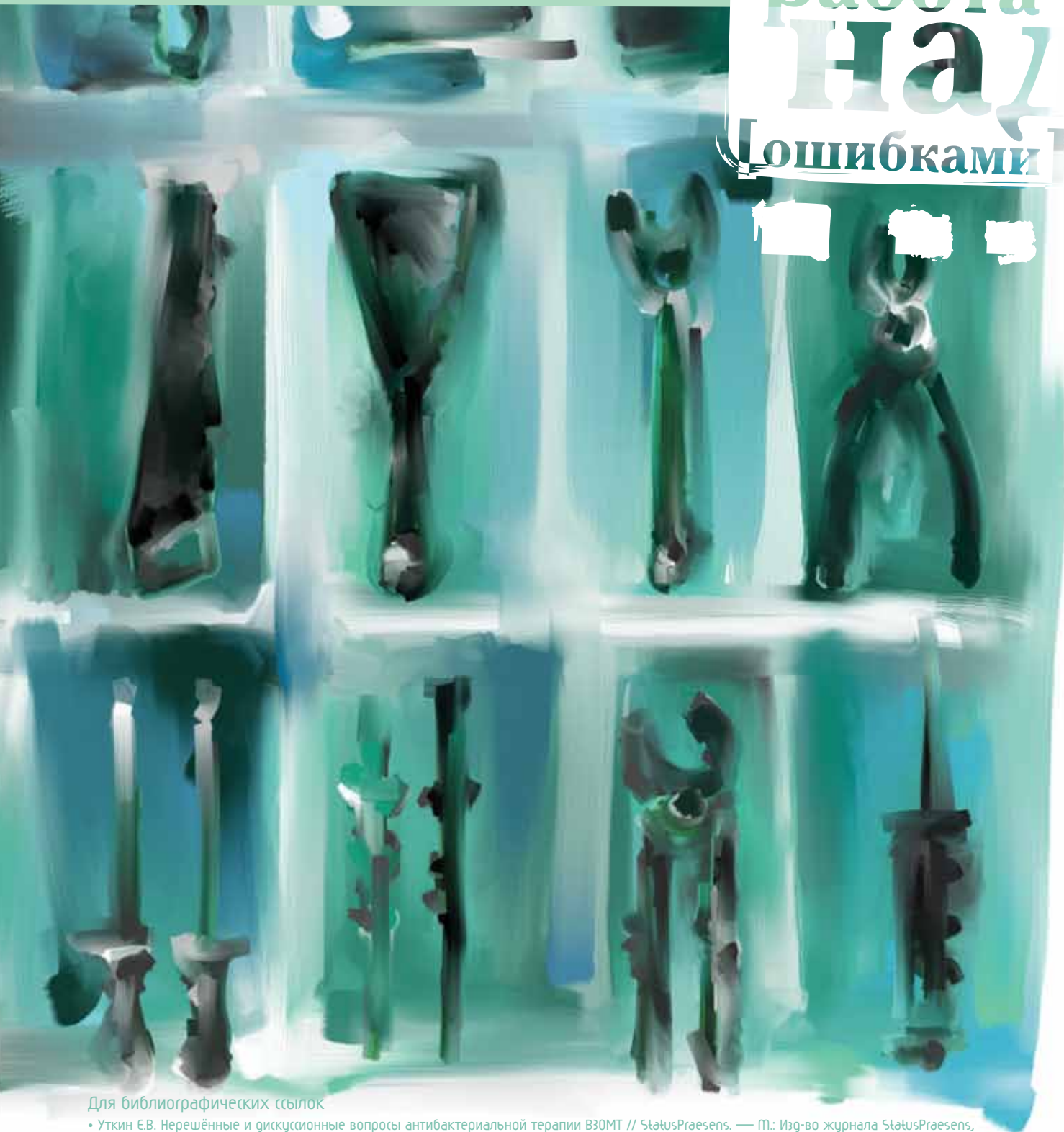


И в заключение ещё об одной контраргументации. Каждому сотруднику гинекологического стационара доподлинно известно, что пациентками, лежащими «на сохранении», заполнена как минимум половина профильного отделения. Именно здесь кроется ещё одна проблема, которая выходит за рамки настоящей статьи, — о гипердиагностике этого состояния SP ещё обязательно будет писать. Но если диагноз всё же достоверен, есть ли смысл именно стационарного лечения такой женщины? Если её действительно пора лечить, то физиопроцедуры и электросон будут оказывать скорее психотерапевтическое воздействие, а вот эффективные препараты прогестерона вполне могут быть применены и амбулаторно. Независимо от госпитализации они, согласно кокрейновским данным 2011 года^{3,24}, сокращают частоту выкидышей на 47% даже при условии спонтанного, а не привычного невынашивания.

И тем не менее наши пациентки по-прежнему лежат в стационаре, а врачи, живо представляя себе отторжение плодного яйца, стремятся назначить как можно более разнообразное лечение. В целом же гораздо результативнее было бы отправить большинство этих беременных домой, в амбулаторные условия (или хотя бы в условия дневного стационара), а освободившиеся койки занять теми пациентками, которым это действительно необходимо. Например, поступающими для коррекции пролапсов гениталий. Но это уже тема другой публикации. **SP**

* Полученные данные подвергнуты математическому анализу методами непараметрической статистики. Различия вариационных рядов оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверным считали различие при ДИ 95%, $p < 0,05$.

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Уткин Е.В. Нерешённые и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 33–39.

две большие разницы

Нерешённые и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ



Автор: Евгений Валентинович Уткин, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Тема лечения ВЗОМТ всегда вызывает у практикующих специалистов большой интерес. И дело даже не в высокой частоте тазовых воспалений (обусловленной во многом, конечно, гипердиагностикой, но всё равно высокой). Интерес этот вызван скорее неуверенностью — как в собственных знаниях, так и в принятых схемах лечения. Очень уж разнообразен микробиологический пейзаж ВЗОМТ, а многоголосица схем, рекомендованных и принятых в разных ЛПУ, обычно окончательно запутывает врача — и он обращается к наработкам своих «более опытных старших коллег».

Наверное, именно поэтому недавно проведённый кемеровскими специалистами анализ врачебных назначений при ВЗОМТ оставляет лёгкое чувство абсурдности происходящего. В XXI веке почти 36% врачей крупного российского города на полном серьёзе назначают для лечения острых и обострения хронических воспалений тазовых органов... гентамицин!

По данным авторитетных российских экспертов (НИИ антимикробной химиотерапии), частота нерационального антибактериального лечения ВЗОМТ варьирует от 20 до 77%¹. Итогом неправильно или не вовремя начатой терапии становится высокая частота рецидивирующего или осложнённого течения воспаления. Закономерным результатом становятся отдалённые последствия в виде хронических тазовых болей, спаечной болезни, трубно-перитонеального бесплодия, эктопической беременности.

Существуют ли объективные причины для того, чтобы сотни тысяч женщин по всей стране сегодня получали неадекватное лечение? Можем ли мы

повлиять на ситуацию? В принципе — да. Однако сначала стоит разобраться в причинах подробнее.

Шесть причин неудач

Итак, в основе неудачного лечения антибиотиками наиболее часто лежат следующие факторы.

1. Терапию начали с запозданием. Изменения, возникающие при остром ВЗОМТ, как правило, обратимы и при своевременной и правильной терапии полностью исчезают. Однако, по данным литературы, в целом при острых ВЗОМТ выздоровление наступает лишь у 67–70%, а частота перехода

[Хроническое воспаление органов малого таза в основном бывает ассоциировано с нормальной условно-патогенной микробиотой, подобной микрофлоре пищеварительного тракта.]



© Andre Goncalves / Shutterstock.com

Микродиверсанты: свои в роли чужих

Согласно данным различных литературных источников, в большинстве случаев непосредственной причиной острых ВЗОМТ становятся инфекции, передаваемые половым путём (ИППП). При этом в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспаление, изменяет работу локальных иммунных механизмов, подготавливая почву для дальнейшего инфицирования условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее часто «зачинщиками» выступают **гонококки и хламидии**, однако даже при лапароскопии и получении материала непосредственно из очага воспаления выявить эти специфические патогены бывает трудно². По мнению С.Л. Haggerty, до 70% ВЗОМТ остаются этиологически нерасшифрованными³.

При хронической инфекции этиологически значимы преимущественно условно-патогенные, а не специфические бактерии. В частности, по данным проф. С.Д. Воропаевой, **ни гонококки, ни хламидии не были выделены** ни у одной больной с хроническими ВЗОМТ. Даже ПЦР не смогла выявить эти облигатные патогены. Хроническое воспаление внутренних половых органов в основном бывает ассоциировано с **нормальной условно-патогенной микробиотой**, подобной микрофлоре пищеварительного тракта. Чаще всего это кишечная палочка, а также клебсиеллы, протей, синегнойная палочка, а из числа грамположительных бактерий — энтерококки⁴.

острых форм в хронические не имеет существенной тенденции к снижению⁵. Одна из причин — запаздывание с началом лечения. Если терапия назначена в первые 48 ч заболевания, то риск бесплодия в дальнейшем составляет 8,3%. Назначение антибиотиков на 3-и сутки от начала заболевания увеличивает риск нарушений фертильности уже почти до 20% с последующим прогрессивным ростом⁶. Таким образом, первый эпизод инфекции должен быть предметом **активной и максимально ранней** терапии адекватными антибиотиками^{1,7}. По отношению к острым ВЗОМТ врач обязан проявлять агрессивность.

2. Меняются спектр возбудителей и их устойчивость к антибиотикам. В наши дни характер патогенной микрофлоры, вызывающей давно известные заболевания, дрейфует: сегодня уже одни и те же нозологические состояния могут быть вызваны смешанной аэробной, анаэробной и атипичной инфекцией. Кроме того, в ответ на постоянное увеличение спектра существующих и вновь создаваемых антибактериальных препаратов микромир всё увереннее вырабатывает к ним резистентность. Дополнительно осложняет ситуацию географическая неравномерность устойчивости возбудителей к тем или иным лекарственным средствам. И если повлиять на эту причину достаточно тяжело, то обойти сложность вполне возможно — антибиотики следует назначать **на основании клинических рекомендаций и протоколов**, утверждённых крупными медицинскими ассоциациями. Разработчики указанных протоколов обычно принимают во внимание данные о растущей антибиотикорезистентности.

3. Эффективность оригинальных препаратов и дженериков неравнозначна. В нашей стране для регистрации генерической копии оригинального препарата достаточно провести исследование по биоэквивалентности на здоровых добровольцах (обычно их не больше 10), доказав, что параметры достижения пиковой концентрации в крови и период полувыведения сопоставимы с эталоном. Однако во всём цивилизованном мире принят другой подход — больше ориентируются на **клиническую** эквивалентность, а вот как раз она не вполне одинакова для большинства дженериков. Например, в силу различий по содержа-

нию примесей и устойчивости к кислотности среды клиническая эффективность разных дженериков азитромицина может составлять не более 55%⁸. Именно поэтому нужно либо рекомендовать оригинальные препараты, либо выбирать качественные дженерики. Об этом же стоит напоминать администраторам больниц, закупающей антибиотиков, — экономия на дешёвом дженерике может быть полностью нивелирована штрафами со стороны ОМС или даже судебными разбирательствами по поводу некачественного лечения.

4. Назначенные антибиотики не перекрывают весь спектр возбудителей. В современной смешанной микробной популяции при ВЗОМТ почти всегда участвуют облигатные анаэробы, грамположительные и грамотрицательные аэробы. Очень часто воспаление инициируют хламидии или гонококки, которые всегда идут рука об руку с условно-патогенной микрофлорой (суперинфекция). Парадокс в том, что, даже применяя препарат, к которому чувствителен «главный виновник» воспаления, не всегда можно добиться успеха, поскольку его патогенные свойства поддерживает ещё целая «компания микроприхвостней». И если в процессе терапии даже удаётся элиминировать возбудителей, чувствительных к применяемому препарату, то сам патологический процесс продолжается за счёт устойчивых форм и условно-патогенной микрофлоры. Бессистемная и бездоказательная терапия попросту не способна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных инфектов, включающего не только хламидии, гонококки и трихомонады, но и грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы и стрептококки.

Противостоять этому можно довольно легко: опять же нужно ориентироваться на авторитетные клинические рекомендации и протоколы. Другой путь гораздо более затратен, но и результативен: бактериологическое исследование чувствительности всей ассоциации. Эту возможность нежелательно упускать при оперативном лечении гнойных процессов малого таза — клиницисты и репродуктивные микробиологи иногда сообщают о довольно нетипичных патогенах при подобных исследованиях (например, об этиологической роли *Mycoplasma hominis*, нормального обитателя половых путей).

5. Врачи не используют стандарты и рекомендации по антимикробной терапии. И в этом, пожалуй, лежит корень всех бед. В помощь практикующим гинекологам всего мира создано множество стандартов, руководств и рекомендаций по рациональной антибактериальной терапии (что, кстати, порождает проблему информационной чрезмерности)⁷. Однако при этом комбинации антибиотиков, рекомендуемые отечественными или зарубежными руководствами, в реальной клинической практике врачи нашей страны применяют лишь в единичных случаях — менее 1%⁹. Несколько успокаивает, что не только у нас, но и в других странах отмечают невысокую частоту следования национальным стандартам. В частности, в США не более 35% врачей используют рекомендации CDC при терапии ВЗОМТ¹⁰. Во многом именно поэтому ВЗОМТ по-прежнему доминируют в структуре гинекологической заболеваемости^{11,12}. Актуальный клинический протокол по рациональной антибиотикотерапии ВЗОМТ, утверждённый Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (МАРС), будет выложен на сайте www.praesens.ru в ближайшее время.

6. Стандарты предполагают одинаковую тактику лечения острого и хронического ВЗОМТ. Большинство существующих современных руководств и рекомендаций по антибактериальной терапии ВЗОМТ предлагают комбинации антибиотиков для двух ситуаций — для амбулаторного и для стационарного лечения^{13,14}. Тем не менее в клинической практике принято также различать острое течение ВЗОМТ и обострение хронического процесса. Закономерно возникает вопрос: одинакова ли этиология этих вариантов клинического течения ВЗОМТ и целесообразно ли использовать для их терапии одни и те же комбинации антибиотиков?

Ответом именно на этот вопрос задались авторы настоящей статьи, решив проанализировать структуру и чувствительность возбудителей ВЗОМТ к антибактериальным препаратам при разных клинических формах заболевания.

Острое и хроническое: этиологический шифр

В исследование было включено 116 пациенток с ВЗОМТ, из которых у 45 был диагностирован острый воспалительный процесс придатков матки, а у 65 выявлено обострение хронического воспаления.

В рамках исследования все женщины проходили по этому поводу лечение в медицинских учреждениях Кемерово с 2011 по 2013 год. В ходе научной работы было выполнено бактериоскопическое и бактериологическое обследование, определяли качественный и количественный (КОЕ/мл) состав микрофлоры влагалища и цервикального канала. При идентификации микрофлоры для анаэробов использовали тест-систему ANAEROtest-23. Специфическую этиологию исключали на основании ПЦР и бактериологического исследования*.

[Во всём мире врачи недостаточно используют клинические рекомендации по ВЗОМТ: даже в США им следуют не более 35% врачей.]

Группу сравнения составили 356 пациенток с воспалительными заболеваниями придатков матки (170 женщин с острым ВЗОМТ, 180 — с обострением хронического), которые находились на лечении в гинекологических стационарах Кемерово с 2010 по 2012 год и получали различные комбинации антибактериальных препаратов, стандартные для конкретных ЛПУ. И вот какие получились результаты.

Микробиологическое исследование при острых ВЗОМТ в целом показало довольно любопытную картину. Частота выявления хламидийной инфекции составила всего лишь 18%,

* Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows, серия 6.0; статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

гонококковой — 4,5%. Гораздо более частыми фигурантами микробных ассоциаций при ВЗОМТ оказались совершенно другие бактерии:

- *Enterococcus faecalis* (гемолитические) — 42%;
- виды *Bacteroides* — 33%;
- *Candida albicans* — 24,5%;
- коагулазаотрицательные стафилококки (*S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) — 18%;
- виды *Enterobacteriaceae* (в том числе *E. coli*) — 11%;
- коагулазаположительные стафилококки (*S. aureus*) — 4,5%.

Кроме этого в составе аэробно-анаэробных ассоциаций были отмечены: *S. hominis* (гемолитический), *S. xylois* (гемолитический), *S. agalactiae* (гемолитический) и *Corynebacterium*. При остром процессе статистически значимо чаще, чем при обострении хронических ВЗОМТ, обнаруживали *P. aeruginosa* ($p=0,0001$). Только лишь при острых процессах были выявлены такие микроорганизмы, как *Proteus rettgeri* и виды *Mobiluncus*.

Как видно, лишь два микроорганизма (за исключением гонококков и хламидий) — действительно «злостные» патогены: золотистый стафилококк и синегнойная палочка. Все остальные (которых, кстати, большинство) —

доли больных с обострением хронического процесса были выявлены *Klebsiella pneumoniae* (у 12% пациенток) и актиномицеты (почти 4%), полностью отсутствующие в спектре микробных ассоциаций при остром ВЗОМТ.

Таким образом, изучение типичной микрофлоры позволило подтвердить тезис о том, что острые ВЗОМТ и обострения хронических действительно различаются по спектру микробных ассоциаций. Это дало полное основание для раздельной отработки схем антимикробной терапии.

Лечили правильно и не очень

На основании изучения чувствительности **всей** микробной ассоциации к антибиотикам удалось найти «универсальное оружие» для каждой группы — острых ВЗОМТ и обострений хронических. Выделенные штаммы микроорганизмов у 95–100% пациенток оказались чувствительны к ингибиторзащищённым пенициллинам (амоксциллин/клавулановая кислота), цефалоспорином III поколения и фторхинолонам. Штаммы стафилококков были чувствительны к этим препаратам абсолютно у всех жен-

препарата ингибитора микробных β -лактамаз позволяет успешно бороться и с резистентными микроорганизмами.

- На втором этапе применяли препарат группы макролидов джозамицин.

Выбор последнего препарата был продиктован рядом обстоятельств. Оригинальный препарат джозамицина («Вильпрафен»; генерические копии в России не зарегистрированы) хорошо проникает внутрь клеток и высокоактивен в отношении внутриклеточных паразитов и других этиологически важных для ВЗОМТ патогенов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*¹⁵. В отличие от других макролидов, джозамицин содержит 16-членное лактонное кольцо, из-за которого не способен индуцировать развитие устойчивых штаммов¹⁶. Это подтверждено исследованиями: за последние годы не было отмечено роста устойчивости возбудителей к джозамицину, поэтому именно его целесообразно применять в качестве препарата первого ряда при микоплазменных и хламидийных инфекциях^{16,17}.

Для лечения **обострений хронических ВЗОМТ** применяли комбинацию фторхинолонов (офлоксацин или левофлоксацин) с орнидазолом. Левофлоксацин и офлоксацин входят в международные рекомендации по терапии ВЗОМТ, поскольку отличаются от классических фторхинолонов (ципрофлоксацин) улучшенной фармакокинетикой и более широким спектром активности¹³. Помимо этого они обладают иммуностимулирующим эффектом, индуцируя синтез ИЛ-2 и блокируя выработку провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 и ФНО- α , что особенно важно при хронических воспалениях¹⁸. При этом фторхинолоны — единственная группа антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных микроорганизмов и способных **воздействовать на бактерии в биоплёнках**. Для сочетания с данной группой препаратов был выбран именно орнидазол, поскольку, согласно результатам ряда клинических исследований¹⁹, он более активен в отношении анаэробной микрофлоры, чем метронидазол, в отношении которого первичная устойчивость возбудителей в настоящее время может достигать 40%.

[Даже при острых ВЗОМТ хламидии и гонококки выявляли нечасто: у 18 и 4,5% пациенток. При обострении хронического ВЗОМТ хламидии нашли только у 4,6% женщин, а гонококков не было вовсе.]

вполне безобидные обитатели половых путей женщины, транслоцированные в те области, где обычно говорят о стерильности.

Обострение хронических ВЗОМТ характеризовалось **иным** микробным пейзажем. Хламидии были выявлены лишь у 4,6% женщин, а гонококки вообще не были обнаружены ни у одной пациентки. Зато гораздо чаще находили энтеробактерии — у четверти женщин (в 72,3% проб энтеробактериальная микрофлора была представлена обычной *E. coli*). С большей частотой находили и стрептококки. Важно, что у значимой

доли (100%). При этом более 50% выделенных штаммов микроорганизмов проявили резистентность к ампициллину, тетрациклину и доксициклину.

С учётом чувствительности микроорганизмов для лечения **острых ВЗОМТ** было решено последовательно использовать две основные группы современных антибиотиков.

- На первом этапе было решено использовать амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, активные в отношении большинства возбудителей ВЗОМТ (включая анаэробов). Наличие в составе

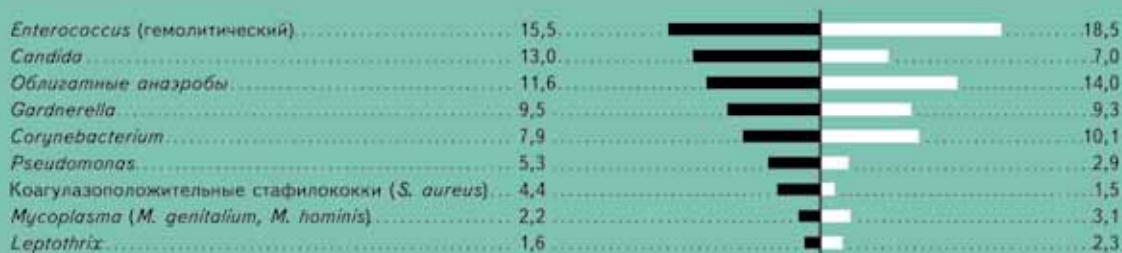
ОСТРЫЕ И ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВЗОМТ



РАЗНАЯ ЭТИОЛОГИЯ



Энтеробактерии *Escherichia coli* чаще других микроорганизмов обнаруживают при обострении хронических ВЗОМТ, и лишь при этой форме воспалительного процесса выявляют *Klebsiella pneumoniae* и актиномицеты. А вот *Proteus rettgeri* и бактерии рода *Mobiluncus* выделяют исключительно при остром течении болезни



РАЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



Указанные комбинации антибиотиков были успешно апробированы ранее при лечении 70 пациенток с острыми ВЗОМТ и 80 — с обострением хронического воспаления²⁰.

А вот в **группе сравнения** спектр рутинных врачебных назначений самым наглядным образом отражал всеобщую «не-разбериху». Как правило, назначали метронидазол: 86% — при острых, 95% — при обострениях хронических процессов. Хотя в последние годы накапливаются данные о растущей к нему резистентности, пока он ещё входит, например, в Европейские рекомендации лечения ВЗОМТ, так что это на-

[В группе острых ВЗОМТ назначение защищённого пенициллина и джозамицина обеспечило выздоровление 90% женщин и отсутствие рецидивов в течение года.]

значение можно признать оправданным. Что же касается ципрофлоксацина (а его назначают 61 и 67% женщин соответственно), то, несмотря на его популярность в 1990-х годах, сегодня его уже нельзя считать оптимальным средством: он не обеспечивает полной эрадикации при ВЗОМТ, а гонококки выработали к нему резистентность уже в популяционном масштабе. Цефтриаксон назначали 55 и 41% женщин в каждой группе, и это назначение в принципе соответствует современным представлениям. Однако использование гентамицина (31 и 36%) сегодня нельзя признать рациональным и адекватным, — во-первых, у него далеко не оптимальный профиль безопасности (его не следует назначать на срок дольше 5–7 дней при рекомендованной длительности лечения ВЗОМТ 14 дней), а во-вторых, за десятилетия его применения хламидии и гонококки утратили к нему чувствительность. Цефазолин (примерно 13% рутинных врачебных назначений) в настоящее время не входит ни в одни клинические рекомендации по терапии ВЗОМТ.

Чаще других были использованы следующие комбинации, обилие и бессистемность которых наводит на мысль о случайности выбора:

- ципрофлоксацин + метронидазол (5–8%);
- метронидазол + цефтриаксон и метронидазол + цефазолин (3,4–5,7%);
- гентамицин + цефазолин и метронидазол + амикацин (4,6%);
- метронидазол + ципрофлоксацин + кларитромицин (2,3%);
- метронидазол + гентамицин + цефазолин (6,8%);
- ципрофлоксацин + клиндамицин (1,7%).

Что на выходе?

После проведённого лечения указанными препаратами в **контрольной группе** полное выздоровление было констатировано лишь у 57% (201) пациенток, а у 43% (149) отмечено улучшение. У женщин данной группы были прослежены также

отдалённые результаты на протяжении года. Так, у 18% (63) в течение этого времени были зарегистрированы **повторные эпизоды заболевания**. Кроме того, 38% (132) пациенток не считали себя здоровыми и отмечали дискомфортные явления после проведённой терапии, что заставляло их неоднократно обращаться за медицинской помощью. В принципе такие результаты были запрограммированы не вполне рациональным выбором антибактериальных препаратов.

В **основной группе** у всех 150 пациенток наступило клиническое выздоровление. Средняя длительность пребывания в стационаре составила около 10 сут. После двухэтапной антибактериальной терапии **острых ВЗОМТ** (амоксциллин/клавулановая кислота + джозамицин) полное выздоровление наступило у 90% (63) женщин, что оказалось статистически значимо выше ($p=0,0001$), чем в группе сравнения, а существенное улучшение наблюдали у остальных 10% (семь пациенток). В течение года после проведённой терапии в данной группе не было **ни одного случая рецидива воспаления**.

У женщин с **обострениями хронических ВЗОМТ** результаты оказались несколько хуже: полное выздоровление было констатировано у 57,5% (46 пациенток), а улучшение — у 42,5% (34). Разница с показателями контрольной группы не была статистически значимой. Тем не менее по частоте рецидивов пациентки этой группы находились в гораздо более выигрышной позиции: только у 2,5% (2) больных данной группы в течение года отмечены рецидивы, что оказалось статистически значимо ($p=0,0002$) меньше, чем в группе сравнения.

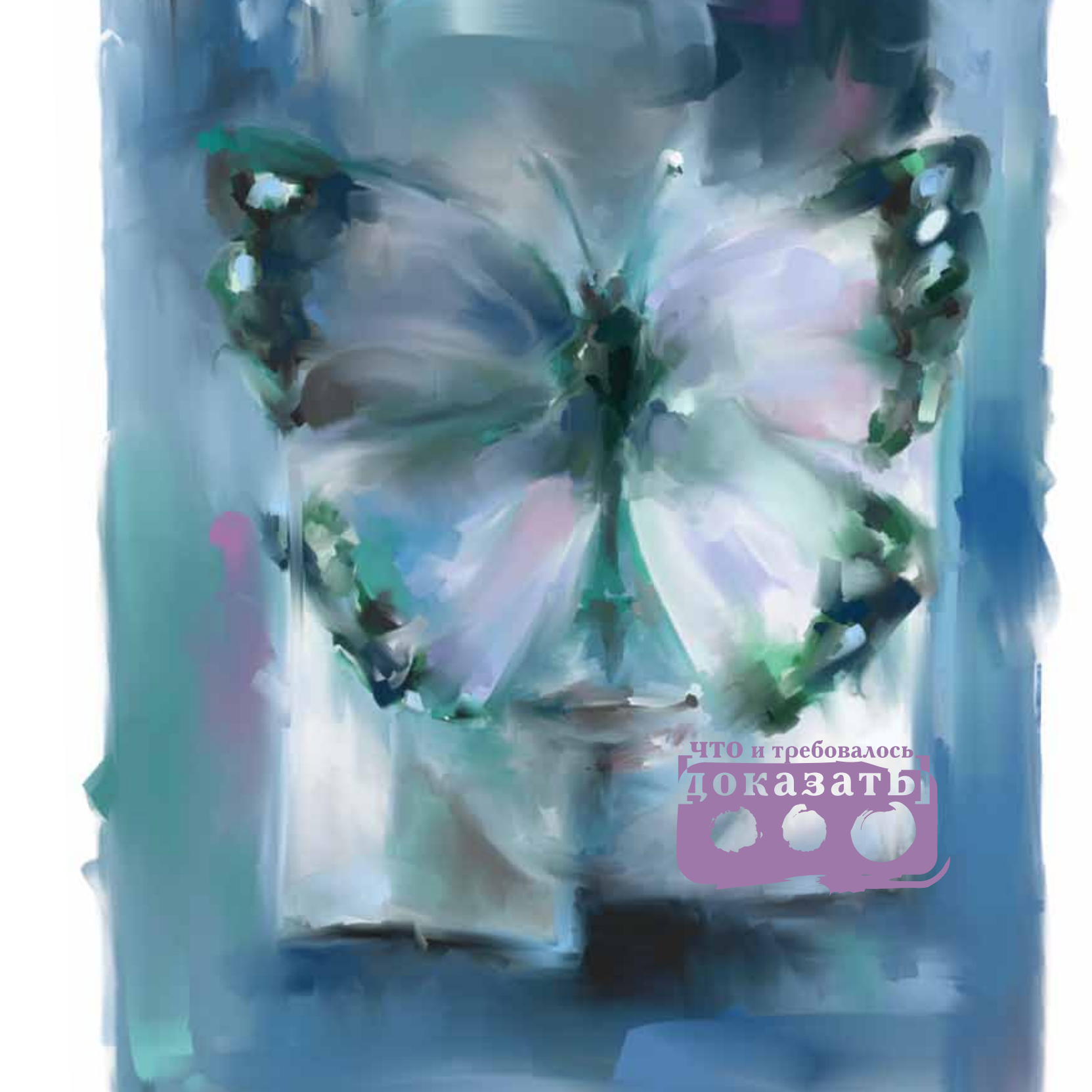
Таким образом, по результатам проведённого исследования адекватные результаты при терапии острого ВЗОМТ показали амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с макролидом джозамицином («Вильпрафен»), а при обострении хронического процесса — левофлоксацин или офлоксацин + орнидазол.



Пожалуй, самое замечательное, что большая часть причин нерациональной антибиотикотерапии вполне преодолима. Главное — что-то предпринимать, поэтому крайне важно знать «врага в лицо». Для современных ВЗОМТ в этиологическом плане чрезвычайно характерны ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, а значит, для эффективной антимикробной терапии нужны сочетания препаратов, учитывая в том числе характерный для каждого случая микробный пейзаж. И сегодня уже совершенно очевидно, что острые воспаления вызывают несколько иные микробные ассоциации, чем обострения хронического процесса.

Результаты наших кемеровских коллег призваны вдохновить читателей **SP** на дискуссии, вдумчивый поиск клинических решений и систематизацию подхода к этим заболеваниям. Будем надеяться на ближайшее обновление отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, в которых действительно было бы чрезвычайно уместно учесть различия в этиологии этих двух состояний — впервые возникшего или обострившегося воспаления органов малого таза. **SP**





ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Роговская С.И. Вульвовагинальный и цервикальный эпителий и гормональные средства // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 41–47.
- Маклецова С.А., Курочкина И.О., Рябинкина Т.С. Современные представления о биоплёточной жизни бактерий и борьбе с антибиотикорезистентностью // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 48–55.

эстрогены и эпителий: риски и польза

Вульвовагинальный и цервикальный эпителий
и гормональные средства



Автор: Светлана Ивановна Роговская,
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства
и гинекологии Российской медицинской акаде-
мии последиplomного образования,
вице-президент Российской ассоциации
по генитальным инфекциям и неоплазии
(Москва)

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

Качество жизни женщины во многом зависит от уровня половых стероидов в организме. Тонус мышц, состояние иммунной системы, стенок сосудов, работа головного мозга, эмоциональный статус и многие другие факторы определяются сбалансированностью гормонов. При этом многие функции (мочеиспускательная, сексуальная и др.) отражают состояние эпителиальной ткани шейки матки, влагалища, вульвы. Эпителиальные ткани несомненно и однозначно гормонозависимы — в них представлены рецепторы ко всем половым стероидам: эстрогенам, прогестерону и, что менее очевидно, андрогенам. Этот простой постулат, будучи рассмотренным с позиций гормональной терапии в гинекологии (всегда предполагающей введение гормонов извне), неожиданно порождает контраргументы практического свойства.

В частности, споры о пользе и потенциальном онкологическом риске для эпителия шейки матки заместительной гормонотерапии (с начала 2014 года уже более правильный термин — менопаузальной), гормональных контрацептивов, гормонального лечения в целом не закончены до сих пор. Какие опасности таит в себе назначение экзогенных половых стероидов либо, наоборот, неназначение в случае дефицита собственных гормональных влияний? В настоящей статье представлен обзор накопленных по этому вопросу доказательств от одного из самых ярких и информированных российских специалистов.

В стремлении достичь оптимального гормонального баланса женских половых стероидов при врачебных назначениях чрезвычайно важно учитывать все сопутствующие таким назначениям риски, в том числе столь широко обсуждаемые влияния на **неопластический потенциал** эпителиальных тканей. Однако ничего не бывает однозначного: в разных клинических ситу-

ациях экзогенные гормоны могут как способствовать, так и препятствовать развитию неоплазий, что, конечно, привлекает внимание врачей в первую очередь. Например, при односторонних знаниях может возникнуть обманчивое впечатление о чрезмерном риске неоплазии шейки матки у женщин, принимающих гормональную контрацепцию или ЗГТ.

[При односторонних знаниях может возникнуть обманчивое впечатление о чрезмерном риске неоплазии шейки матки у женщин, принимающих гормональную контрацепцию или ЗГТ.]



Пролиферация — норма

Некоторыми исследованиями сформирована довольно дискуссионная точка зрения о том, что эстрогены могут усиливать пролиферативную активность и тем самым способствовать развитию опухоли **шейки матки**, в том числе и злокачественной^{1,2}. Поступая в ядро клетки в составе комплекса «гормон—рецептор», эстрогены запускают экспрессию генов, большая часть которых контролирует клеточную пролиферацию. Эстрогены также в целом повышают чувствительность клеток к факторам, активирующим пролиферативные процессы (в том числе и в виде их крайнего проявления — гиперплазии и неоплазии). Однако важно понимать, что в целом пролиферация цервикального и вульвовагинального эпителиев идёт непрерывно в рамках физиологического обновления всех слизистых оболочек. И регулируют скорость этих **вполне штатных физиологических процессов** как раз половые гормоны — эстрогены и прогестерон.

Таким образом, пролиферацию клеток эпителия следует считать вполне физиологическим процессом, а влияние на эпителий комбинированных контрацептивов, усиливающих пролиферацию, необходимо рассматривать не только с позиции рисков, но также и пользы.

Доказательные джунгли

Мультицентровые исследования по изучению частоты цервикальной карциномы у женщин, пользующихся и не пользующихся **комбинированной** гормональной контрацепцией, довольно **разноречивы**. Важно, что существуют две группы научных публикаций и **резльтирующий вектор** в виде рекомендаций ведущих врачебных ассоциаций.

Точка зрения о том, что **неоплазия шейки матки не ассоциирована с эстрогеновыми влияниями**, подкреплена внушительной доказательной базой. В работе, завершённой в 2011 году и охватившей более 12 000 женщин, было установлено, что длительный приём гормональ-

ных контрацептивов **не отражается** ни на частоте заражения ВПЧ, ни на прогрессировании CIN³. В другом исследовании (2008 года) оценивали частоту рецидивов неоплазий после хирургического лечения CIN у женщин, использующих гормональную контрацепцию (n=650) и таковую не применяющих (n=670), — и в последующем течении заболевания также не выявлено никаких различий⁴.

Противоположное мнение на первый взгляд утверждает возможность подобной отрицательной связи, чему также есть доказательства, однако применительно только к ВПЧ-инфицированным женщинам и при наличии одной существенной оговорки (системной ошибки, которая в принципе поставила под сомнение достоверность самого факта; об этом далее). Например, в исследованиях IARC, крупном международном метаанализе 2007 года, объединившем 24 исследования и 52 082 женщины⁵, был оценён риск рака шейки матки в зависимости от длительности использования средств гормональной контрацепции. Были получены следующие результаты^{6–8}.



- Если у женщины нет папилломавирусной инфекции, риск цервикальной карциномы **не возрастает**.
- Если женщина инфицирована ВПЧ, то риск рака шейки матки **не меняется на протяжении 5 лет**.
- В течение 5—9 лет при положительном тесте на ВПЧ вероятность карциномы *in situ* возрастает **в 3 раза**.
- Через 10 лет и более при положительном тесте на ВПЧ риск карциномы *in situ* увеличивается **4-кратно**. Десятилетнее использование КОК у женщин 20—30 лет незначительно, но тем не менее достоверно повышало риск рака шейки матки к 50 годам с 7,3 до 8,3 на 1000 женщин в развивающихся странах и с 3,8 до 4,5 на 1000 женщин в развитых странах.

Таким образом, по мнению авторов метаанализа, угроза инвазивного рака **при обязательном наличии ВПЧ-инфекции** нарастает пропорционально продолжительности использования гормональной контрацепции, а вот при приёме КОК сроком до 5 лет безопасность безапелляционно доказана. В целом же даже при доказанной взаимосвязи и высокой достоверности результатов, полученных в исследованиях, обращает на себя внимание довольно **малая** выраженность самих различий.

Кроме того, у этих работ нашлись свои критики. Ряд экспертов вполне закономерно предполагают, что при всей статистической корректности метаанализа их авторы не учли важных входных условий и, по сути, допустили **системную ошибку**, не приняв во внимание дополнительные онкогенные факторы, воздействию которых обычно подвергаются женщины, выбравшие гормональный метод контрацепции. Например, такие пациентки ведут более активную сексуальную жизнь, чаще меняют половых партнёров, среди них больше курящих, они в большей степени подвержены заболеваниям, передаваемым половым путём. За счёт системной ошибки нельзя было исключить искажение результатов.

Точка в дискуссиях

Сложность интерпретации столь авторитетных, но при этом совершенно противоположных доказательств способна поставить практикующего врача в тупик, особенно если в его поле зрения попадает лишь один из двух блоков аргументов. Именно поэтому в поисках результирующих выводов

[В целом пролиферация цервикального и вульвовагинального эпителиев идёт непрерывно в рамках физиологического обновления всех слизистых оболочек. И регулируют скорость этих вполне штатных физиологических процессов как раз половые гормоны — эстрогены и прогестерон.]

всегда следует обращаться к экспертным организациям. В частности, CDC и IARC (International Agency for Research on Cancer, Международная ассоциация по проблемам рака) резюмируют эту разногласию доказательств так: «...риск инвазивного рака шейки матки при приёме гормональных комбиниро-

1. Согласно рекомендациям ВОЗ¹¹, перед началом использования комбинированной гормональной контрацепции необходимости в цитологическом исследовании шейки матки нет. Потребительнице комбинированных гормональных контрацептивов, как и любой другой женщине в популяции, цитологическое

[Перед назначением комбинированной гормональной контрацепции необходимости в цитологическом исследовании шейки матки нет — его проведут в ходе ежегодного скрининга.]

ванных средств для перорального использования **не повышается**, а увеличение случаев рака *in situ* представляет собой следствие более частой диагностики заболеваний, поскольку таким женщинам чаще выполняют Пап-тест»^{9,10}.

Переходя к **практическим рекомендациям** для врачей, следует сформулировать чёткую позицию автора по вопросу применения КОК на фоне ВПЧ-инфекции.

исследование будет проведено в ходе ежегодного скрининга для выявления заболеваний шейки матки¹¹.

2. Инфицированность ВПЧ ни в коей мере не служит противопоказанием для гормональной контрацепции или заместительной гормонотерапии.

3. В странах, где организованные профилактические программы не проводят, в том числе в России, **перед назначением гормонального контрацептива цито-**

логическое исследование в виде Пап-теста выполнять нужно обязательно, однако преимущественно не с целью поиска вероятных противопоказаний к приёму КОК, а для охвата скрининговыми мероприятиями хотя бы части женской популяции.

В отношении **чисто прогестинных** гормональных контрацептивов точку зрения по связи их приёма с неоплазией шейки матки сформировать гораздо проще. Здесь всё однозначно: в подавляющем большинстве работ, посвящённых этой проблеме, доказано, что использование таких средств защиты от нежеланной беременности не отражается на вероятности предраковых и раковых заболеваний шейки матки, а обратное утверждают лишь единичные сообщения¹².

Нехватка эстрогенов как фактор онкориска

Спектр эстрогеновых влияний на ткани половых путей женщины исключительно широк — от контроля анатомического развития до регуляции кровоснабжения и иммунного ответа. Гипоэстрогенный фон и сопутствующая ему гипотрофия эпителия половых путей типичны для многих гинекологических расстройств.

При недостатке эстрогенов нарушается дифференциация вульвовагинального эпителия — он становится **атрофичным**; также страдает ангиогенез с последующей редукцией сосудистой системы. В микробиоценозе начинают преобладать условно-патогенные бактерии, поскольку исчезновение гликогенсодержащих поверхностных клеток эпителия приводит к неблагоприятному для роста лактобактерий защелачиванию влагалищной среды.

На фоне таких процессов атрофичный эпителий легко повреждается, а микротравмы и трещины могут достигать слоя низкодифференцированных клеток и базальной мембраны — и в этом как раз и состоит главная опасность. Заживление подобных микротравм требует активации пролиферативных процессов, однако в условиях атрофии в репаративные процессы вступают **низкодифференцированные клетки эпителия**, что увеличивает риск возникновения неоплазий и озлокачествления.

ВПЧ меняет метаболизм эстрогенов

Реализация онкогенного потенциала ВПЧ, как выяснилось, тоже гормонозависимый процесс.

О пролиферативных свойствах эстрогенов и их вероятном «пособничестве» в развитии опухолей на фоне ВПЧ-инфекции известно давно. Однако механизмы подобного усиливающего влияния до последнего времени не были понятны.

В 2009 году было установлено, что в поражённых ВПЧ клетках с активной экспрессией вирусных белков уровень «агрессивно» действующего на клеточную пролиферацию метаболита эстрадиола — 16 α -гидроксистерона — очень высок. А между тем он отсутствует в здоровых эпителиальных клетках, где его заменяет 2-гидроксистерон со свойственной ему умеренной биологической активностью, необходимой для нормализации клеточного роста. Таким образом, заражение эпителиальных клеток ВПЧ приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественно 16 α -гидроксистерона.

Это соединение обладает самостоятельной трансформирующей активностью и, кроме того, создаёт благоприятные условия для перерождения клетки. Почему? Экспрессия вирусного онкогена E7, с которым в основном связывают трансформирующее действие на клетки, носит эстрадиолзависимый характер. И потому, когда 16 α -гидроксистерон образует комплекс с эстрадиоловым рецептором и взаимодействует с регуляторной областью гена E7, усиливается экспрессия последнего. В результате ВПЧ посредством 16 α -гидроксистерона обеспечивает высокий и устойчивый синтез вирусного онкобелка E7, отвечающего как за развитие неоплазий, так и за подавление системы иммунного надзора.

Помимо прочего, атрофия вагинального и цервикального эпителия создаёт ещё и диагностические сложности — неопластически изменённый эпителий от атрофического отличить довольно сложно. Морфологические картины при гистологическом исследовании биоптатов таких тканей действительно похожи: для обоих случаев характерны реактивные изменения в клетках, атипичные ядра. Ввиду этого при неясной ситуации рекомендовано повторять мазок⁴.

Эпителиальная атрофия несёт в себе ещё одну проблему, имеющую прямое отношение к цервикальным неоплазиям. В одном любопытном исследовании оценивали состояние краёв эксцизионного конуса у женщин репродуктивного и постменопаузального возрастов, оперированных по поводу CIN. Результаты оказались весьма предсказуемыми: у пациенток с нормальным уровнем эстрогенов края удалённой ткани гораздо реже были вовлечены в неопластический процесс, да и площадь поражённого участка в целом у них была заметно меньше, чем у женщин с эстрогеновым дефицитом¹³.

Таким образом, было показано, что менопаузальный возраст и, соответственно, **недостаток эстрогеновых влияний деляют эпителий более уязвимым для CIN**. Вот почему с этой точки зрения для устранения дефицита эстрогеновых эффектов более перспективны гормональные контрацептивы, содержащие натуральные эстрогены.

Программа действий

В настоящее время очевидно, что атрофия вульвовагинального и цервикального эпителия — веский повод для восполнения эстрогеновых влияний. Многоплановость положительных эффектов подобной терапии, помимо собственно восстановления морфологии эпителия, будет выражаться в устранении неприятной симптоматики и восстановлении вагинальной микроэкологии, что будет действенно профилактировать воспаление влагалища и мочевых путей. Однако, кроме повышения качества жизни, такая терапия или контрацепция будет улучшать и **долговременный прогноз** за счёт снижения риска цервикальных неоплазий.

В плане системной коррекции эстрогенового дефицита с патогенетической точки зрения наиболее обосновано назначение средств заместительной (теперь уже — по новой терминологии — менопаузальной) гормонотерапии и комбинированных гормональных контрацептивов для перорального применения.

Заместительная гормональная терапия. Вследствие низких дозировок гормонов ЗГТ считают безопасной и допустимой даже у женщин с **некоторыми** гинекологическими злокачественными новообразованиями в анамнезе^{2,14}. Об этом свидетельствуют рекомендации Экспертной рабочей группы Международного общества по менопаузе, согласно которым заместительная гормонотерапия не противопоказана пациенткам, имевшим дисплазию или рак шейки матки. Вместе с тем ЗГТ строго запрещена при аденокарциноме шейки матки *in situ* в анамнезе.

Более того, существуют доказательства, что назначение ЗГТ женщинам, имевшим ранее гинекологические злокачественные опухоли, позволяет защитить от **повторного** эпизода



© Subbotina Anna / Shutterstock.com

[Для устранения дефицита эстрогеновых эффектов более перспективны гормональные контрацептивы, содержащие натуральные эстрогены.]

заболевания. Об этом вполне убедительно свидетельствуют результаты исследования, проведённого с участием женщин с подобным анамнезом ($n=537$), часть из которых впоследствии принимали средства для ЗГТ ($n=228$). Оказалось, что у них рецидивы заболевания случались значительно **реже** — только у 3,5 против 16,5% пациенток, не использовавших эти средства.

Ещё один факт в копилку благотворного влияния ЗГТ: по данным EPC study 2012 года¹⁵, одного из самых крупных исследований последних лет, включающего анализ результатов скрининга 308 036 женщин, наблюдаемых в течение 9 лет, применение средств ЗГТ ассоциировано со значимым снижением риска рака шейки матки ($OR=0,5$)¹⁵.

Комбинированные контрацептивы с натуральным эстрогеном, безусловно, метод выбора для женщин репродуктивного возраста с дефицитом эстрогеновых эффектов. Почему же наиболее перспективны именно средства с натуральным эстрогеном?

[Натуральные эстрогены в составе гормональных контрацептивов, кроме снижения онкогенного риска, оказывают широкий спектр дополнительных влияний на вагинальный эпителий.]

Во-первых, следует подчеркнуть, что повышение риска цервикального рака при длительном применении может быть признано доказанным только для гормональных контрацептивов, содержащих синтетический этинилэстрадиол. Натуральные эстрогены, как продемонстрировал опыт использования ЗГТ, не только не повышают этот риск, но и способны даже снижать его при назначении на фоне эстрогенного дефицита. Во-вторых, натуральные эстрогены в составе гормональных контрацептивов обладают широким спектром дополнительных полезных эффектов на вагинальный эпителий.

Польза натуральности

Говоря о лечении симптомов гипоестрогении, особого внимания заслуживает **эстрадиола валерат**, входящий в состав комбинированного гормонального контрацептива «Клайра» (первый КОК, в состав которого был включён эстроген, идентичный натуральному). Эстрадиола валерат по своей фармакокинетике заметно отличается от этинилэстрадиола¹⁶. Химические превращения эстрадиола валерата в пищеварительном тракте и биологическая активность не отличаются от таковых у эндогенного эстрадиола¹⁷. Ввиду этого гормональные контрацептивы на основе эстрадиола валерата в сравнении с другими эстрогенсодержащими средствами оказывают наименее выраженное действие на липидный профиль^{1,18,19} и параметры свёртывания крови²⁰ (а это одно из самых значимых побочных явлений, ассоциированных с приёмом эстрогенсодержащих средств). И наконец, самое важное для темы настоящей статьи — КОК с эстрадиола валератом позитивно влияют на эпителий влагалища и половую функцию²¹, что не свойственно, например, этинилэстрадиолу^{22,23}.

Положительное действие эстрадиола валерата на эпителий влагалища связывают с образуемым в процессе метаболизма небольшим количеством **эстриола**. Этот гормон — один из самых слабых в ряду эстрогенов, однако он обладает одной важной особенностью. Рецепторы к нему избирательно расположены исключительно только в слизистых оболочках уретры, мочевого пузыря, матки и влагалища. Иными словами, именно эстриол контролирует пролиферативную активность клеток вагинального и мочевого эпителия. И именно эстриоловые влияния недостаточно в условиях атрофичных слизистых оболочек.

Отличительные черты метаболизма эстрадиола валерата аналогичны таковым у эстрадиола: они оба быстро и интенсивно трансформируются в ЖКТ и печени в эстрон, эстрона сульфат и, как уже было сказано, эстриол. Метаболиты циркулируют в высоких концентрациях и служат гормональным

инертным резервуаром эстрадиола, что даже через 24 ч после однократного приёма эстрадиола валерата уровень эстрадиола в крови значительно превышает исходный. Напомним, что при приёме этинилэстрадиола максимальные концентрации достигаются через 3 ч, после чего падают.

Заслуживают внимания два современных исследования контрацептива с эстрадиола валератом. В одном из них было изучено его влияние на сексуальную функцию здоровых женщин 18–48 лет. Результаты оказались многообещающими: гормональная контрацепция благоприятно отразилась на сексуальности и ощущениях во время половых отношений (на желании, возбуждении, оргазме), снизилась частота диспареунии²⁴. В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании влияние на либидо того же гормонального средства оценивали у женщин с сексуальной дисфункцией и диспареунией (n=191), возникшей на фоне применения иных гормональных средств защиты от нежеланной беременности. После их замены на препарат на основе эстрадиола валерата и диеногеста сексуальная функция улучшилась ($p < 0,001$)²¹.

Таким образом, гормональный контрацептив «Клайра», содержащий наряду с испытанным надёжным диеногестом натуральный эстроген эстрадиола валерат, не только обладает лечебным действием при меноррагии, удачным метаболическим профилем и меньшим влиянием на гемостаз, но и способен положительно воздействовать на состояние кожи и вульвовагинального эпителия. При этом улучшение сексуальной функции обусловлено двумя факторами — изменением качества непосредственно многослойного плоского эпителия генитального тракта, а также предположительно воздействием на эмоциональную сферу женщины, тонус мышц тазового дна, синтез коллагена в подслизистых слоях вагинальной трубки, секреторную функцию цилиндрического эпителия.



В нашем мире всё относительно, и даже, как выясняется, доказательная медицина. Ведь любой клинический вопрос требует чрезвычайно взвешенной оценки, а для принятия решения слишком часто бывает недостаточно ориентироваться на результаты одного конкретного клинического исследования и даже метаанализа. А между тем односторонность врачебных суждений способна лишить тысячи и десятки тысяч женщин адекватной медицинской помощи, оставив каждую из них один на один, например, с разнообразными урогенитальными расстройствами.

Вот почему так важно принимать во внимание весь объём знаний, накопленных по конкретному вопросу, а для этого гораздо правильнее не выбирать в качестве ориентира результаты одного, пусть даже и крупного, исследования, а искать и находить результирующие векторы в виде мнений ведущих экспертных организаций. Они существуют в том числе и для этого — анализировать и обобщать **все** полученные медицинским сообществом доказательства, чтобы выводы можно было представить врачу в качестве конкретного, простого и ясного руководства к действию. **SP**



микробные города

Современные представления о биоплёночной жизни бактерий
и борьбе с антибиотикорезистентностью



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

За последние 2 года в научных публикациях и на профессиональных форумах термин «биоплёнка» звучит всё чаще. Так и на конгрессе «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», прошедшем в начале ноября 2013 года в Москве, было немало дискуссий по этой теме.

По словам проф. Уильяма Костертон (William Costerton), директора Центра исследования биоплёнок (университет Монтана), в прицеле лазерного микроскопа такая колония микроорганизмов напоминает «Манхэттен ночью, когда подлетаешь к нему на самолёте». Посреди вязкого конгломерата возвышаются «небоскрёбы» из бактерий, достигающие 200 мкм в высоту. Из «дома» в «дом» по развитой сети каналов циркулируют ферменты, питательные вещества и молекулы кислорода, выводятся продукты метаболизма. Полчища бактерий и вирусов слоняются по улицам «мегаполиса» и пожирают всё, что могут. В некоторых «городах» встречаются и редкие «чужеземцы» — грибы, водоросли, черви, миниатюрные клещи и личинки насекомых...

Впервые об особых конгломератах бактерий стали писать в 80-е годы XX века, когда электронная микроскопия позволила выявить на внутривенных катетерах микробные сообщества, образованные *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Candida parapsilosis*¹. Специалисты университета Монтаны (США) — профессор Уильям Костертон (William Costerton) и соавт.² — определяют биоплёнку как структурированный конгломерат микроорганизмов, заключённых в полимерное вещество собственного производства — внеклеточный матрикс (слизь, гликокаликс). Французские исследователи добавляют к этому определению также непереносимое наличие поверхности, на которой и формируется сообщество³. Также биоплёнки иногда называют биообращением.

Обычно биоплёнки образуются в контакте с жидкостями, несущими в себе растворённые питательные вещества. И хотя поверхность, к которой прикреплена биоассоциация бактерий, бывает неживой (тонкое наложение на скалах, находящихся посреди течения), конечно, особое раздолье для микробных «городов» представляют живые организмы.

Таким образом, о том, что сформирована биоплёнка, мы можем судить по трём признакам: когда в наличии имеются сами микробы (1), окружающий их гликокаликс (2) и поверхность, на которой всё и происходит (3). Разумеется, эта схема упрощена — не учтены дополнительные факторы, такие как состав поверхности, влияние экологических факторов или состояние организма в целом. Кроме того, наши знания о бактериях, как бы нам ни казалось, ничтожны — биоплёночная форма существования микроорганизмов совершенно новая для нас, и на данный момент пробелы в их изучении катастрофические.

Братство среди бактерий

Жизнь в микробных сообществах чрезвычайно сложна и многокомпонентна, и неудивительно, что возникают такие словосочетания, как «бактериальные города», «жизнь микроорганизмов в социуме», «микробные республики» и т.д. Эти элементы микромира действительно способны к чётким процессам самоорганизации. Например, они могут передавать друг другу ту или иную информацию, «вести диалог» при помощи особых сигнальных молекул. Этот феномен межклеточного общения получил название quorum sensing — «чувство кворума» — и был впервые обнаружен около 25 лет назад. В результате клетки обретают эволюционно значимое рациональное поведение, в управлении которым участвуют все члены микробной общины — мы наблюдаем истинное равноправное «общество».

Микробные биоплёнки возникают на таких медицинских инструментах, как катетеры, импланты, стенты, интубационные трубки и контактные линзы. Хорошо известно, что микробные колонии актиномицетов *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum* формируют зубной налёт и ответственны за развитие гингивита, кариеса, пародонтоза. В патогенезе множества заболеваний (муковисцидоз, эндокардит, отит, периодонтит, простатит, остеомиелит, хронический риносинусит, трофические язвы, пролежни, язвы диабетических стоп и т.д.) абсолютно доказана важнейшая роль биоплёнок, причём их можно рассматривать как прообраз и аналог септического очага.

К счастью, не только условно-патогенные и патогенные микроорганизмы могут создавать такие конгломераты в макроорганизме, но и нормофлора способна объединяться подобным образом. К примеру, благодаря специфической адгезии на эпителиоцитах влагалища возникают полезные биоплёнки, образованные микроколониями лактобацилл. Они поддерживают нормоценоз влагалища и конкурентно препятствуют размножению других микроорганизмов, создавая себе специфические комфортные условия посредством выработки молочной кислоты, бактерицидных веществ и перекиси водорода⁴. А кислая реакция здоровой вагинальной среды — условие, при котором биоплёнки нежелательных микроорганизмов попросту не могут полноценно формироваться⁵.

Глухая оборона

Практическая медицина сегодня сталкивается с непривычной задачей: как победить инфекцию, если про биоплёнки известно мало, кроме того, что притчей во языцех становится их потрясающая устойчивость к антибактериальной терапии³. Бактерии в составе биообращений способны выживать при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которых стандартными терапевтическими дозировками достичь в живом организме совершенно невозможно⁶. Более того, достоянием научной общественности стал парадоксальный факт — в присутствии терапевтических концентраций оксациллина рост биоплёночного образования *Staphylococcus capitis*⁷ только усиливается, а ванкомицин в дозах ниже минимальной подавляющей концентрации стимулировал биоплёнокообразование изолятов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных с поверхности ортопедического протеза⁸. Установлено, что у бактерий в составе биоплёнок могут быть активны такие гены, которые у планктонных культур остаются «выключенными»⁶. Безусловно, эти феномены ещё ждут своих внимательных исследователей.

[Наши знания о бактериях совершенно ничтожны; биоплёнки — это мало изученная форма существования микроорганизмов.]

Ещё одна негативная характеристика биоплёнок: как правило, они устойчивы даже не к одному, а ко многим антибиотикам из разных групп. Формирование биоплёночной резистентности отлично от устойчивости, демонстрируемой штаммами планктонных культур. По определению канд. мед. наук Игоря Викторовича Чеботаря, одного из немногих российских специалистов, прицельно занимающихся этой темой, резистентность микробных биоплёнок держится на «трёх китах».

1. Особые персистирующие формы бактерий (персистеры) — клетки с обычным генотипом для данного вида, но с замедленными или выключенными биохимическими процессами. Эти клетки обладают удивительной способностью к выживанию при воздействии антибактериальных агентов.

Антибиотики, угнетающие жизненно важные биохимические процессы бактерий, просто не имеют точки приложения, поскольку у клеток-персистеров все метаболические пути уже и без того перекрыты.

2. Внеклеточный матрикс, выполняющий роль своеобразного фильтра. Слизь, продуцируемая микроорганизмами, заполняет пространство полимерной матрицы в биоплёнках и может значительно замедлять проникновение антибиотика внутрь. Опубликованы работы, в которых наблюдали замедление диффузии антибиотиков внутрь биоплёнок, например ципрофлоксацина в матрикс, сформированный *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Генетическая «взаимовыручка», позволяющая микробному сообществу продуктивно реагировать на повреждающие факторы. Внутри биоплёнки могут присутствовать популяции бактерий с разными защитными свойствами, дополняющими друг друга. Уже доказан факт межвидовой передачи генов антибиотикорезистентности, максимально успешно реализуемый в условиях тесного контакта бактерий внутри биоплёнки⁹.

Однако на этом причины резистентности к антибиотикам не заканчиваются. Так, появлению устойчивости могут способствовать усиленные процессы мутации в биоплёнке. На примере *P. aeruginosa* было продемонстрировано, что угнетение антиоксидантных систем в клетках биоплёнок ведёт к кислородозависимому повреждению ДНК, т.е. к накоплению множественных мутаций, результатом чего становится антибиотикорезистентность¹⁰.

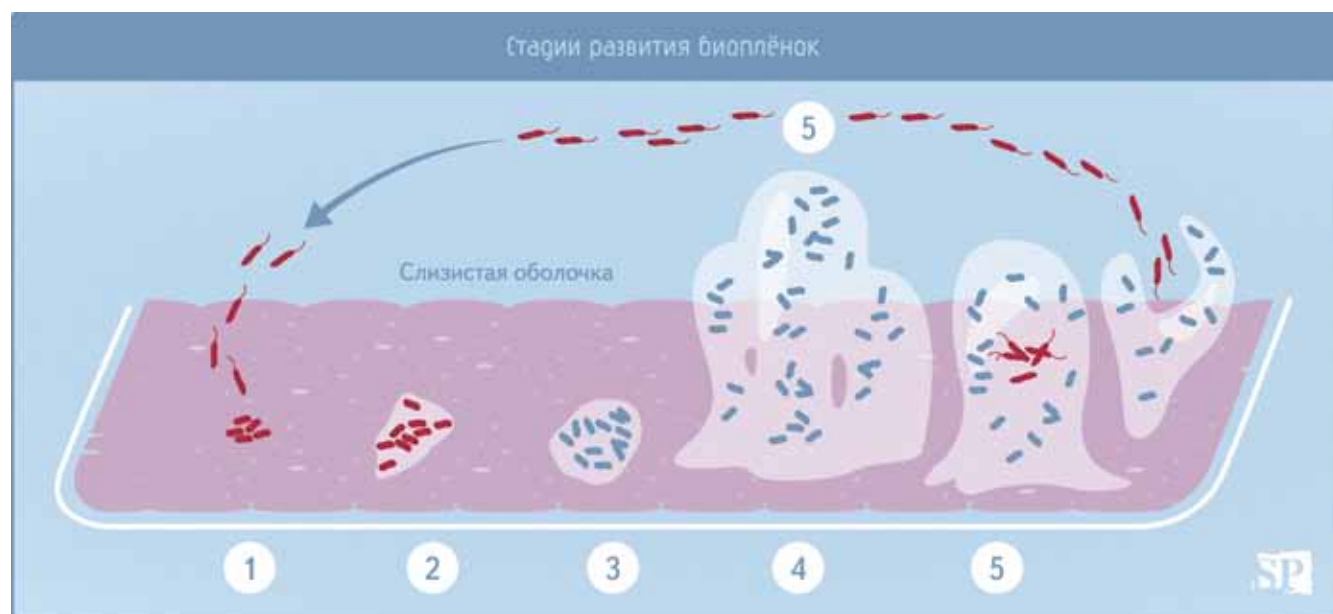
Биоплёночные аборигены в гинекологии

А вот в гинекологии большая часть публикаций о микробных ассоциациях затрагивает тему бактериального вагиноза, и особенно его частых рецидивов. Общеизвестно, что роль микробного агента-доминанты при бактериальном вагинозе, формирующего во влагалище биоплёнку и слагающего её большую часть — от 60 до 90%, берёт на себя *Gardnerella vaginalis*¹¹.

Кроме *Gardnerella vaginalis* в образовании патогенной биоплёнки участвуют бактерии *Atopobium vaginae*, которые не так распространены (они занимают 1–40% массы биоплёнки¹¹), но **гораздо более высокоспецифичны** для бактериального вагиноза. Во влагалищном отделяемом у больных очень часто обнаруживают этот вид микроорганизмов: при первом эпизоде заболевания — у 77%, при рецидивирующей форме — у 100%. Однако самым высокочувствительным маркером бактериального вагиноза выступают *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, обнаруженные вместе: их высеивают у 83% больных при частых рецидивах заболевания. Для сравнения: при инфицированности исключительно *Gardnerella vaginalis* бактериальный вагиноз диагностируют только у 38% обследуемых ($p < 0,001$)¹², что может быть связано с недавно выявленными малопатогенными подтипами *G. vaginalis*.

В биоплёнках при бактериальном вагинозе могут быть обнаружены даже молочнокислые бактерии (не во всех био-

[Инфекты в составе биоплёнок способны выживать при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которых стандартными терапевтическими дозировками достичь *in vivo* совершенно невозможно. И это только первая причина несовершенства антимикробных средств при бактериальном вагинозе.]



топах), правда их жизнедеятельность по соседству с условно-патогенной микрофлорой сильно ограничена — они занимают не более чем от 1 до 5% биоплёточной массы¹¹.

Можно ли с ними бороться?

Установка на лечение бактериального вагиноза посредством антибиотиков, данная в 2010 году CDC (Center for Disease Control and Prevention, США)¹³, сегодня уже не вполне оправдывает себя. Её ошибочность в свете современных представлений о биоплёточной жизни микроорганизмов во влагалище стала весьма заметной.

Прежде всего об этом свидетельствуют частые рецидивы заболевания после успешного купирования симптомов первого эпизода бактериального вагиноза с помощью метронидазола или клиндамицина. Неоптимальность прежнего принципа лечения подтверждают и выводы некоторых исследователей, как, например: «...После использования метронидазола бактериальная плёнка, образуемая *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, вновь возникает на слизистой оболочке влагалища»¹⁴. Этому заключению предшествовало исследование (Бельгия, 2007 год), в котором участвовали 18 пациенток с соответствующим диагнозом. Всем женщинам был назначен метронидазол (перорально в течение 7 дней); результат терапевтического воздействия оценивали спустя 5 нед. Оказалось, что все пациентки после антибиотикотерапии выздоровели, но впоследствии у каждой из них был отмечен быстрый рост патогенных бактериальных биоплёнок.

Основной причиной неудач этиотропной терапии бактериального вагиноза, а точнее, частых рецидивов заболевания считают именно биоплёнки. Как уже было отмечено ранее, условно-патогенные микроорганизмы в их составе способны выдерживать очень высокие и сложно достижимые при стандартных терапевтических дозировках концентрации антимикробных веществ⁶. Более того, о несовершенстве подхода с использованием анти-

Вирусы: и здесь биоплёнки!

Исследователи из Института Пастера в 2010 году впервые показали, что некоторые вирусы, в частности HTLV-1 ретровирус (вирус Т-клеточного лейкоза человека), способны образовывать комплексы, удивительно похожие на биоплёнки. Происходит это так: вирус внедряется в клетку, что спасает его от иммунной системы, и начинает перестраивать её на свой лад, запуская в ней процессы синтеза межклеточного матрикса, богатого углеводами. В этот же матрикс выделяются новенькие реплицированные вирусы, и хотя они уже вне клеток, иммунная система всё равно не может до них добраться. Именно с элементами такой биоплёнки они и распространяются от человека к человеку.

Интересно, что, удалив биоплёнку с поверхности инфицированной клетки, исследователи отметили снижение показателей распространения вируса на 80%. Изучение образования вирусных биоплёнок вскоре может определить новую терапевтическую стратегию, которая будет ориентирована не только на вирус, но и на вирусную биоплёнку¹⁵.

бактериальных средств можно судить и по резистентности *Atopobium vaginae* к метронидазолу^{16,17}.

Оптимальными для лечения бактериального вагиноза сегодня признают средства, которые физиологично восстанавливают нормоценоз влагалища. К таковым в первую очередь относят

Mycoplasma hominis, бактерий рода *Enterobacteriaceae*, *Peptostreptococcus*^{18–23}.

Во-вторых, превышающий физиологические значения pH нарушает электростатические взаимоотношения лактобактерий с эпителием, в результате чего последние теря-

[Кроме *Gardnerella vaginalis* в образовании патогенной биоплёнки при бактериальном вагинозе участвуют бактерии *Atopobium vaginae*, которые не так распространены, но гораздо более высокоспецифичны для этого заболевания.]

закисляющие влагалищную среду препараты. Они создают оптимальный pH влагалищной среды — важнейшее условие для формирования «здоровой» биоплёнки.

Действительно, кислотно-щелочной баланс — это одно из неперемных условий нормоценоза, и смещение этого равновесия до значений, превышающих 4,5, незамедлительно отражается на микрофлоре.

Во-первых, с увеличением pH многие патогенные микроорганизмы встречают благоприятные условия для своей жизнедеятельности и размножения: *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*. Чем выше pH, тем «комфортнее» условия для *Clostridium sordelii*,

ют способность к агрегации на слизистой оболочке и к образованию биоплёнки. Логическая подоплёка здесь довольно проста: лактобациллы и эпителиоциты заряжены отрицательно, и одним из условий, при котором лактобактерии смогли бы удержаться на эпителии, считают нормальный кислотно-щелочной баланс — 3,7–4,5²⁴.

К примеру, молочная кислота обладает доказанно разрушающим действием на патогенные биоплёнки²⁵. При местном использовании она действует аналогично эндогенной, которую вырабатывают лактобактерии в процессе своей жизнедеятельности. Однако весьма любопытно, что её концентрации, которые могли бы слу-

жить смертельными для биоплёночных *Gardnerella vaginalis*, очень высоки и превышают таковые для планктонных видов бактерий в 4–8 раз²⁵. Впрочем, факт остаётся фактом: биоплёнки молочная кислота разрушает.

Необходимо отметить, что вопрос о достижении «смертельной» для биоплёночных бактерий концентрации молочной кислоты специалисты по про-

можно достичь, если придерживаться двухкомпонентной схемы «закисляющее влагалищную среду средство + антисептик». Целесообразность такого терапевтического воздействия, превышающего по клинической эффективности антибиотики (см. далее), состоит в следующем: введённая утром интравагинально молочная кислота («Фемилекс») разрушает биоплёночные ми-

творяясь во влагалище, высвобождает положительно заряженные катионы, которые притягиваются к отрицательно заряженным патогенным бактериям и нарушают тем самым осмотический эффект и целостность клеточной мембраны микробных клеток *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*.

Успешность двухкомпонентной схемы терапии бактериального вагиноза была доказана в клиническом исследовании 2012 года²⁸. Женщин с бактериальным вагинозом (n=120) рандомизировали в четыре группы: больным первой группы интравагинально вводили молочную кислоту, пациенткам второй — аскорбиновую, третьей — молочную кислоту и хлоргексидин («Гексикон»), четвёртой — клиндамицин, также интравагинально. Результаты лечения оценивали спустя 1 мес: максимальная частота излечения (как по клинко-лабораторным показателям, так и по мнению самих женщин) была характерна для третьей группы, в которой выздоровели 96% женщин, использовавших молочную кислоту и хлоргексидин²⁸.

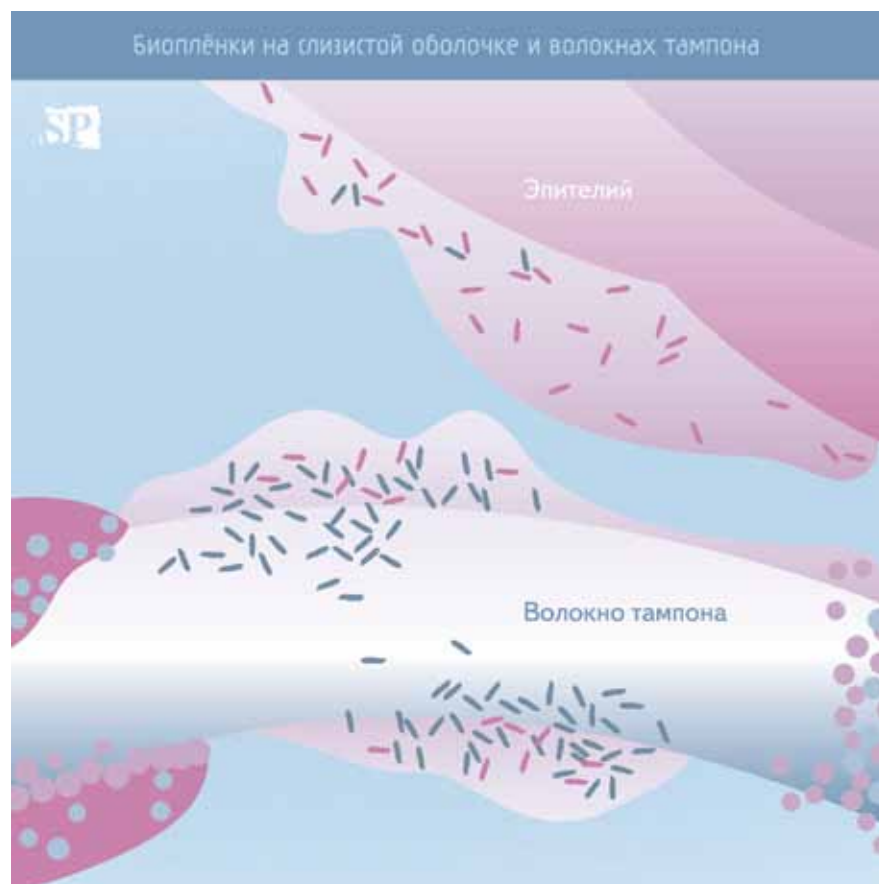
Итак, лечить бактериальный вагиноз без антибиотиков можно, и даже с большей эффективностью, если отдавать предпочтение двухкомпонентной терапии антисептиком и закисляющим средством. Кроме молочной кислоты и хлоргексидина следует вспомнить и о средстве доставки этих веществ во влагалище — полиэтиленоксидной основе, которую в силу её свойств можно считать самостоятельным лекарственным веществом, а терапевтическую схему — трёхкомпонентной.

Потенциал полиэтиленоксидной основы состоит в её способности абсорбировать продукты жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры, разрушать биоплёнки и оставаться при этом физиологически индифферентной²⁹. Ко всему прочему, она просто растворяется в вагинальной жидкости и обезвоживает биоплёнку и микробную клетку, способствует закрытию каналов для транспорта кислорода и питательных веществ^{29,30}. Это не только облегчает проникновение лекарственных веществ через биологические барьеры до глубоких слоёв бактериальных биоплёнок³⁰, но и усиливает действие антимикробных агентов в десятки раз²⁹.

[После антибиотикотерапии бактериального вагиноза женщины выздоравливают быстро, однако впоследствии у каждой из них отмечают рост патогенных бактериальных биоплёнок, приводящий к повторному эпизоду заболевания.]

блеме бактериального вагиноза уже решили, и весьма успешно. Большой смысл они увидели в одномоментной терапии заболевания молочной кислотой и хлоргексидином. Как оказалось, хороших клинических результатов

кроорганизмы и ослабляет патогенные микроорганизмы^{26,27}, создаёт защитное облако из лактата вокруг лактобактерий. Последовательно вводимый вечером хлоргексидина биглюконат («Гексикон», также местно), соль, рас-



Важно отметить, что ни молочная кислота, ни хлоргексидин, в отличие от антибиотиков, не оказывают негативного влияния на лактобактерии; их активность на протяжении лечения остаётся неизменной²⁸. Вероятно, что именно благодаря этому свойству удастся заметно снизить частоту рецидивов бактериального вагиноза^{29,31–33}. Особенно красноречиво в этом плане заключение к российскому исследованию 2013 года²⁹: использование вместе с противомикробными средствами молочной кислоты («Фемилекс») при первом эпизоде заболевания позволяет сократить количество рецидивов в течение ближайшего года **в 3,6 раза**.

Проблемы диагностики

Молодое учение о биоплёнках ещё не успело обрести приличным багажом лабораторно-теоретических и практических знаний. Так, эти виды микробных ассоциаций настолько сильно отличны от бульонных, планктонных культур, что не-

обходимость разработки новых методов диагностики и лечения очевидна. Сегодня существуют следующие молекулярные методы, с помощью которых можно работать с биоплёнками и изучать их:

- электрофорез в геле;
- высокоэффективная жидкостная хроматография с флуоресцентной гибридизацией *in situ*;
- эпифлуоресцентная микроскопия;
- сканирующая электронная микроскопия;
- конфокальная лазерная сканирующая микроскопия;
- ПЦР с обратной транскриптазой.

Специалисты из Великобритании нашли способ непрерывного культивирования микроорганизмов с целью изучения различных заболеваний, в частности, выращивают биоплёнки *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus*, исследуя патогенез бактериального вагиноза³⁴. Стабильные биоплёнки обоих микроорганизмов удастся получить уже через 96 ч, и гемолитическая активность микробных сообществ *Gardnerella vaginalis* постоянна, тогда как у культур в бульоне — кратковременна.

[В отличие от антибиотиков, терапия бактериального вагиноза хлоргексидином и молочной кислотой позволяет заметно сократить частоту рецидивов заболевания, а именно в 3,6 раза в течение ближайшего года, что связано, по-видимому, с отсутствием у этих веществ негативного влияния на лактофлору.]

Занять оборону!

В недавнем исследовании, проведённом в 2013 году в США, были отмечены особенности распространения биоплёнок *Gardnerella vaginalis*, возникающих при бактериальном вагинозе¹¹. Главный вопрос, который исследователи ставили перед работой, — проникают ли биоплёнки в верхние отделы женских половых путей? Ведь бактериальный вагиноз прочно ассоциируется с поздней потерей беременности или преждевременными родами, по-видимому, именно из-за восходящей инфекции половых органов. Как оказалось, эти микробные сообщества способны расти и распространяться... на поверхность эндометрия и даже выше, что прогностически повышает риск неблагоприятных исходов беременности.

Образцы эндометрия были собраны у 46 женщин, из них 19 перенесли выскабливание в связи с неполным самопроизвольным абортom, а 27 — диагностическое выскаблива-

ние по поводу полипа эндометрия или маточного кровотечения. Образцы ткани маточной трубы были получены у 22 женщин, имевших в анамнезе резекцию фаллопиевых труб по неинфекционным показаниям (например, вследствие внематочной беременности). Бактериальный вагиноз выявлен у восьми пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности (8/19), у шести — после выскабливания в отсутствие беременности (6/27) и у четырёх — с резекцией фаллопиевых труб (4/22).

Общая распространённость бактериального вагиноза, ассоциированного с наличием биоплёнки *Gardnerella vaginalis*, составила 26,5%. При беременности, ассоциированной с этим заболеванием (в основном женщины с замершей беременностью и одна — с внематочной), инфекционные осложнения возникали в 3,6 раза чаще, нежели у небеременных с таким же диагнозом. Более того, биоплён-

ки *Gardnerella vaginalis*, **горосшие гоэнгометрия**, были обнаружены у пяти из восьми беременных и у двух из шести небеременных пациенток. У одной женщины с резекцией фаллопиевых труб биоплёнки были найдены на эпителии **маточной трубы**.

Исследователи пришли к заключению, что при наличии биоплёнки *Gardnerella vaginalis* во влагалище риск того, что она прорастёт в эндометрий, составляет 50% — у каждой второй такой пациентки. Риск микробной колонизации эндометрия и маточных труб, причём не только гарднереллой, но и другими патогенными микроорганизмами, у страдающих бактериальным вагинозом женщин повышен в 5,7 раза по сравнению со здоровыми.

А теперь вспомним, что бактериальный вагиноз чаще всего протекает бессимптомно. Так сколько же неблагоприятных исходов беременности с ним связано? Этот вопрос пока остаётся без ответа.

Технологии на стрекозиных крыльях

В прошлом году исследователи из Технологического университета Суинбёрна в Мельбурне обнаружили, что на крыльях цикад не может существовать синегнойная палочка. Первой мыслью была перспектива открытия нового биохимического соединения, эффективно уничтожающего бактерии. Однако оказалось, что дело не в биохимических свойствах, а в структуре поверхности: на крыльях насекомого находятся мельчайшие «наностолбики», повреждающие поверхность клеточной стенки — они буквально режут микроорганизмы на куски. Аналогичные нанообразования были потом найдены также у других насекомых, в частности на передних крыльях красной австралийской стрекозы.

Материал, так отлично поражающий микробы, был открыт ещё раньше, в 1990-х годах, и получил название «чёрный кремний»; он состоит из кремниевых цилиндров и весьма перспективен в изготовлении солнечных батарей высокой мощности.

Любопытно, что и чистый «чёрный кремний», и крылья стрекозы на ощупь очень гладкие, но грамотрицательной и грамположительной микрофлоре совершенно не подходят в качестве жилой поверхности и повреждают также защитную оболочку микробных спор. Так, были изучены бактерицидные возможности материала по отношению к синегнойной палочке, золотистому стафилококку и ультражестким спорам сенной палочки («родственница» сибирской язвы). В течение первых 3 ч после контакта поверхности ежеминутно уничтожали по 450 тыс. бактериальных клеток на квадратный сантиметр — это в 810 раз больше минимальной дозы, необходимой, чтобы заразить человека золотистым стафилококком, и в 77 400 раз больше, чтобы заразить синегнойной палочкой.

Возможно, промышленное производство «чёрного кремния» окажется слишком дорогим, однако специалисты отмечают, что существует большое количество других, аналогичных вариантов изготовления нанопервоповерхностей с бактерицидными свойствами. И вполне вероятно, что в ближайшие годы на медицинском рынке появятся изделия, созданные с использованием этой новой технологии*.

* По материалам сайта <http://gearmix.ru>.



© Донцов Евгений Викторович / Фотобанк.Порт

Такую систему биоплёнок (технология Sorbarod) можно использовать для определения взаимоотношений между микроорганизмами при бактериальном вагинозе.

Тем не менее для изучения биоплёнок *in vivo* пока ещё сохраняется много препятствий.



На сегодня перечисленные методы позволили удостовериться в том, что биоплёнки действительно могут быть опасны в плане развития заболеваний; начато изучение некоторых процессов, происходящих в их толще. Тем не менее пока что разработаны и стандартизированы способы выявления биоплёнок лишь для небольшого числа клинически значимых микроорганизмов. Когда же исследовательские возможности будут расширены и охватят более широкий спектр микрофлоры, следует ожидать любопытных практических открытий.

Сегодня уже очевидно, что микроорганизмы не просто могут в определённых условиях формировать биоплёнки — они в них существуют на границе сред практически всегда. Просто эта форма организации бактериальных колоний, существующая миллиарды лет, стала известной человечеству лишь недавно, и нам предстоит ещё множество исследований на тему, например, как заменить патологическую биоплёнку здоровой. Поиск и изучение веществ, которые могут подавлять образование биоплёнок и убивать бактерии в их составе, — чрезвычайно важная и актуальная задача медицинской микробиологии. Несмотря на широкий фронт работ и актуальность вопроса, до сих пор не найдено препаратов, которые могли бы полностью подавлять образование биоплёнок и разрушать их матрикс. Хочется думать, что дальнейшее изучение механизмов взаимодействия макроорганизма с микромиром шаг за шагом приведёт к выявлению оптимальных способов антибактериальной терапии, а в инструкциях к новым фармацевтическим разработкам, вероятно, отдельным пунктом теперь будет указана их эффективность в отношении патологических биоплёнок. **SP**

Библиографию см. на с. 102—103.

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



Хлоргексидин 16 мг

STADA
C O S

Для библиографических ссылок

- Маклецова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А.

Роль прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинов в патогенезе преждевременных родов // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 57–61.

- Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В.

Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивного лечения шейки матки // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 62–67.

via
scien
tia
rum

гестационный хранитель

Роль прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинов в патогенезе преждевременных родов

Авторы-обозреватели: канд. мед. наук
Светлана Александровна Маклецова, Ирина
Олеговна Курочкина, Ольга Александровна
Катаева (StatusPraesens)

По материалам доклада Igor Hudic
(Тузла, Босния и Герцеговина)

За последний год на конференциях и конгрессах всё чаще стали раздаваться реплики о том, что у невынашивания и недонашивания как частных выражений досрочного прерывания беременности может и должен быть **единый патогенетический механизм**. Как оказалось, эта мысль уже давно воодушевляет на научные подвиги зарубежных учёных. И мало того что накоплены убедительные доказательства подобной общности — ряд научных коллективов уже вступил в стадию практического внедрения новых знаний.

Учитывая особую актуальность для современной России проблемы преждевременных родов, редакция SP публикует освещение одного чрезвычайно любопытного доклада, прозвучавшего в Москве в ноябре 2013 года, куда для участия в конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» прибыл европейский учёный **Игорь Худик** (университет города Тузла, Босния и Герцеговина). Похоже, что исследования его интернациональной команды обещают уже в ближайшем будущем серьёзно расширить наши представления о практических аспектах медицины преждевременных родов.

О проблеме преждевременных родов в России образца 2012—2013 годов не говорит только ленивый. И это действительно непростая во всех смыслах тема. Сложности статистического учёта (и тут Россия к концу 2012 года всё же смогла представить вполне сопоставимые с мировыми данные*) — всего лишь один аспект проблемы, с которым ни в какое сравнение не идут трудности организационного и практического свойства. Эффективная маршрутизация для большинства российских территорий остаётся труднодостижимым идеалом, и женщины преждевременно рожают в учреждениях I и II уровней родовспоможения, где пока ещё слишком часто нет ни нужного оборудования, ни кадров, ни дорогостоящего лекарственного обеспечения.

Именно поэтому так востребованы в современной России научные и практические знания, позволяющие избежать или отсрочить наступление пре-

ждевременных родов. **Упредительная стратегия** — вот главный рефрен работы многих российских специалистов с 2012 года при малейшем подозрении на досрочное завершение беременности после 22 нед. Ультрасовременным представлениям по теме преждевременных родов и результатам научных работ 2013—2014 годов (часть из них пока ещё даже не опубликована) и было посвящено выступление нашего зарубежного коллеги.

Преждевременные роды как синдром

Свое выступление доктор Худик начал с краткого экскурса в новости терминологии. В научной литературе последних 5 лет всё чаще можно встретить термин

* См. статью «Статистическое зеркало нации» на с. 9.



© Dmitrijs Dmitrijevs / Shutterstock.com

[В случае преждевременных родов или самопроизвольного аборта доля Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к прогестерону, вполне сопоставима с таковой у небеременных — порядка 1–1,5%.]

«синдром преждевременных родов». Мировая медицинская общественность пришла к такой необходимости по нескольким причинам. Первая — это многофакторность досрочного прерывания беременности. Причины действительно различны и многообразны, однако все они приводят к **единому сценарию** — преждевременному началу родовой деятельности и завершению беременности. Именно поэтому в случае преждевременных родов правильнее говорить именно о синдроме, а не о самостоятельной нозологической форме.

Второй повод для внедрения представлений о синдромности преждевременных родов — потребности **выбирать разную тактику ведения** в зависимости от этиопатогенетических механизмов. Новая классификация* обязывает указывать в формулировке диагноза, помимо собственно синдрома, его причину, а это уже действительно нововведение: вместо обезличенной констатации факта недонашивания от врача требуют разобраться в этиологии, а от этого напрямую зависит врачебная тактика.

В ряду причин преждевременных родов выделяют: внутриутробную инфекцию, воспалительные процессы, ишемию и перерастяжение матки, нарушение распознавания аллогенов (очень заметная доля причин — около 20–30%), аллергические реакции, сосудистый фактор, истмико-цервикальную недостаточность и др.¹

* См. статью О.Д. Рудневой «Преждевременные роды: джунгли контраверсий» [StatusPraesens. 2013. №1 [12]. С. 17].

Взрослые игры иммунитета

Теория об изменении материнского иммунного статуса при гестации и дефектах распознавания аллогенов справедлива для преждевременных родов **в той же степени**, что и для невынашивания беременности.

В подтверждение этого тезиса доктор Худик продемонстрировал результаты научных работ по Т-лимфоцитам беременных. По мнению докладчика, ключевой факт для сохранения или прерывания гестации — наличие у Т-лимфоцитов рецепторов к прогестерону. Причём их количество прогрессивно растёт от I к III триместру — и максимально оно **как раз к концу беременности** (около 10% всей лимфоцитарной популяции)! Это крайне важно для понимания тех процессов, которые способствуют прогрессированию физиологической беременности. Не менее значимо, что в случае преждевременных родов или самопроизвольного аборта доля Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к прогестерону, гораздо ниже и вполне сопоставима с таковой у небеременных — порядка 1–1,5%.

Таким образом, чем больше женских Т-лимфоцитов экспрессируют на своей поверхности рецепторы к «главному гормону беременности», тем вероятнее нормальное течение гестации и родоразрешение в срок. И наоборот — недостаточное количество прогестероновых рецепторов может привести к самопроизвольным абортам и преждевременному прерыванию гестации².

Почему же для нормальной беременности так беспрецедентно важны Т-лимфоциты и их чувствительность к прогестерону? Как оказалось, именно они выступают главными дирижёрами всех необходимых для этого **иммунных реакций**. Как известно, половина антигенов плода имеет отцовское происхождение — а это более чем веский повод для иммунной системы начинать борьбу с генетически чужеродным материалом, который к тому же ведёт себя чрезвычайно **агрессивно** по отношению к стенке матки: процесс имплантации и последующей плацентации протекает с разрушением слизистой оболочки, «разъеданием» поверхностных слоёв миометрия и «вскрытием» просвета материнских сосудов — без этого невозможно организовать питание растущего плода.

Таким образом, обязательным условием пролонгации беременности становится мощная **модуляция работы иммунной системы** — она не должна работать против тканей плода и плаценты. И это обязательно как на ранних сроках беременности (о чём SP писал уже неоднократно), так и **на более поздних стадиях гестации**. Очевидно, что функцию запуска иммуномодулирующих функций Т-лимфоцитов берёт на себя именно **прогестерон**.

Сохранить нельзя прервать

Безусловно, прогестерон — полифункциональный гормон³. Он расслабляет миометрий тела матки, одновременно держит в тонусе её шейку, он блокирует влияние на матку и плод со стороны других стероидных гормонов, он же увеличивает стрессоустойчивость женщины за счёт «подстройки» работы ЦНС. Но самое для нас важное — он активизирует прогестероновые рецепторы на материнских лимфоцитах и децидуальных клетках, и те начинают вырабатывать одну чрезвычайно полезную субстанцию. На сцену выходит **прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ)**. Похоже, это одно из самых важных для сохранения беременности соединений **независимо от срока гестации**; это ключ к выживанию эмбриона и плода. И синтезируют его как раз Т-лимфоциты.

Функции ПИБФ также весьма разнообразны. Во-первых, он воздействует на В-лимфоциты, индуцируя выработку **асимметричных блокирующих антител**, которые не цитотоксичны сами по себе и к тому же за счёт своей асимметрии предупреждают цитотоксический ответ на антигены плода, обеспечивая ему своеобразную «маскировку». Во-вторых, ПИБФ **подавляет НК-клетки** — они теряют способность к деградации и высвобождению перфорина, а стало быть, не могут уничтожать другие клетки. В-третьих, ПИБФ заставляет Т-хелперы 2-го типа (Th2) вырабатывать «сохраняющий пакет» противовоспалительных цитокинов — так называемых Th₂-цитокинов³.

[Обязательное условие пролонгации беременности — мощная модуляция работы иммунной системы. Она не должна работать против тканей плода и плаценты.]

ПИБФ в целом оказывает на иммунную систему чрезвычайно **умиротворяющее влияние**, заставляя её удерживать противовоспалительный профиль активности. Можно вполне обоснованно утверждать, что достаточная концентрация прогестерона — повод и причина для выработки правильного объёма ПИБФ, что, в свою очередь, подавляет иммунный ответ Th₁-типа («прерывающий пакет» цитокинов) и выводит на первый план цитокины Т-хелперов 2-го типа, «сберегающие» беремен-

ность. Если же прогестерона мало, тогда не хватает и ПИБФ — партия «прерывающего пакета» берёт верх, и беременность прерывается независимо от её срока.

Индикатор нестабильности

В начале 2000-х годов были получены очень важные сведения, которым поначалу почему-то не придали большого значения. Было установлено, что физиологическая беременность характеризуется вполне **стройной динамикой** уровня ПИБФ: он непрерывно растёт до 37-й не-

дели гестации, а затем довольно резко снижается⁴. И это чрезвычайно любопытное явление можно считать одним из **механизмов**, запускающих подготовку к родовой деятельности как таковой.

При патологически протекающей беременности уровень ПИБФ характеризуется гораздо более скромной динамикой: низким общим уровнем, очень неубедительным нарастанием к 20–29 нед гестации с последующим падением к периоду 30–37 нед. Безусловно, это создаёт крайне неудачные для про-

Игорь Худик (Босния и Герцеговина), докт. мед. наук, сотрудник клиники акушерства и гинекологии Университетского клинического центра Тузлы. О масштабах его научной деятельности весьма красноречиво свидетельствует внушительный список публикаций и участие в конференциях, освещающих проблему преждевременных родов: 22 статьи в ведущих научных журналах Европы и Америки только за период 2012–2014 годов. И, судя по востребованности темы и активной позиции молодого учёного, это не предел.



лонгации беременности условия и обеспечивает основу для преждевременных родов. И эта чёткая зависимость была доказана доктором Худиком и его коллегами.

В 2011 году сразу три ведущих научных издания («Американский журнал репродуктивной иммунологии», «Журнал пренатальной медицины»⁵, «Диагностика и лечение плода»⁶) опубликовали результаты исследования, суть которого сводилась к определению уровня ПИБФ в сыворотке крови на 24–33-й неделях беременности у женщин с преждевременными родами, угрожающими преждевременными родами и нормально протекающей беременностью. В соответствии с целями исследования были сформированы три группы пациенток:

- женщины с симптомами преждевременных родов и досрочным завершением беременности;
- пациентки с аналогичными симптомами, но родами в срок;
- женщины с нормально протекавшей беременностью.

[Численность ПИБФ-синтезирующих клеток дозозависимо увеличивают и прогестерон, и его аналог дидрогестерон.]

Оказалось, что самый низкий уровень ПИБФ как в моче, так и в сыворотке крови был у женщин с состоявшимися вскоре преждевременными родами. Сывороточное содержание ПИБФ у здоровых беременных составило в среднем 272 нг/мл, а при угрозе преждевременных родов было почти на 40% меньше — 171 нг/мл⁷. Проанализировав время между забором проб и началом родовой деятельности у беременных, выяснили: концентрация ПИБФ была достоверно ниже у тех, чья родовая деятельность началась вскоре после забора материала.

На основании этих данных было высказано предположение о том, что концентрация ПИБФ может быть использована как **прогностический фактор**. Этот факт лёг в основу дальнейших исследований докладчика и его коллег.

Результаты «на вырост»

Разбирая вопрос о возможностях фармакологического восстановления уровня ПИБФ, докладчик привёл результаты недавнего исследования (2011 год). Было установлено, что численность ПИБФ-синтезирующих клеток значимо и до-

Увы, не сейчас

Жаль, но сегодня Москва не может похвастаться возможностью определения в крови или в моче уровня ПИБФ. Чтобы выяснить, делают ли где-то подобный анализ, редакция SP обзвонила пять ведущих диагностических центров столицы. К сожалению, положительного результата мы не добились, ответ был везде одинаков — исследование на ПИБФ в перечень услуг не включено.

зависимо увеличивают как прогестерон, так и его аналог дидрогестерон⁸. И это стало отправной точкой для смелой исследовательской идеи. Учёные решили попробовать доказать логическую связь: «клиническая картина угрожающих преждевременных родов → даём дидрогестерон → рост числа ПИБФ-синтезирующих клеток → **продолгование беременности при угрожающих преждевременных родах**».

В исследование были включены 80 женщин с достоверными признаками угрожающих преждевременных родов. Критерием постановки диагноза служило **наличие регулярной родовой деятельности матки** (не менее двух схваток за 10 мин на протяжении по меньшей мере 30 мин) в сочетании с одним из следующих признаков со стороны шейки матки:

- укорочение менее 2 см + 1 см раскрытия;
- укорочение менее 2 см + размягчение шейки матки;
- раскрытие более 1 см + размягчение шейки матки;
- укорочение шейки матки менее 3 см.

Беременным первой группы (50 участниц) был назначен **дидрогестерон*** в дозе 80 мг/сут (по 20 мг 4 раза в день) в течение 10 дней, а затем по 60 мг/сут до 37 нед беременности. Во второй группе дидрогестерон не применяли. Всем пациенткам в это время проводили парентеральную токолитическую терапию. Назначенное лечение зависело от времени поступления в стационар. (Доктор Худик счёл необходимым отметить отдельным слайдом, что исследование не поддерживалось фармкомпаниями и авторы берут на себя ответственность заявить об отсутствии конфликта интересов.)

У всех женщин исследовали мочу и сыворотку крови до начала терапии и через 10 дней. Помимо уровней прогестерона, эстрадиола, противовоспалительных и провоспалительных цитокинов исследователей особенно интересовала **концентрация ПИБФ в крови и моче**.

О полученных **клинических** данных доктор Худик рассказывал с большим воодушевлением — и вполне понятно почему: результаты получились довольно впечатляющими.

1. В группе терапии дидрогестероном достоверно больше женщин смогли доносить беременность до 38 нед — 65% по сравнению с 56% беременных, не получавших дидрогестерон.

2. Лечение дидрогестероном даже в случае реализации угрозы преждевременных родов позволило увеличить средний срок беременности **на 2 нед** — до 37 нед, тогда как у женщин без дидрогестероновой терапии средняя длительность беременности составила 35 нед.

Энтузиазм учёного вполне можно понять: мало того что доля преждевременных родов на терапии дидрогестероном сократилась почти на 9% — такой подход давал женщине и плоду **две дополнительные недели внутриутробного развития**. Две совершенно драгоценные недели для созревания лёгких и всех других систем плода. Неонатологи хорошо представляют разницу между 35- и 37-недельным плодом и понимают, как ценен каждый день, не говоря уже о 2 нед.

Вполне естественно, что в основе этого удивительного клинического результата лежала лабораторно доказанная динамика концентрации **ПИБФ** у беременных в обеих группах. На фоне приёма дидрогестерона были обнаружены значимые от-

* В Российской Федерации дидрогестерон разрешён к применению только до 20 нед беременности.

личия до и после лечения: до назначения препарата концентрация ПИБФ в сыворотке крови составляла 138 нг/мл, после — 289 нг/мл, в моче — 19 нг/мл и 29 нг/мл соответственно. В группе без дидрогестерона концентрация ПИБФ до и после лечения достоверно не отличалась.

Следует обратить внимание, что в моче концентрация ПИБФ была сопоставима с концентрацией в крови. И если забор крови для анализа может быть сопряжён с определёнными трудностями, анализ мочи — метод неинвазивный и широко доступный.

При лечении дидрогестероном прослеживалось также значимое повышение ИЛ-10. И это перекликается с результатами других исследований, доказавших, что ИЛ-10 как противовоспалительный цитокин также имеет значение в патогенезе преждевременных родов. Исследования в этом направлении уже идут в Германии⁹, Бахрейне¹⁰ и других странах, где в том числе изучают терапевтические возможности этого интерлейкина в отношении профилактики преждевременных родов. Правда, о возможностях повышения ИЛ-10 на фоне прогестероновой терапии до настоящего времени сообщений не было.

Знак равенства?

Рассказывая о полученных результатах, докладчик поделился любопытной эмпирической находкой — в группе дидрогестерона статистически значимо выросла концентрация **собственного** прогестерона: со 182 до 236 нмоль/мл. Доктор Худик рассказал, как после публикации исследования в редакцию Journal of Reproductive Immunology поступил вопрос от читателя из Австралии: «Можно ли ставить знак равенства между дидрогестероном и прогестероном?» Очевидно, читатель предполагал, что повышение прогестерона обусловлено его экзогенным поступлением.

Однако в том-то и дело, что ретропрогестерон, по идее, не должен сказываться на сывороточном уровне прогестерона. Однако изменение концентрации в крови эндогенного прогестерона доказано в ходе реального лабораторного исследования — и этот эффект можно довольно легко зафик-



© Bildvision AB / Shutterstock.com

сировать и совсем несложно воспроизвести в стандартных лабораторных условиях. Эта загадка, и доктор Худик сообщил, что сейчас он и его коллеги как раз занимаются изучением механизма, который приводит к тому, что при приёме дидрогестерона растёт уровень эндогенного прогестерона.



Выводы этого чрезвычайно увлекательного доклада сулят репродуктологам новые возможности уже в ближайшем будущем. Во-первых, очевидно, что по низкому уровню ПИБФ можно судить о риске в ближайшем будущем преждевременных родов, именно поэтому эту субстанцию можно и нужно использовать как самостоятельный **прогностический маркер** действительно неблагоприятного исхода беременности.

Во-вторых, ещё 5 лет назад вопрос применения прогестерона и прогестагенов для **предотвращения** досрочных родов не имел однозначного ответа. Однако накопившиеся за этот период доказательные данные внесли ясность и чётко обозначили новую стратегию.

Перспектива тем более привлекательна, что исследователи не собираются останавливаться на достигнутом: Игорь Худик в конце доклада поделился самыми свежими и пока ещё не опубликованными данными, теперь уже с участием 200 пациенток, полностью подтверждающими ранее полученные результаты.

Изучение свойств дидрогестерона ещё не закончено, но уже сейчас можно с высокой степенью уверенности говорить о том, что вклад этой группы препаратов в профилактику досрочного прерывания беременности может быть очень ощутимым. Остаётся только надеяться, что в РФ будет пересмотрена официальная инструкция (дидрогестерон разрешён лишь до 20 нед), и тогда у российских врачей появится для работы при преждевременных родах новый инструмент, позволяющий уменьшить число преждевременных родов и продлить гестацию.

Две недели. Для внутриутробного развития — это действительно очень долгий срок. **SP**

Библиографию см. на с. 102–103.



решительно и навсегда

Эффективность реабилитационных мероприятий
после деструктивного лечения шейки матки



Авторы: Татьяна Анатольевна **Обоскалова**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Уральского ГМУ; Ирина Николаевна **Кононова**, канд. мед. наук, доц. той же кафедры; Екатерина Сергеевна **Ворошилина**, докт. мед. наук, доц. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунопатологии Уральского ГМУ; Татьяна Владимировна **Кузина**, акушер-гинеколог, женская консультация №1 ЦГБ №7 Екатеринбурга (Екатеринбург)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

В первом десятилетии XXI века цервикальная заболеваемость растёт неуклонно и постоянно: женщины с болезнями шейки матки всё чаще приходят на приём к гинекологу. И такую нерадостную тенденцию наблюдают не только в России, но и во всём мире. Причин много, и не все из них известны, однако в числе первых следует назвать две — реальное учащение инфицированности ВПЧ и растущая «зоркость» системы диагностики болезней шейки матки, в том числе и в первую очередь — предраковых.

В структуре всей гинекологической заболеваемости на долю болезней шейки матки приходится около 6% (например, по данным Управления здравоохранения Екатеринбурга — 61%). При таком исключительно тяжёлом положении дел любые возможности улучшить оказание помощи этим женщинам приобретают особую ценность. Группа исследователей из Уральского ГМУ изучала перспективный способ предотвращать рецидив болезни (параллельно с улучшением репаративных процессов) после деструктивного лечения заболеваний шейки матки.

Одна из больших проблем современной цервикологии — рецидивы CIN после **качественно** проведённого деструктивного лечения. По данным различных авторов, CIN возникает повторно у 15–35% прооперированных пациенток, в среднем — у 26%¹. Эти статистические выкладки свидетельствуют о том, что сама врачебная тактика далеко не идеальна — на повторное лечение придёт одна из каждых четырёх женщин. Нельзя снимать со счетов и мнение самой пациентки, которая может в категоричной форме и не вполне обоснованно высказывать сомнения в профессиональной компетенции врача. Таким образом, поиск способов минимизировать риск рецидива — действительно актуальная задача. Именно её решению и была посвящена работа авторов настоящей статьи.

Однако, прежде чем перейти к сути представляемого исследования, важно разобраться в том, почему возникают рецидивы ВПЧ-инфекции, а в последующем — и самой CIN.

Наведённый канцерогенез

Онкогенным потенциалом обладают все представители рода *Papillomavirus*, однако некоторые из них (в первую очередь ВПЧ 16-го, 18-го, 35-го и некоторых других типов) приводят к малигнизации гораздо чаще остальных, и поэтому их называют вирусами высокого онкогенного риска.

За канцерогенным действием этих инфекционных агентов стоит прежде всего **онкобелок E7**. За последние 20 лет ему было посвящено множество работ, выяснивших, каким образом он способствует озлокачествлению здоровых тканей. Ещё в конце 2000-х годов было установлено, что ген E7 — нормальная составляющая генетического аппарата папилломавируса. Он представляет собой фрагмент вирусной кольцевой двухцепочечной ДНК и соседствует с другими генами, пронумерованным от E1 до E6. Тем не менее от большинства из них, ответственных в основном за репликацию, ген E7 отличается главным: он кодирует белок, вызывающий онкотрансформацию эпителиальных клеток, — онкобелок E7.

Именно этот белок обеспечивает вирусу огромные эволюционные преимущества: блокируя естественную гибель клетки (а как раз в этом заключается смысл злокачественного перерождения последней) и стимулируя клеточную пролиферацию, вирус обретает возможность, по сути, «вечной жизни» в составе клеточного генома. Главный механизм подобного воздействия онкобелка E7 заключается в инактивации белков-супрессоров опухолевого роста.

инфект устанавливает контроль над клеточным делением. Эту стадию называют интегративной (лат. *integratio* «соединение», здесь имеется в виду слияние вирусного и клеточного геномов). В этот период вирусные частицы уже не способны к воспроизводству. Свой потенциал они воплощают иначе — стимулируют рост новообразования; при этом деление клетки означает удвоение и генетического материала вируса. При встраивании вирусной ДНК в хромосо-

[Белок E7 используют в качестве онкомаркера: его выявляют у 81% женщин с дисплазиями шейки матки и у 75% — с цервикальным раком.]

После проникновения в клетку вирус проявляет онкогенность далеко не сразу. Сначала он на 3–4 мес «задерживается» в цитоплазме незрелых эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек. В этот период, называемый эписомальной стадией инфекции, ВПЧ воспроизводит вирусные частицы, а клеточный геном пока не повреждается. Только в эписомальной стадии вирус может инфицировать другие органы и ткани. Если позволят ресурсы иммунной системы, именно на этой стадии вирус может быть полностью элиминирован из организма.

Тем не менее вирус неудержимо стремится дальше: ему необходимо попасть в ядро клетки, добраться до хромосом и встроить свою ДНК в геном эпителиальных клеток. Тем самым

му эпителиоцитов активируется синтез онкобелка E7 и **стартует процесс малигнизации поражённых клеток**.

Представление об онкобелке E7, связанном с жизненным циклом ВПЧ, не только сыграло существенную роль в понимании этиопатогенеза злокачественных новообразований, но и пригодилось **на практике**. Арсенал диагностических методов, позволяющих оценить онкогенный риск недавно начавшегося неопластического процесса, расширился: в качестве онкомаркера стали использовать белок E7. Его выявляют у 81% женщин с дисплазиями шейки матки и у 75% — с цервикальным раком; кроме того, в зависимости от уровня E7 устанавливают также стадию вирусной инфекции и прогнозируют вероятность спонтанной элиминации.



© barnie. Pentzi / Shutterstock.com

Таким образом, инфицированная папилломавирусом клетка обладает одной опасной характеристикой — **она способна к активной и быстрой пролиферации** за счёт инкорпорированного в геном ДНК вируса, синтеза онкобелка Е7 и подавления белков-супрессоров опухолевого роста. Именно это свойство **сохранившихся** инфицированных клеток лежит в основе быстро возникающих и частых рецидивов CIN после деструктивного лечения.

Это действительно непросто — удалить **все** заражённые клетки, и обычно их небольшая часть всё же остаётся.

Иммунная система под ударом

В принципе с неудалёнными клетками, инфицированными ВПЧ, могла бы справиться иммунная система, однако специфика инфекционного процесса такова, что сам иммунитет оказывается под ударом. Значимый аспект патогенетической картины папилломавирусной инфекции — **иммунная гипофункция**^{2,3}.

Выяснилось, что ВПЧ долгое время способен оставаться незаметным для иммунной системы^{4,5}; слабое антителообразование запускается лишь спустя 3–12 мес от начала инфекционного процесса. Только у 50% инфицированных спустя 18 мес можно определить антитела — и то в низких титрах. Как вирусу удаётся этого добиться? Сегодня известно лишь о некоторых из его «уловок».

[Для папилломавирусной инфекции типична иммунная гипофункция, проявляющаяся как на системном, так и на местном уровне.]

Во-первых, экспрессия вирусных генов в поражённых клетках длительное время очень ограничена, происходит медленно, в связи с чем сами клетки сохраняют свою целостность, не повреждаются, а их функционал практически не страдает. Именно поэтому клетки не выставляют на своей поверхности никаких сигнальных молекул — возбудитель остаётся незаметным для иммунных клеток. К тому же вирус не проникает в кровь —

его жизненный цикл не предусматривает стадию виремии.

Во-вторых, вирус инфицирует только базальный слой эпителия и остаётся в его пределах всю эпизодическую стадию, пока в поражённых клетках не начнутся трансформационные процессы. Антигенпредставляющие клетки он не затрагивает, следовательно, не активируются ни антигенпредставляющие клетки, ни зависящие от них Т-лимфоциты.

Как «подавитель» иммунного ответа проявил себя и уже упоминавшийся онкобелок Е7 (правда, «работает» он в паре с онкобелком Е6). Результатом становится не просто иммунная «невидимость» вируса, но и вполне ощутимое **ослабление иммунной системы** — как на системном, так и в большей степени на местном уровне^{2,6–11}. Для иммунного статуса при ВПЧ-инфекции характерны довольно заметные сдвиги.

- Подавлены главные регуляторы иммунного ответа организма — Т-лимфоциты.
- Способность к активации НК-клеток, главных клеточных «чистильщиков», заметно снижена.
- Уменьшены концентрации ИЛ-2 («фактор роста естественных киллеров»), противовоспалительных цитокинов ИЛ-12, ИФН- γ , благодаря которым соседние с заражёнными клетки становятся невосприимчивыми к ВПЧ.
- Антипролиферативное действие ИФН- α также ограничено.
- Синтез противовоспалительного ФНО- α усилен.

Результатом становится очевидная слабость иммунной системы — она не способна ни элиминировать ВПЧ, ни изъять заражённые клетки. Очевидно, что одномоментное удаление при операции всего конгломерата заражённых клеток (в составе удаляемых или прижигаемых при хирургическом лечении тканей) не сможет быстро отразиться на состоянии иммунитета. Сохраняющийся иммунодефицит обеспечивает прекрас-

ные условия для быстрой пролиферации **неудаённых инфицированных клеток**. Не опасаясь агрессии со стороны ослабленного иммунитета, ВПЧ **продолжает персистировать и поддерживать раковое перерождение**.

Таким образом, борьба с иммунной дисфункцией в ранний послеоперационный период теоретически могла бы стать хорошим решением проблемы повторного возникновения CIN. В том числе этой идеей руководствовались авторы настоящей статьи, планируя собственное исследование.

Всё внимание на иммунитет

В исследование вошли 95 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с предраковыми заболеваниями шейки матки. Все они были полноценно обследованы: выполнены микроскопия и бактериоскопия содержимого влагалища и цервикального канала (до и после лечения), расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, гистология биоптатов. Не менее внимательно был изучен иммунный статус: определены уровни секреторного IgA, ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α .

В конечном итоге были отобраны 60 женщин с CIN I; каждой из них проведена аргонплазменная абляция шейки матки без соприкосновения электрода с тканями (в режиме «спрей») с однократной обработкой участка вмешательства водным раствором хлоргексидина. Контрольную явку назначили на 7-й день после вмешательства.

Тогда же пролеченных женщин поделили на две группы: в одной (30 пациенток) был назначен комплексный препарат «Депантол» (1 свеча 2 раза в сутки интравагинально) с 7-го дня на протяжении 10 сут после аргонплазменной абляции шейки матки. Остальных женщин (вторая группа, тоже 30 пациенток) от каких-либо назначений (кроме гигиенических мероприятий) после оперативного вмешательства по поводу CIN I освободили. Группу контроля составили женщины с визуально неизменённой шейкой матки и отсутствием вирусной инфекции (n=20).

На 7-й день во всех группах после деструктивного лечения были изучены особенности местного иммунитета; такое же исследование иммунного статуса предприняли через 10 дней лечения.

Подтверждая данные научной литературы, даже на 7-й день после деструкции ткани сохранялась иммунодепрессия, выражавшаяся в заметно **сниженной активности секреторного IgA** (более чем в 2 раза). **Уровень интерферонов**, главных агентов в борьбе с вирусами, также был снижен более чем двукратно. Зато содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 достоверно подросло (в 5–8 раз) — это говорило о **напряжённости макрофагально-фагоцитарных реакций** в ответ на активацию условно-патогенной микрофлоры после деструкции и отторжения струпа.

После лечения

Вышеописанная реакция иммунной системы отражает два патогенетических процесса: снижение **противовирусной реактивности** как следствие персистирующей ВПЧ-инфекции (1) и активацию **антибактериальной защиты** в ответ на чрезмерное размножение микрофлоры (2). Таким образом, с точки зрения иммунной системы, оптимальная врачебная помощь в этой ситуации должна была бы предполагать иммуномодулирующее и антибактериальное влияния. Обе задачи довольно эффективно были решены с помощью препарата «Депантол» в форме вагинальных суппозиториях, содержащих два активных компонента — декспантенол (0,1 г) и хлоргексидин (0,016 г).



[Частота рецидивов CIN после деструктивных методов лечения — 26%, и одного хирургического удаления изменённой ткани недостаточно.]

Применение этих веществ в клинической практике по отдельности исчисляется десятилетиями: хлоргексидин используют вот уже более 60 лет, декспантенол — более 20. Их терапевтические свойства хорошо изучены: хлоргексидин обладает антимикробным действием в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры, в том числе таких специфичных при бактериальном вагинозе, как *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Однако при этом он остаётся практически индифферентным к лактобактериям, что делает его средством выбора для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища.

Декспантенол, также входящий в состав препарата «Депантол», используют в гинекологии широко из-за его репаративных свойств; более того, он привлекает внимание мирового исследовательского сообщества, на что указывает заметное количество посвящённых ему работ (PubMed). Механизмы регенераторной активности декспантенола были выяснены не так давно, что только подогрело интерес клиницистов к декспантенолу. Оказалось, что в фибробластах (они секретируют проколлаген и проэластин) под воздействием декспантенола изменяется экспрессия генов и вместо обычного коллагена I типа (типичен для рубцовой ткани) они вырабатывают больше коллагена IV типа¹². Такая смена «производственной продукции» лежит в основе важнейшего свойства этого лекарственного агента — препятствия рубцеванию. Репаративные способности декспантенола обусловлены также рядом других его биологических эффектов: усилением пролиферации и миграции фибробластов в раневое пространство¹³, мощным геномодулирующим воздействием, ускоряющим процесс раневого заживления¹⁴.

Противоопухолевый иммунитет

В отличие от лиц с иммунодефицитом, у которых частота опухолей по сравнению с общей популяцией повышена, у здорового человека иммунная система способна находить и уничтожать изменённые раковые клетки — срабатывает иммунный противоопухолевый механизм.

Иммунологический надзор обеспечивают цитотоксические Т-лимфоциты, которые распознают и уничтожают изменённые раковые клетки всеми возможными способами. К примеру, посредством секреторных пузырьков, содержащих расщепляющие мембрану опухолевой клетки перфорины и гранзимы; или с помощью секреции фактора некроза опухоли, также обладающего противоопухолевой активностью. Другой и, вероятно, более важный механизм противоопухолевой борьбы — апоптоз атипичных клеток, индуцируемый Т-лимфоцитами.

Итоговое влияние препарата «Депантол» (схема применения: по одному суппозиторию 2 раза в сутки интравагинально в течение 10 дней) в ходе проведённого исследования отразилось на параметрах местного иммунитета самым благоприятным образом: помимо почти двукратного выигрыша в концентрации секреторного IgA результативно **восстановился интерфероновый статус** — во влагалищном секрете достоверно возросли уровни ИФН-α и ИФН-γ, что стало ярким проявлением нормализации противовирусной реактивности. Концентрация провоспалительных цитокинов, наоборот, снизилась — как и должно было случиться при введении мощного антисептического средства, устраняющего необходимость борьбы с расплодившейся условно-патогенной микрофлорой.

Иммунные сдвиги нашли яркое подтверждение при **клинической оценке** развития ситуации. На 15-й день после оперативного вмешательства многослойный плоский эпителий на экзоцервиксе был выявлен у 67% пациенток, получавших комплексную терапию средством «Депантол», и лишь у 45% женщин, прошедших исключительно хирургическое лечение ($p < 0,05$). Нормальную зону трансформации на уровне внутреннего зева обнаружили у 27% женщин первой группы и у 13% — во второй. Декспантенол в очередной раз доказал свои репаративные возможности.

Однако наиболее выразительно значимость комплексного лечения с включением препарата «Депантол» продемонстрировала **частота рецидивов заболевания**: на протяжении 6 мес ни у одной представительницы первой группы картина CIN I повторно **не была обнаружена**. А вот во второй группе у 10% женщин (три пациентки) в течение полугода неоплазия возникла вновь.



Вирусная концепция цервикального канцерогенеза, конечно, принципиально изменила подходы к лечению диспластических процессов шейки матки, и тем не менее хирургические методы продолжают занимать главенствующие позиции. Важно понимать, что при эпителиальной атипии вирус уже содержится в геноме клетки и остановить процесс опухолевого перерождения клеток очень сложно. Ввиду этого **изменённая ткань должна быть удалена с использованием хирургического метода**.

Однако факт остаётся фактом: в целом частота повторных эпизодов цервикальной неоплазии после деструктивных методов лечения составляет 26%¹, поэтому ограничиваться иссечением изменённой ткани, учитывая доказанную иммунодепрессию и неспособность иммунитета элиминировать оставленные после деструкции инфицированные клетки, было бы весьма опрометчиво. В связи с этим всё большего внимания заслуживает вспомогательная этиопатогенетическая терапия комплексными препаратами¹⁵, в том числе на основе декспантенола и хлоргексидина.

Располагаем ли мы сегодня временем, кадрами и ресурсами, чтобы оставлять шансы повторным эпизодам неоплазии? Нет. Справиться за одну попытку — цель, достойная специалиста. **SP**

Библиографию см. на с. 102–103.

вагинальные свечи Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

Быстрая регенерация и санация

Депантол® – препарат с комбинированным составом, обладает регенерирующим и антисептическим действием

- Ускоренная эпителизация шейки матки
- Быстрое заживление слизистой влагалища
- Сокращение сроков лечения
- Разрешен к применению при беременности и лактации



Рег. номер ЛСР–003902/07 от 19.11.2007
Реклама

STADA
C I S



StatusPraesens

Экстра генито логия

Для библиографических ссылок

- Хрянин А.А. Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 69–76 • Дикке Г.Б. Менструальная мигрень: новое в доказательных подходах // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 78–83.

герпес под подушкой

Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции:
многолетний мониторинг



Автор: Алексей Алексеевич Хрянин, докт. мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского ГМУ, вице-президент Сибирской ассоциации акушеров-гинекологов и дерматовенерологов (Новосибирск)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Более 20 лет назад — в 1993 году — в Российской Федерации была введена обязательная регистрация случаев генитального герпеса. Тем не менее гиподиагностика этого заболевания до сих пор остаётся актуальной практической проблемой, и таким же образом дело обстоит не только у нас, но и в странах ближнего зарубежья.

Просто сравним цифры. В США заболеваемость составляет 200 случаев на 100 тыс. жителей в год. В Западной Европе поменьше — в среднем 80 на 100 тыс. населения. И это в целом вполне можно принять на веру. Но можно ли поверить официальной статистике Украины — 15 случаев на 100 тыс. — или России: 21,7 случая (данные 2005 года)¹⁻³? А недооценка этого заболевания опасна, особенно в акушерстве, поскольку неонатальный герпес способен уносить жизни до 80% инфицированных новорождённых, оставляя выживших инвалидами с нарушением работы центральной нервной системы⁴.

Если рассматривать заболеваемость герпесом на карте мира, то сразу видны два правдоподобных полюса. Место наивысшего накала, конечно, Африка: до 80% взрослых женщин и до 50% мужчин серопозитивны по ВПГ-2. Кстати, независимо от географии наиболее высокие показатели инфицированности ВПГ-2 отмечены у ВИЧ-позитивных лиц, что отражает как проблемность социального поведения этой группы населения, так и взаимопотенцирующее действие обеих инфекций¹. Не менее высока доля серопозитивных лиц среди пациентов клиник, специализирующихся на лечении и профилактике инфекций, передаваемых половым путём, — до 86%.

Самая благоприятная ситуация в Испании, где серопозитивны 4% женского и 3% мужского населения соответственно. Если взять эту страну за эталон, то наиболее близки к нему Италия и Великобритания со своими одинаковыми показателями — 7 и 5% женского и мужского населения. В среднем же в Западной Европе показатель серопозитивности держится на уровне 16,5%.

По данным ввозской глобальной оценки распространённости (общее количество случаев) и заболеваемости (число новых случаев) ВПГ-2, в мире инфицированы более чем полмиллиарда людей, и каждый год к ним прибавляются ещё по 24 млн⁴. Существует мнение, что в развитых странах генитальным герпесом может страдать 10–20% взрослого населения¹. В многочисленных популяционных исследованиях показано, что уровень заболеваемости генитальным герпесом повышается с возрастом: единичные случаи выявляют до 14 лет, а самая высокая заболеваемость — у 20–29-летних. Второй пик приходится на 35–40 лет. Основными факторами риска генитального герпеса выступают большое количество половых партнёров на протяжении жизни, раннее начало сексуальной жизни, мужской гомосексуализм, принадлежность к негроидной расе, женский пол (!) и наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путём^{1,5,6}.

Что же касается России, то эпидемиология генитального герпеса у нас изучена явно недостаточно. Известно, что доля серопозитивных людей в популяции

увеличивается с возрастом: от 1% у подростков 14–17 лет до 19–38% в возрасте 55–64 лет. Более точных достоверных цифр, которые можно было бы сравнить с зарубежными, за последние 10–15 лет найти не удастся⁷. При этом регистрируемая заболеваемость (чуть менее 22 на 100 тыс.) сравнительно с развитыми странами подозрительно низка.

Вероятно, мы наблюдаем недорегистрацию, и причины этого явления довольно легко обозначить. Первая — низкая обращаемость вследствие недостатка информированности населения. Часть больных с такой симптоматикой, как зуд, жжение или выделения из половых путей, не считают её достаточным поводом, чтобы обращаться к врачу, а значит, не получают лечения, не заботятся о предохранении и длительное время выступают резервуаром генитального герпеса в популяции. Вторая причина — частные клиники, не всегда добросовестно подающие сведения в регистрирующие инстанции.

И всё же к какому «полюсу» наша страна действительно более близка — к Испании или к Африке? Истинную

распространённость инфекции в Сибири взялась определить команда профессионалов-энтузиастов, осуществив одно из тех многолетних эпидемиологических исследований, которые в России сегодняшнего дня — действительно большая редкость.

Штрихи к портрету

ДНК-содержащие вирусы семейства *Herpesviridae* персистируют в организме хозяина пожизненно — генетический материал вируса встраивается в ДНК **нервных клеток** человека: ВПГ-1 осваивает ганглии тройничного нерва, ВПГ-2 — тазовые ганглии (а также клетки слизистых оболочек половых путей, например цервикального эпителия). Это едва ли не самые распространённые в популяции патогенные микробы^{6,8,9}. Сегодня известны восемь типов герпесвирусов, однако орофациальные и генитальные поражения вызывают только два типа: ВПГ-1 (преимущественно лабиальный герпес) и более опасный последствиями ВПГ-2^{1,10}.

Передача ВПГ-2, как правило, происходит половым путём, но возможен и вертикальный путь передачи — от матери к ребёнку во время родов.

У 70–80% больных генитальным герпесом заболевание вызвано ВПГ-2, а у остальных 20–30% — ВПГ-1. Тем не менее в последние годы ВПГ-1 в мочеполовом тракте выявляют всё чаще¹¹. Скорее всего происходит это по двум причинам: во-первых, в социуме всё большее распространение получают орогенитальные контакты, а во-вторых (и эта причина гораздо прозаичнее), с внедрением высокоточных методов диагностики вирусные инфекции стали лучше выявлять.

Инфицирование ВПГ-1, как правило, не препятствует заражению человека ВПГ-2, однако вследствие чрезвычайно высокой гомологии вирусных геномов, а значит, и кодируемых ими белков-антигенов большая часть антител у инфицированных лиц перекрёстно реагирует как с первым, так и со вторым типом ВПГ¹, что серьёзно затрудняет приживаемость вируса, поступившего на уже «занятый» плацдарм.

Герпес против рака?

Оказывается, не только атом может быть мирным, но и вирус простого герпеса. Более 10 лет в различных биотехнологических лабораториях мира специалисты пытались реализовать честолюбивые планы: использовать вирусы против рака. Однако для этого надо было так «надрессировать» патоген, чтобы тот атаковал только атипичные опухолевые клетки и не трогал здоровые. Международной группе специалистов во главе с немецким экспертом Акселем Мешедером (Axel Mescheder) это, похоже, удалось — о первых результатах онколитического воздействия герпеса они сообщили в 2010 году²³.

Генетически модифицированный штамм вируса герпеса NV1020 сначала исследовали в циклах с культурой раковых клеток печени — он размножался только в атипичных клетках. Затем, после оснаждающих экспериментов на подопытных животных, биотехнология была протестирована в клинике. Вирус был испытан на больном колоректальным раком в терминальной стадии (у пациента насчитывали 10 метастатических очагов рака в печени и четыре — в лёгких), когда химиотерапия уже не помогает. Пациент получал внутривенно препарат с вирусом герпеса NV1020 на протяжении 4 нед, а затем курс химиотерапии. Тесты показали, что NV1020 не обязательно излечивает болезнь, но однозначно способен продлевать пациентам жизнь. Через 6 мес очаги рака в печени практически исчезли.

В 2011 году на ежегодной конференции Европейского общества медицинской онкологии в Лугано (Швейцария) Аксель Мешедер заявил: «...Этот вирус не реплицируется в здоровых, нормальных клетках, и мы надеемся, что он сможет бороться с раком и не будет давать побочных эффектов в других частях организма». Исследования продолжаются.

Небезопасный спутник

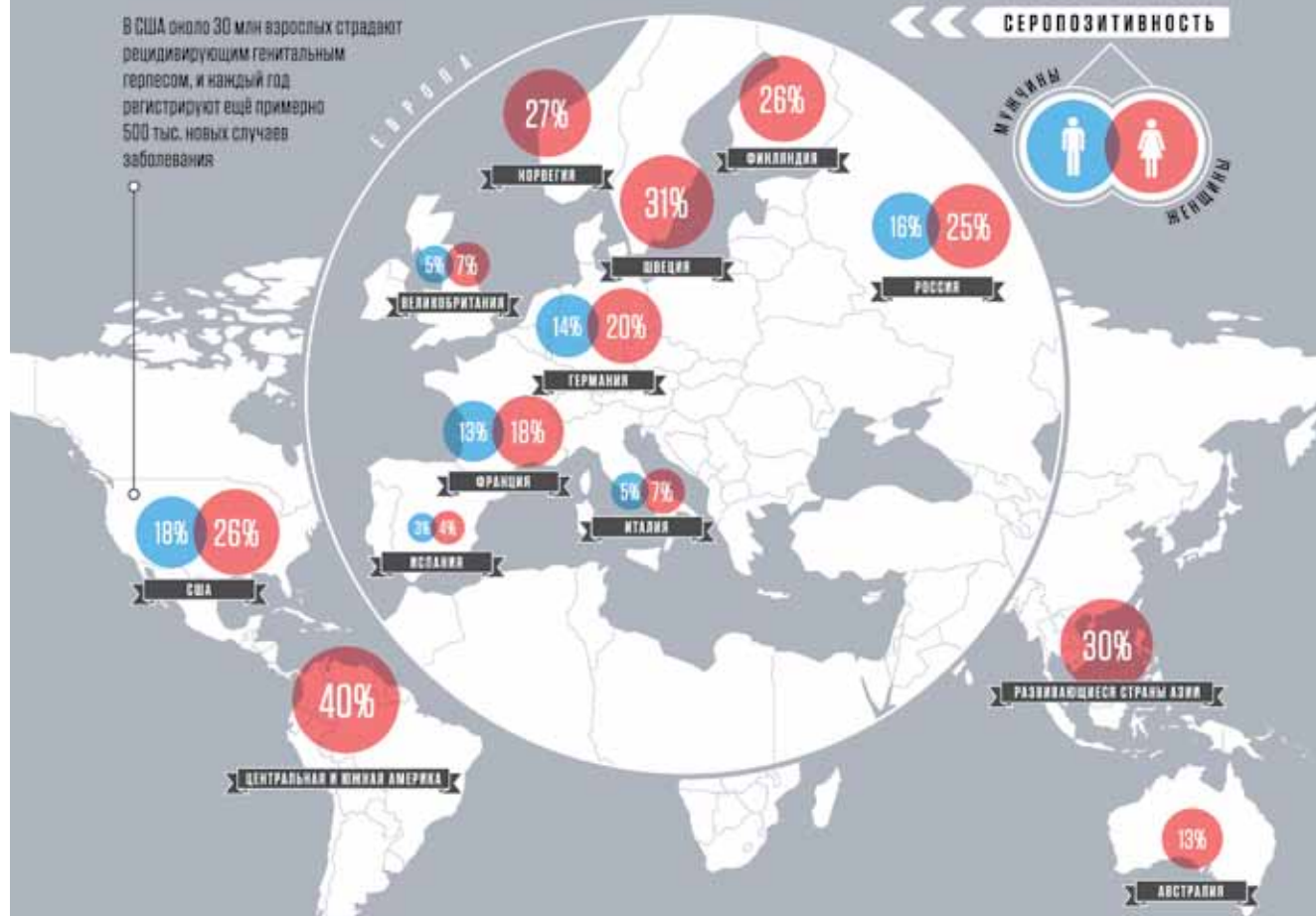
У большинства инфицированных ВПГ-2 не вызывает никакой симптоматики — лишь 10–20% серопозитивных лиц сообщают о «перенесённом когда-то» генитальном герпесе. Как раз в этом вирус проявляет своё коварство, поскольку бессимптомные носители служат разносчиками инфекции в популяции. При наличии типичных проявлений больные жалуются на **болезненные пузырьки** в области половых органов, однако возможна и атипичная симптоматика — **эрозивно-язвенные поражения**, локализация на бёдрах, ягодицах, в перианальной области и др. Эти неприятные проявления способны снижать качество жизни пациентов, иногда значительно. Однако сугубо симптоматическим аспектом вредоносности генитального герпеса не ограничивается.

Как и всякая инфекция, передаваемая половым путём, генитальный герпес нередко становится виновником **психологических и психосексуальных расстройств**. И этот аспект инфектологии изучен ещё далеко недостаточно. В частности, многие проведённые в этом направлении ис-

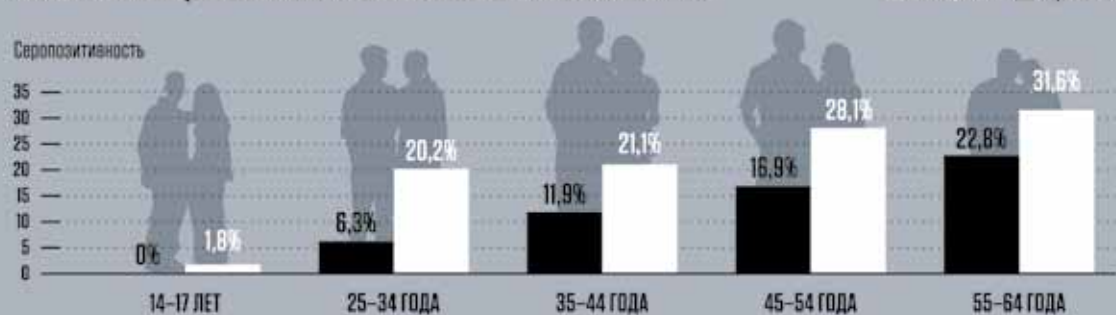
ВПГ-2 И НАСЕЛЕНИЕ ПЛАНЕТЫ*



В США оноло 30 млн взрослых страдают рецидивирующим генитальным герпесом, и каждый год регистрируют ещё примерно 500 тыс. новых случаев заболевания



СИБИРЬ: ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ (ВПГ-2)



* Malkin J.E., Morand P., Malvy D. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. // Sex Transm. Infect. 2000, Vol. 78, P. 201-203; Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world // Herpes. 2004, Vol. 11, P. 24-35.



[Риск передачи инфекции плоду ввиду несформированности его иммунной системы максимален в III триместре; при этом у 80% новорождённых инфицирование происходит интранатально, в 15% — постнатально и в 5% — антенатально.]

следования, к сожалению, используют ограниченную выборку, слишком разнообразные для сравнения анкеты и отчётности, отсутствуют контрольные группы, не ведётся учёт уже существующих до инфицирования психопатологических отклонений. Так, хотя было показано, что рецидивы генитального герпеса и стресс часто совпадают по времени, не удаётся установить, что же из них первично, поскольку данные ретроспективных и проспективных исследований расходятся.

Тем не менее есть причины утверждать, что у страдающих рецидивами генитального герпеса нередко возникают **депрессии**; у них снижена уверенность в себе, они испытывают подавленность, гнев и враждебные чувства по отношению к человеку, который, как они полагают, их инфицировал^{12–14}.

В исследовании белорусских коллег были использованы анкеты-опросники DIQL (Дерматологический индекс качества жизни) и RGNQoL (Опросник качества жизни пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом). Оказалось, что **качество жизни** пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом средней степени тяжести значительно снижено и не превышает 30% нормы¹⁵.

В числе отрицательных последствий генитального герпеса значится также и влияние на половую потенцию — доказано, что ВПГ-инфицированные мужчины достоверно чаще обращаются к врачу по поводу **эректильной дисфункции**¹⁶.

Существуют сведения, что ВПГ, присутствующий в организме и поражающий органы и ткани каких угодно локализаций, затрудняет элиминацию **папилломавируса человека**. Более того, сочетание «ВПЧ+ВПГ-2» даже в отсутствие симптоматики герпеса, по данным одного из крупных исследований, увеличивало **риск CIN** в 34 раза, а **карциномы шейки матки** — в 61 раз в сравнении с контрольной группой здоровых женщин^{17*}.

При беременности и потом

В ряде европейских стран по ВПГ-2 серопозитивны от 10 до 40% беременных. В России этот показатель достигает 31%. У беременных ВПГ-2 опасен не только везикулярными высыпаниями и нарушением психологического равновесия — описаны случаи гораздо более серьёзных осложнений у таких женщин: **острого гепатита с тромбоцитопенией и коагулопатией**¹⁸, эндометрита, диссеминированной инфекции¹⁹. И хотя частота таких состояний невелика, об их потенциальной возможности врачу следует помнить. Любое необъяснимое осложнение во время беременности должно быть рассмотрено в том числе и с точки зрения вероятности герпетической атаки.

Однако наиболее серьёзную опасность ВПГ представляет **для плода** ввиду несформированности его иммунной системы. Риск передачи инфекции плоду максимален в III триместре; при этом в 80% случаев инфицирование происходит интранатально, в 15% — постнатально и в 5% — антенатально²⁰. К счастью, частота неонатального герпеса относительно невелика. В США, где учёт проводят очень скрупулёзно, статистика приводит показатель заболеваемости неонатальным герпесом **3,3 на 100 тыс. новорождённых**²¹; для контраста: в Малави (Восточная Африка) заболеваемость в 22 раза выше — **72 на 100 тыс.**²² А вот что касается России, то достоверных и актуальных данных по количеству заболевших новорождённых найти не удалось; публикации на эту тему не отличаются высокой достоверностью и весьма противоречивы. По крайней мере, в 1995 году этот по-

* См. статью О.С. Крыштопиной и соавт. «Сочетанное вирусоносительство и элиминация ВПЧ» [StatusPraesens. 2013. №5 [16]. С. 38–42].

казатель держался на уровне 14,1 на 100 тыс.²⁴ Получается, мы где-то посередине, но где именно — установить не так-то просто.

А между тем осложнения неонатального герпеса разнообразны и часто фатальны (летальность может достигать 80%; перенесённый неонатальный герпес нередко выливается в инвалидность).

- Невезикулярные поражения гортани и гениталий плода¹⁹.
- Водянка плода и преждевременные роды²⁵.
- Эпиглоттит новорождённого с тяжёлой интоксикацией²⁶.
- Тяжёлые поражения кожи и центральной нервной системы, гиперлейкоцитоз²⁷.
- Сепсис в первые 5 нед²⁸.
- Энцефалит, при подостром течении приводящий к мультикистозной энцефалопатии с минерализацией и дефицитом цереброспинальной жидкости²⁹.
- Респираторный дистресс-синдром, апноэ, гепатомегалия, гемофагоцитоз, менингит³⁰.
- Острый некроз сетчатки глаза³¹.

С сибирской обстоятельностью

Для того факта, что в России сложно получить эпидемиологические данные, есть довольно простое объяснение. Дело в том, что для такого рода исследований необходимо финансирование, которое во всём мире происходит за счёт государственных средств и фондов научных исследовательских центров, что в России пока случается совсем нечасто. Тем ценнее редкие и качественные российские научные работы. Так, в течение многих лет, с 1994 по 2005 год, проходило крупное исследование популяций народов Сибири, включая городское и сельское население, — в Новосибирске, Республике Горный Алтай и Республике Тыва.

Эта работа была инициирована в рамках международных исследований: WHO MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска) и HAPIEE (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицен-

тровое когортное исследование). Вот его хронология.

- 1994 год: случайная выборка взрослого населения Новосибирска в возрасте 25–64 лет — 211 человек.
- 1996–1998 годы: в рамках эпидемиологической программы «Изучение здоровья коренных народностей Сибири» обследованы коренные жители сельских регионов Восточной Сибири — Республики Тыва и Республики Горный Алтай (по два посёлка в каждом регионе). Население этих посёлков состоит из представителей монголоидной расы (буряты). Проведено сплошное обследование жителей этих посёлков в возрасте 25–64 лет: 100 человек в Тыве и 87 — в Горном Алтае.
- 1999 год: получены 104 образца сыворотки крови школьников 14–17 лет из двух случайно выбранных средних школ Новосибирска.
- 2003–2005 годы: случайная выборка взрослого населения Новосибирска в возрасте 25–64 лет — 512 человек.

В общей сложности были проанализированы образцы сыворотки крови 1014 жителей; 47,4% составили мужчины

и 52,6% — женщины. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ терапии Сибирского отделения РАМН. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

Сыворотку крови получали путём центрифугирования, транспортировали пробы при температуре –20 °С, хранили в морозильной камере в температурных условиях от –30 до –70 °С до момента тестирования без промежуточного размораживания. В полученных образцах сывороток крови при помощи иммуноферментного анализа определяли IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 (тест-системы «ВектоВПГ–IgG», «ВектоВПГ–2–IgG»). Иммуноферментный анализ проводили согласно инструкциям к наборам.

Обсуждаем и сравниваем

Общая распространённость антител к ВПГ-1 у взрослых не различалась между обследованными популяциями и в целом составила 99,4%. Таким образом, инфицированы этим вирусом

Пронесённый сквозь века

Герпес (герпейн, ἑρπης — «ползучий») получил своё название от Гиппократов ещё 2400 лет тому назад, а первое описание симптомов «простуды» оставил потомкам римский врач Геродот, живший ещё раньше — в V веке до н.э.

Именно из-за большого количества заражённых римский император Тиберий Август (42 год до н.э.—37 год н.э.) однажды запретил сенаторам публичные поцелуи в сенате. (Возможно, некоторое неприятие обществом людей, страстно целующихся в общественных местах, можно проследить ещё с тех античных времён.) В 1595 году в трагедии «Ромео и Джульетта» сам Шекспир упоминает о «пузырьках на губах у дамы». А в XVIII веке болезнь была чрезвычайно распространена среди представительниц древнейшей профессии; её даже называли «профессиональной женской болезнью»²⁸. Однако её не минули даже сильные мира сего: французские врачи безуспешно пытались лечить от этого заболевания Людовиков XIV и XV, окрестив заболевание «недугом французских королей». Некоторые историки даже прослеживают закономерность: на момент рецидивов генитального герпеса приходится подписание Людовиком XIV самых жестоких королевских указов.

Описание именно генитального герпеса впервые встречается на страницах книги De morbis venereis, вышедшей в 1736 году из-под пера лейб-медика короля Людовика XV, врача-философа Жана Астриюка (Jean Astruc). После того как в 1892 году россиянин Д.И. Ивановский открыл вирусы, немецкие специалисты-микробиологи В. Грютер и Е. Левенштейн в 1912 году впервые доказали вирусную природу герпеса.

Генитальный герпес: оптимизируем тактику

Некоторые специалисты сегодня называют ВПГ двоюродным братом ВИЧ, поскольку оба они способны поражать клетки лейкоцитарного ряда, вызывая общее снижение иммунитета. И неудивительно, что именно системная терапия в наши дни считается золотым стандартом при обоих заболеваниях. Однако что насчёт подробностей: актуальны ли в современной практике иммуномодуляторы и иммунокорректоры? Как выясняется, нет — лобовой атакой вирус не изгнать. Его можно перехитрить иным способом.

Говоря о лечении генитального герпеса, нельзя не упомянуть о наиболее типичных **терапевтических ошибках**, распространённость которых, к сожалению, чрезвычайно велика. Сложность задачи лечения больных ВПГ-2 обусловлена тремя причинами.

1. Отсутствуют официальные клинические рекомендации.
2. Нет чёткого представления о механизме происходящих иммунных нарушений.
3. Представления о патогенезе герпетической инфекции до настоящего времени довольно нечётки в умах практикующих врачей, поскольку в большинстве случаев клиницисты назнача-

ют сугубо местное лечение, не учитывая системный характер инфекции.

Ошибки иммунотерапии

Сначала стоит поговорить об иммунных нарушениях. Особые сложности представляет терапия хронических рецидивирующих форм, когда пожизненная персистенция ВПГ в организме сопровождается иммунодефицитным состоянием. На первый взгляд кажется вполне логичным медикаментозно выправить иммунные сдвиги, чтобы «загнать» ВПГ обратно в место его персистенции. Однако пытаться компенсировать иммунодефицит и ограничиться этим — ошибочная стратегия.

Дело в том, что средства из группы иммуномодуляторов чрезвычайно мало изучены, равно как и патогенез иммунных нарушений. Более того, иммунные картины у разных пациентов неоднородны: в разных ситуациях неодинаково нарушаются система интерферона и цитотоксичность естественных киллеров. При редких рецидивах для иммунных сдвигов типична транзиторность, а при частых нарушениях показатели более стабильны, хотя уровень интерферонов и индекс активности естественных киллеров снижаются в 2 раза и более. Качественные различия соответствуют механизму формирования вторичного иммунодефицита, связаны с медиаторами иммунитета — интерлейкинами и продуцирующими их клетками. Так, общий уровень цитокинов снижается, иммунокомпетентные клетки активируются в гораздо меньшей степени, чем в норме, и на этом фоне у 65% больных выявляют превалирование синтеза ИЛ-6, у 25% — ИЛ-4. У 10% пациентов существенно сокращается синтез всех исследованных интерлейкинов и значительно снижается активность Т-хелперов³². Таким образом, доказано, что при тяжёлых или рецидивирующих герпетических поражениях действия иммуномодуляторов недостаточно для коррекции значительных нарушений иммунитета³³.

Вывод очевиден: назначение средств из группы иммуномодуляторов и иммунокорректоров происходит фактически «вслепую» — мишень терапевтического воздействия туманна, контролировать лечение сложно, клинических рекомендаций нет.

Главное — системность

Ещё одна распространённая лечебная ошибка — предпочтение местных

[Герпес — системная инфекция, поскольку основным резервуаром выступает геном нейронов. В случае генитального герпеса это тазовые ганглии.]



средств без прямого противовирусного эффекта. Как уже было сказано, герпес — **всегда системная инфекция**, поскольку основным резервуаром в организме выступает геном нейронов (в случае генитального герпеса — тазовые ганглии). Сегодня существуют средства специфической противовирусной терапии системного действия, и как раз это оправдано с учётом мишени патогена — нервных клеток. Вирус встраивается в ДНК нейроцитов, и никакими средствами современной фармацевтики до сих пор не удаётся окончательно изгнать возбудитель из организма, однако блокировать его жизненный цикл на этапе репликации вполне возможно — в 1960-х годах впервые были применены препараты, блокирующие репликацию вирусной ДНК.

В настоящее время на пике научных достижений в лечении герпетической инфекции — **ациклические (аномальные) нуклеозиды**. Эта группа лекарственных средств блокирует размножение ВПГ-1 и ВПГ-2. Аномальные нуклеозиды по строению похожи на нуклеотиды для построения ДНК и вовлекаются в синтез нуклеиновых кислот. Только собранная с их помощью копия ДНК оказывается «нерабочей» — с неё невозможно считать информацию. Кроме того, аномальные нуклеозиды, в отличие от многих других противовирусных препаратов, после проникновения в клетки должны пройти этап активации, для которого необходима **вирусная** тимидинкиназа. Таким образом, синтез собственной ДНК человека в интактных клетках происходит без нарушений — воздействие препарата точечное, только в инфицированных клетках*.

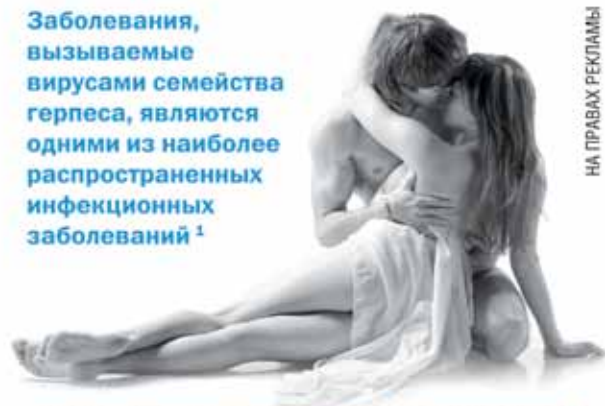
Установлено, что системная этиотропная терапия ациклическими нуклеозидами не требует назначения вспомогательной иммуномодуляции¹⁵, и, в частности, это относится к **валацикловиру** («Валвир»), представляющему собой ацикловир второго поколения, L-валиловый эфир ацикловира. При пероральном приёме действующее вещество хорошо всасывается, биодоступность этой формы препарата в 4–5 раз выше, чем у средств первого поколения. Дополнительную безопасность и переносимость у препарата «Валвир» обеспечивает кишечнорастворимая оболочка таблеток, которая растворяется в пищеварительном тракте не выше уровня тонкой кишки. А значит, риск побочных эффектов, свойственных таблетированному ацикловиру первого поколения (тошнота и/или рвота, диарея, боль в животе), в разы снижается, тогда как комплаентность и качество жизни — растут, что особенно важно при лечении хронических и рецидивирующих форм генитального герпеса.

Однако самое важное заключается в том, что валацикловир (в том числе в виде «Валвира») оказывает действительно **системное действие**, без чего в наши дни терапию генитального герпеса нельзя считать адекватной.

* (см. статью А.В. Игнатова «Поводные камни» диагностики и лечения герпесвирусной инфекции» [StatusPraesens. 2013. №4 [15]. С. 67–72].

Счастье быть вместе

Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний¹



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО²

Валвир

валацикловир

- Лечение и профилактика инфекций, вызванных **вирусом простого герпеса** при поражении кожи и слизистых оболочек
- Лечение и профилактика впервые выявленного и рецидивирующего **генитального герпеса**
- Снижение инфицирования генитальным герпесом здорового партнера
- Лечение **опоясывающего герпеса**
- **Профилактика цитомегаловирусной инфекции**, возникающей при трансплантации органов
- Лечение **лабиального герпеса**



таблетки, покрытые пленочной оболочкой в блистерах 500 мг №10 и №42 и 1000 мг №7



Actavis

Россия, Москва,
ул. Б. Ордынка, 40, стр. 4
тел. (495) 644-4414
e-mail: info@actavis.ru
www.actavis.ru

Единственная эффективная терапия — это назначение противогерпетического препарата.

РОДВ. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями

1. А. Харин, Д. В. Баспанов. Кишечная и генитальная герпесвирусная инфекция. — проф. О. Л. Иванова ММА им. И. М. Сеченова. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). <http://www.rodv.ru/medicines/medicines/valacyclovir/13013/> 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Валвир.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

оказались почти все взрослые жители обследованных регионов. Среди школьников 14–17 лет антитела выявляли гораздо реже — серопозитивными оказались 78,8% подростков ($p < 0,05$)*. Для сравнения: в США антитела к ВПГ-1 присутствуют в среднем у 51,3% подростков.

Распространённость антител к ВПГ-2 у взрослого населения **Новосибирска** в целом за 1994–2005 годы составила 21,1%, будучи выше у женщин по сравнению с мужчинами (26,3 и 17% соответственно; $p < 0,05$). Напротив, только 1% подростков были серопозитивны к ВПГ-2. Скорее всего это свидетельствует об отсутствии у них половой жизни либо об использовании средств барьерной контрацепции. Для сравнения: в **США** количество инфицированных ВПГ-2 подростков выше — 15% девушек и 12% юношей. В **Швеции** антитела к ВПГ-2 обнаруживают у 1% старшеклассниц, в **Испании** — у 5%³⁴. Не исключено, что достаточно низкая инфицированность сибирских подростков связана с тем, что в этом регионе очень распространён ВПГ-1, в результате чего возникает перекрёстный иммунитет заодно и к ВПГ-2⁵. Как и ожидали исследователи, общая частота выявления антител к ВПГ-2 возрастала пропорционально возрасту (см. инфографику).

[Врачу на приёме следует представлять, что почти все его пациентки — носительницы ВПГ-1 и каждая пятая рискует обострением ВПГ-2.]

Что касается **Тывы** и **Горного Алтая**, то распространённость антител к ВПГ-2 у коренного населения в целом составила 20,2%. Тем не менее женщины были инфицированы достоверно чаще мужчин — 23,5 и 7,9% соответственно ($p = 0,03$). В целом Западная и Восточная Сибирь не различались по частоте выявления антител к ВПГ-2, а значит, этот показатель не зависит от этнической принадлежности (европеоиды и монголоиды), а также от уровня урбанизации (промышленный мегаполис или посёлок) — распространение инфекции в Сибири универсально. А вот в **США** данные контрастны: неевропеоидное население инфицируется ВПГ-2 почти в 3 раза чаще (45,9%), чем европеоидное (17,6%)³⁵.

Если сравнивать распространённость ВПГ-2 в **Сибири** с другими регионами мира, то получается, что показатели наиболее близки к **США** и **скандинавским странам** и до благополучной **Испании** нам ещё далеко. С другой стороны, нельзя не отметить, что лидируем по частоте серопозитивности всё-таки не мы, а **Африка**.

В разных популяциях **Сибири** женщины ожидаемо оказались в 1,5–3 раза чаще инфицированы ВПГ-2, чем мужчины. Сходные данные отмечают практически во всех исследованиях мира. Дело в том, что поверхность слизистой оболочки половых органов у женщин значительно обширнее по площади, что по-

вышает вероятность инокуляции вируса. Кроме того, у мужчин чаще возникают рецидивы, при которых клинические проявления менее выражены. А значит, мужчины смело вступают в половые контакты и заражают партнёров в наиболее контактный период. Не исключено также, что молодые женщины чаще имеют контакты с более взрослыми партнёрами, частота инфицирования которых выше, чем у молодых. И, наконец, вероятность передачи вируса от мужчины к женщине 6-кратно превышает риск заражения мужчины от женщины¹. При этом женщины в возрасте от 18 до 39 лет составляют группу риска; у них заболеваемость генитальным герпесом достигает 136 на 100 тыс. населения данного пола и возраста^{2,3}.

Она растёт

Что касается тревожных прогнозов о росте заболеваемости с каждым годом, то вот непредвзятые данные. В **Украине** с 1994 по 2000 год зарегистрировано увеличение заболеваемости генитальным герпесом на 218%, а реальные цифры, должно быть, ещё выше, поскольку распространённость инфекции, судя по всему, в несколько раз превышает показатели обрацаемости³⁶. В **США** частота обращения к врачам по поводу генитальной герпесвирусной инфекции возросла с 20 тыс. в год в 1960-е годы до 150 тыс. в 1990-е, и серологические исследования подтверждают эти показатели: 1976 год — 16,4% серопозитивных лиц, 1994-й — уже 21,8%. В **Швеции** заражённость беременных выросла с 19% в 1969 году до 33% в 1989-м. В перечне вероятных причин этой тенденции называют как изменения сексуального поведения, так и высокий уровень миграции населения из регионов с высокой распространённостью ВПГ-2³⁷.

Согласно официальной статистике, заболеваемость генитальным герпесом в России также имеет стабильную тенденцию к постоянному увеличению. Так, с 1994 по 2005 год число случаев возросло в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 тыс. населения)^{2,3}. Тем не менее результаты проведённой работы оказались иными: с 1994 по 2004 год была отмечена даже тенденция к некоторому снижению инфицированности во всех половозрастных группах, хотя и малодостоверному. Вероятно, статистическое повышение показателей связано с постепенным возрастанием уровня образованности населения, а значит, и обрацаемости в медицинские учреждения.



Эпидемиологические исследования — не только показатель интереса интеллектуального сообщества к тому или иному вопросу. Врачу на приёме, через кабинет которого ежедневно проходят примерно 30 женщин, следует чётко представлять, что почти все они, за казуистическим исключением, носительницы ВПГ-1 и каждая пятая рискует обострением ВПГ-2.

Такая настороженность — очевидный путь преодоления гиподиагностики генитального герпеса, а значит, и всех сопутствующих ему проблем. **SP**

* При статистической обработке данных использована программа SPSS 9.0. Достоверность различий оценивали по критерию χ^2 и точному тесту Фишера. Критерием статистической достоверности служил уровень $p < 0,05$.

Н О В О С Т И

Средства от насморка тератогенны

Проблема заложенности носа у беременных со второго месяца гестации носит чисто физиологический характер. Изменения гормонального фона повышают приток крови к органам дыхания, провоцируя застойные явления в слизистых оболочках. Сложностей добавляет ОРВИ — частая причина нарушения носового дыхания. Казалось бы, решить проблему просто — назначить α -адреномиметики. До сих пор все врачи так и поступали, но пришло время задуматься.

В последние два года в специализированной прессе появилась тревожная информация: назальные сосудосуживающие спреи опасны при беременности¹. Некоторые их компоненты оказывают тератогенное воздействие и существенно повышают риск серьёзных внутриутробных пороков плода. К такому выводу пришли специалисты Бостонского университета во главе с директором Центра эпидемиологии доктором Алленом А. Митчеллом (Allen A. Mitchell).

Группа доктора Митчелла проанализировала информацию о 12,7 тыс. детей, родившихся в период с 1993 по 2010 год с рядом врождённых аномалий при отсутствии заболеваний, передаваемых по наследству. Группу сравнения составили 7,6 тыс. здоровых детей. Сбор данных проводили методом опроса матерей о том, какие препараты они принимали во время беременности и за 2 мес до неё.

Результаты анализа позволили предположить, что сосудосуживаю-



© Eldad Gefen / Shutterstock.com

щие назальные препараты местного действия, содержащие фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин и имидазолин, имеют тератогенное действие, вызывая аномалии развития пищеварительного тракта, внутреннего уха и сердца плода. Особенно критичен в этом плане, конечно, I триместр. Так, выявлена чёткая взаимосвязь между приёмом фенилэфрина в I триместре и развитием у плода пороков сердца — риск возрастает в 9 раз. Статистика наглядна: после применения спреев с фенилэфрином в I триместре риск врождённых аномалий сердца составляет 2,7 на 1000 живорождённых, тогда как у женщин, не применявших во время беременности антиконгестанты, аналогичный риск значительно ниже и равен 0,3 на 1000. Применение фенилпропаноламина в этот же период

связано с восьмикратным повышением риска дефектов уха и трёхкратным — желудка плода. Использование при заложенности носа препаратов на основе псевдоэфедрина сопряжено с возрастанием риска аномалий конечностей плода, а имидазолина — с нарушением формирования трахеи и пищевода.

Однако есть и альтернативное мнение: Марлин Ван Гелдер (Marleen Van Gelder), эпидемиолог из Медицинского центра в Нидерландах, ранее занимавшаяся исследованием врождённых пороков, считает, что абсолютный риск этих редких аномалий всё же мал и «беременным, принимавшим эти лекарства, не следует особенно волноваться»². Не нужно нагнетать тучи вокруг беременной, уже использовавшей антиконгестанты (всё равно с этим уже ничего не поделаешь, препарат попал в организм). Таких беременных множество, ведь препараты этого ряда дешёвы и их покупка не требует рецепта. Однако женщину нужно предупреждать об опасности и уж тем более не следует назначать ей эти препараты. В качестве альтернативы можно использовать или гипертонические растворы (например, «Аква Марис», «Маример», «Физиомер»), или средства на основе растительных масел («Пиносол») — и те, и другие широко представлены в аптеках.

В числе средств, содержащих потенциально опасные в тератогенном смысле вещества, — «Нафтизин», «Санорин», «Ксимелин» и все другие препараты, включающие в состав симпатомиметики. К слову, во всех инструкциях стоит пометка «Безопасен при беременности», но это, похоже, уже устаревшая информация.



всеобщая головная боль

Менструальная мигрень: новое в доказательных подходах



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

Копирайтинг: Ольга Вершинская

Всемирная организация здравоохранения причислила мигрень к одному из 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию людей¹. При этом мигренью страдает каждая четвертая женщина, а если быть точными, то истинной мигренью — до 21%, а менструально-ассоциированной — до 54% наших соотечественниц².

Обращает на себя внимание тот факт, что, по данным опроса 2012 года, около половины акушеров-гинекологов России консультируют от трёх до пяти пациенток с предменструальным синдромом (в том числе с его цефалгической формой) в неделю. Однако лишь 12% специалистов эффективно лечат менструальную мигрень, — разумеется, только у тех женщин, кто начал жаловаться и активно искать выход. Большинство же считают головную боль в этот период нормальным явлением. Хотя если задуматься, то почему ежемесячное отслоение и отторжение слизистой оболочки матки столь заметным и масштабным образом должно влиять на структуры головы?

Как бы то ни было, проблема колоссальна. В нашей стране более 9 млн женщин репродуктивного возраста живут с мигренью и даже не задумываются о том, что это заболевание можно и нужно лечить. Более того, как показал вышеупомянутый опрос, далеко не всех российских врачей-гинекологов можно назвать осведомлёнными в этом вопросе.

Исправить эту досадную неинформированность, а также рассказать

о наиболее современных доказательных подходах к решению поднятой темы и призвана настоящая статья. Тем более что женщина гораздо вероятнее придёт к гинекологу, чем к неврологу, среди которых, кстати, тоже на проблеме мигрени специализируются весьма немногие. Ещё один важный повод для публикации заключается в том, что мигрень в личных ощущениях хорошо знакома как минимум каждому четвертому читателю SP.

Разобраться в терминологии

Мигрень — первичная эпизодическая форма головной боли, которая проявляется интенсивными, чаще односторонними приступообразными болевыми ощущениями, а также различным сочетанием симптоматики со стороны нервной (в том числе вегетативной) и пищеварительной систем. Важную роль в «запуске» приступа играют мигренозные провокаторы, наиболее частые из которых — эмоциональный стресс, изменение погоды, яркий свет, различные запахи, физическое перенапряжение, голод, некоторые виды продуктов питания и др. Провоцирующими факторами заболевания выступают также гормональные изменения, менструация, беременность, климакс, заместительная гормональная терапия³.

Широко распространена одна из клинических разновидностей болезни — **менструальная мигрень**, которую наблюдают у 39–75% пациенток с диагнозом мигрени^{4,5}. Если у женщины приступы возникают только в перименструальный период, то мигрень называют **истинной менструальной**⁶. По отношению к тем формам болезни, когда можно чётко проследить связь с менструальным циклом, а также с периодическим возникновением атак и в другие дни цикла, используют термин «**менструально-ассоциированная мигрень**»⁶.

Классика жанра

Мигренозная боль чаще бывает пульсирующего и давящего характера, обычно захватывает половину головы и локализована в области лба и виска, вокруг глаза. У большинства пациенток сторона боли может меняться от приступа к приступу. Мигренозный приступ, как правило, сопровождается тошнотой, повышенной чувствительностью к яркому свету (фотофобией), звукам (фонофобией) и запахам, ухудшением аппетита⁷. Несколько реже могут возникать рвота, головокружение, обморочное состояние.

У 10–15% женщин приступу предшествует **мигренозная аура** — комплекс неврологических симптомов непосредственно перед мигренозной головной болью или в её начале. Не следует путать ауру с продромальными симптомами: предвестники ауры появляются и нарастают в течение 5–20 мин, сама аура сохраняется не более 60 мин и с началом болевой фазы полностью исчезает. Наиболее часто наблюдают зрительную, или «классическую», ауру — это различные зрительные феномены, такие как фотопсия, «мушки», одностороннее выпадение полей зрения, мерцающая скотома или зигзагообразная светящаяся линия («фортификационный спектр»). Однако возможны даже односторонняя слабость или парестезии в конечностях (гемипарестетическая аура), переходящие в речевые расстройства, искажение восприятия размеров и формы предметов (синдром «Алисы в стране чудес»).

[Истинной мигренью страдают 90–21% женщин, а менструально-ассоциированной — 90–54%.]

Мигрени. Проверьте себя и своих близких

В условиях острого дефицита времени при амбулаторном приёме используйте любой из предложенных опросников для экспресс-диагностики мигрени: предложите вашим пациенткам самостоятельно ответить на ряд вопросов. По результатам анкетирования при подозрении на мигрень необходимо назначить соответствующую терапию или же направить пациентку к врачу-неврологу.

Экспресс-анкета диагностики мигрени

Не сопровождалась ли у Вас головная боль в последние 3 мес следующими симптомами:

	ДА	НЕТ
Тошнотой или рвотой?		
Непереносимостью света и звуков?		
Ограничением работоспособности, учебного процесса или повседневной активности как минимум на 1 день?		

Подозрения на мигрень оправданы при утвердительных ответах как минимум на два вопроса.

Скрининговый опросник по поводу менструальной мигрени

Менструальную мигрень можно заподозрить при утвердительных ответах как минимум на два вопроса — первый и любой из двух последующих.

1. Бывают ли у Вас головные боли, связанные с менструальным циклом (в период от второго дня до менструации и в течение 3 дней после неё), в большей части менструальных циклов?
2. Головные боли, связанные с циклом, значительно тяжелее, чем обычно?
3. При развитии головной боли, связанной с менструальным циклом, раздражает ли Вас свет больше, чем обычно?

Критерии истинной менструальной мигрени

1. Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры.
2. Приступы возникают исключительно на первый и/или второй день менструации (в пределах от 2 до 3 дней) по меньшей мере в двух из трёх менструальных циклов и не бывают в другие периоды цикла.

Критерии менструально-ассоциированной мигрени

1. Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры.
2. Приступы возникают исключительно на первый и/или второй день менструации (в пределах от 2 до 3 дней) по меньшей мере в двух из трёх менструальных циклов, а кроме того и в другие периоды цикла.



© xavier gallego morell / shutterstock.com

Простая диагностика

В 2003 году Международным обществом по изучению головной боли (IHS) была пересмотрена Международная классификация головных болей (МКГБ-2)⁸. В приложении к этому документу были сформулированы диагностические критерии⁹, согласно которым **к менструальной мигрени следует относить приступы головной боли, возникающие в 5-дневный интервал времени** — начиная с последних 2 дней перед менструацией и заканчивая 3-м днём менструального кровотечения («перименструальное окно») — не менее чем в двух циклах из трёх.

Выделяют два типа менструальной мигрени — истинную менструальную мигрень без ауры и мигрень без ауры, связанную с менструацией. Как правило, менструальная мигрень характеризуется более тяжёлыми и длительными приступами, длящимися по несколько дней, что приводит к существенной дезадаптации женщин — значительному снижению работоспособности и участия в общественной и личной жизни. Тем не менее **врачи общей практики, неврологи и гинекологи диагностируют менструальную мигрень недостаточно часто**. Во многом это связано с тем, что сами пациентки не жалуются на головную боль, так как считают её нормальным проявлением синдрома предменструального напряжения.

Как и при других первичных цефалгиях, диагноз «мигрень» полностью основан на жалобах и данных анамнеза, и в большинстве случаев в дополнительных методах исследования нет необходимости⁹. **Тщательный расспрос — основа диагностики мигрени**¹⁰. При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии МКГБ-2 (см. предыдущую страницу).

Чаще всего приходится дифференцировать мигрень от эпизодической головной боли напряжения. В отличие от мигрени, боль при цефалгии напряжения бывает, как правило, двусторонней, менее интенсивной, имеет сжимающий, а не пульсирующий характер, ей реже сопутствуют такие симптомы, как тошнота, свето- и звукобоязнь, она не усиливается при обычной физической нагрузке.

Особенность диагностики менструально-ассоциированной мигрени — **важность ведения дневника головной боли**^{8,9}. Главная цель заполнения дневника с фиксированием приступов головной боли и менструаций — установление связи между мигренозными приступами с соответствующими днями менструального периода. В течение 3 мес пациентка должна заполнять в дневнике дни менструации (например, символом «0»), дни мигренозной головной боли (например, символом «X») и дни немигренозной головной боли (например, символом «/»). Такой простой и доступный способ позволяет установить или исключить связь между мигренозными приступами и менструацией.

Для определения интенсивности боли¹¹ используют визуально-аналоговую шкалу (ВАШ; см. инфографику).

Миссия спасения

До недавнего времени в лечении мигрени был принят ступенчатый подход, в соответствии с которым изначально для купирования приступа применяли простые анальгетики или

препараты из группы НПВС. При недостаточном эффекте переходили на комбинированные средства или препараты «верхней ступени» — триптаны. Подобный подход, включающий порой последовательный приём до шести препаратов и более, нередко разочаровывал пациенток, подрывая веру в возможность успеха терапии, повышал тревожность, способствовал развитию депрессии и дезадаптации, что также ухудшало прогнозы.

Вместо прежнего ступенчатого подхода сегодня принят **так называемый стратифицированный подход** (см. инфографику), суть которого проста — в соответствии с интенсивностью боли сразу принимают наиболее подходящий по силе препарат.

Начинать лечение следует уже на ранней стадии приступа, когда интенсивность головной боли ещё невелика¹². В клинических исследованиях показано: если принимать препараты в раннюю фазу приступа, то в течение 2 ч головная боль купируется с гораздо большей вероятностью, чем если применять терапию только при нестерпимой головной боли. К тому же чем раньше снять головную боль, тем ниже вероятность её возврата (равно как и развития побочных эффектов)¹².

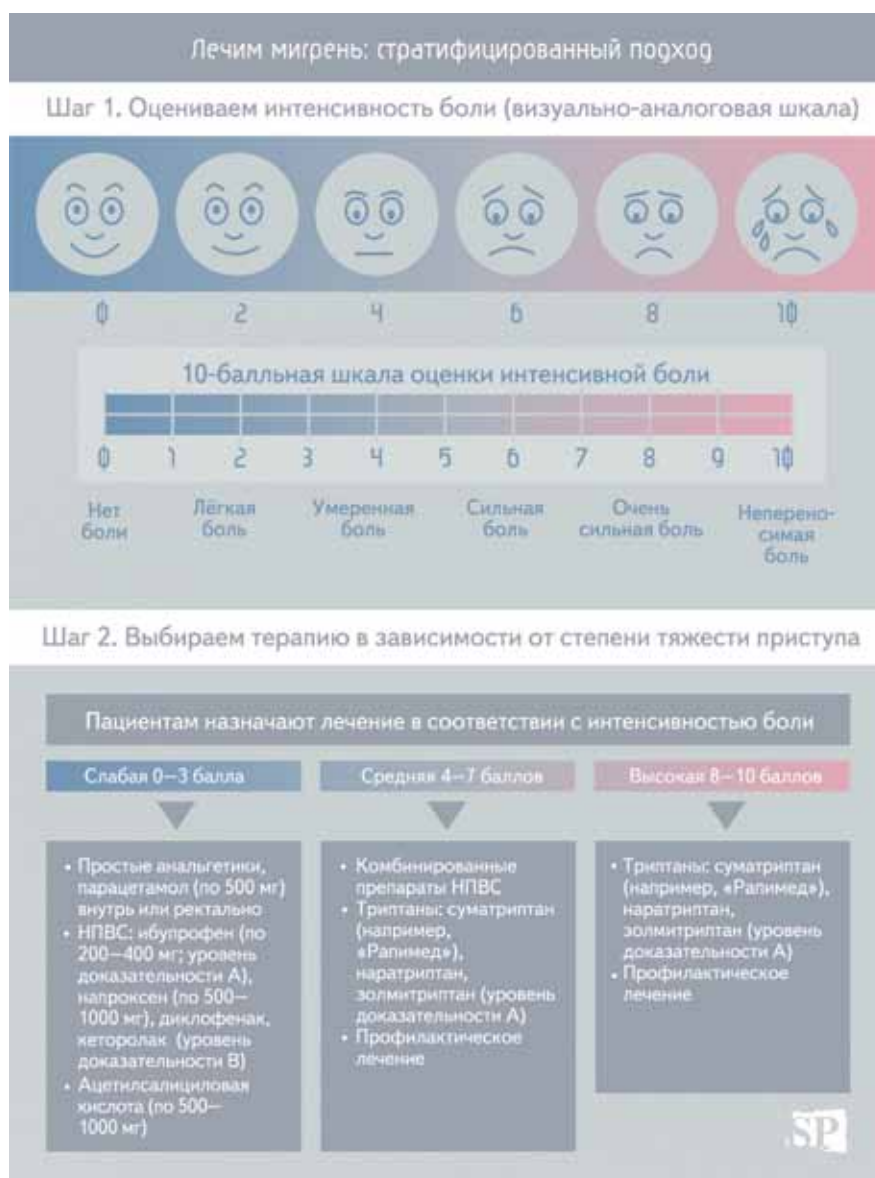
В лечении тяжёлых случаев мигрени сегодня **золотым стандартом терапии** считают **суматриптан**¹⁰. Это данные доказательной медицины. Его эффективность и безопасность за 15 лет были изучены в клинических испытаниях на примере 300 000 мигренозных атак (более 60 000 пациенток) и 200 млн атак в клинической практике. Удовлетворённость женщин препаратом составила 63%, а это гораздо выше аналогичного показателя по препаратам других классов, которые используют для купирования мигрени¹³. На основе сведений, полученных при анализе 19 рандомизированных клинических исследований, для лечения острой менструально-ассоциированной мигрени могут быть рекомендованы суматриптан в дозе 50 и 100 мг, мефеновая кислота (500 мг) и ризатриптан (10 мг) (уровень В, высокая доказательность)¹⁴.

Сама по себе мигрень обусловлена в основном расширением сосудов мозговых оболочек и/или их отёком. Соответственно, главный механизм

действия суматриптана — сужение сосудов каротидного артериального ложа, которые снабжают кровью экстракраниальные и интракраниальные ткани. Важно, что при этом триптаны не влияют сколько-нибудь заметным образом на мозговой кровоток. Второй механизм действия суматриптана заключается в обеспечении «молчания» чувствительных рецепторов тройничного нерва, расположенных в твёрдой

мозговой оболочке. **Оба этих эффекта** лежат в основе противомигренозного действия препарата «Ралимед» (суматриптан европейского производства). У 50–70% пациенток он быстро купирует приступ при приёме внутрь в дозе 50–100 мг, а также устраняет связанные с мигренозным приступом тошноту и светобоязнь. Клинический эффект отмечают обычно через 30 мин после приёма внутрь. Стандартом

[Чем раньше купировать приступ головной боли, тем ниже вероятность её возврата. Дожидаться нестерпимой головной боли — лечебная ошибка.]





[Новая стратегия в лечении приступов мигрени получила название «мини-профилактики». Она заключается в назначении препаратов за 5 дней до максимального риска возникновения мигренозной атаки.]

МЗ РФ №1550н от 2012 года предусмотрено использование суматриптана и элетриптана¹⁵.

По применению препаратов из группы триптанов для купирования приступа мигрени разработаны следующие рекомендации^{1,5,10,11,16}.

- На начальной стадии приступа выраженной или умеренной интенсивности пациентке следует принять одну дозу препарата (рекомендуемая доза препарата «Рапимед» взрослым — 50 мг раз в день), и если через 2 ч боль уменьшается, но не проходит совсем, показан повторный приём препарата в той же дозе.
- В следующий раз можно сразу принять препарат в двойной дозе — 100 мг.
- При отсутствии эффекта после первого приёма суматриптана для купирования этого же приступа повторно принимать препарат не следует.
- Не рекомендован приём суматриптана чаще 2 раз в неделю, поскольку возможны побочные эффекты, вплоть до триптановой абзусной головной боли (головной боли, вызванной злоупотреблением препаратами для её лечения).
- Кроме того, не следует превышать максимальные суточные дозы препарата (300 мг).

Противопоказаниями к применению триптанов считают гипертоническую болезнь и другие сердечно-сосудистые нарушения (полный перечень см. в инструкции).

Помимо купирования приступов в некоторых случаях крайне необходимы профилактические мероприятия. Новая стратегия в лечении приступов мигрени получила название «мини-профилактики». Она заключается в назначении препаратов за 5 дней до максимального риска возникновения атаки. При такой профилактике используют, как правило, триптаны, НПВС и препараты магния. Все эти средства эффективны, если назначены в предприступный период и лечение продолжается в течение 5–7 дней¹⁷.

Тяжёлая артиллерия

Профилактическое лечение включает довольно агрессивную стратегию, подразумевающую ежедневный обязательный приём медикаментов на протяжении всего менструального цикла при отсутствии другого способа избавления от частых и сильных приступов. Однако даже при таком подходе женщина всё равно примет меньше анальгетиков и у неё не будет риска лекарственной зависимости от передозировки, не го-

воря уже о том, что несомненно улучшится общее самочувствие.

Хотя начинать, как всегда, всё же правильнее с изменения образа жизни.

- Исключить или значительно ограничить потребление продуктов, содержащих тирамин (сыр, шоколад, какао, кофе, чай, маринады, цитрусовые, орехи, яйца, помидоры).
- Поддерживать адекватный режим питания, исключив диеты, длительные перерывы в приёме пищи.
- Ограничить потребление алкоголя, в особенности красного вина.
- Бросить курить или сократить интенсивность курения.
- Избегать физического переутомления, внезапного изменения образа жизни.
- Увеличить аэробную физическую активность (ходьба 30–45 мин не менее 4 дней в неделю).
- Нормализовать режим сна, избегая как недо-, так и пересыпания.
- Предупреждать ситуации, способные привести к избыточному эмоциональному напряжению, и др.

Выбор препарата для межприступного (профилактического) лечения мигрени зависит от его эффективности¹¹. Максимально эффективными признаны β -адреноблокаторы (пропранолол, тимолол, атенолол), антисеротониновые средства (метисергид, пизотифен,

дипрогептадин), трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, топирамат. И самое главное — не стоит забывать, что выбор подобной терапии находится строго в ведении **врача-невролога**.

В поисках альтернативы

Не стоит пренебрегать и альтернативными методами лечения мигрени. Например, предотвращение падения уровня эстрогенов путём использования эстрогенсодержащих гелей и пластырей показало положительный эффект в профилактике менструальной мигрени в нескольких небольших клинических исследованиях^{18,19}. Продолжительность курсового лечения эстрогенами в этом случае составляет от 2 до 12 мес, в среднем 4–6 мес, в зависимости от тяжести заболевания.

При наличии у пациентки с мигренью коморбидных расстройств, существенно нарушающих состояние в межприступный период, лечение должно быть направлено не только на предотвращение и купирование собственно болевых приступов, но и на борьбу с нежелательными спутниками мигрени:

- лечение депрессии и тревоги;
- нормализация сна;
- профилактика вегетативных нарушений;
- воздействие на мышечную дисфункцию;
- лечение заболеваний пищеварительного тракта.

Только такой подход позволит облегчить состояние пациентов в межприступный период и улучшить качество их жизни.

В последнее время для лечения частых и тяжёлых приступов мигрени всё активнее применяют **немедикаментозные методы**: психотерапию, психологическую релаксацию, биологическую обратную связь, прогрессивную мышечную релаксацию, акупунктуру⁷. Наиболее эффективны эти методы у пациенток, страдающих мигренью вкупе с эмоционально-личностными нарушениями (депрессия, тревожность, демонстративные и ипохондрические состояния, хронический стресс). При выраженной дисфункции перикраниальных мышц показаны постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия и гимнастика.



Поскольку менструальную мигрень в настоящее время рассматривают как один из вариантов цефалгической формы предменструального синдрома, лечением этого заболевания должен заниматься гинеколог. Не следует перенаправлять пациентку к другим специалистам, эффективной помощи от которых она чаще всего так и не получает. Женщине необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни, посоветовать приём «Рапимеда» во время приступа (в соответствии с современными рекомендациями) и организовать динамическое наблюдение. Впрочем, консультация невролога тоже не будет лишней. **SP**

Библиографию см. на с. 102–103.



Суматриптан
Рапимед
мигрени нет

**Эффективно
устраняет
мигренозную
головную боль**

ИНТЕНСИВНАЯ БОЛЬ



ОДНОСТОРОННЯЯ БОЛЬ



ПУЛЬСИРУЮЩАЯ БОЛЬ



- Помогает с первой таблетки*
- Эффективен на любой стадии приступа*
- Гарантирует европейское качество по доступной цене



50 мг № 2, № 6 **100 мг** № 2, № 6

*Инструкция по медицинскому применению препарата Рапимед

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Не применять при беременности. Только для медицинского применения. Противопоказания и побочные эффекты см. в инструкции. Не применять при беременности.

©ООО «Актэвис», Москва, 3. Ограничение ответственности. Все права защищены. www.actavis.ru

Actavis

internet Ледокол

И снова на пути интернет-ледокола, странствующего по просторам Интернета и открывающего любопытные факты, показалась новая гавань. Его изыскания на этот раз будут посвящены загадке коварного нрава бактерий рода *Acinetobacter* — условно-патогенных микроорганизмов, неожиданно превратившихся в супербактерий, уносящих человеческие жизни.



© Иванов Виталий / ИТАР-ТАСС

На протяжении нескольких десятков лет *Acinetobacter* считали практически безвредными для здорового человека и опасными лишь для больных с иммунодефицитом. Правды ради стоит отметить, что время от времени этот возбудитель вызывал вспышки нозокомиальных инфекций, но его недостаточная чувствительность к антибактериальным средствам позволяла врачам быстро брать ситуацию под контроль. Однако в последние годы стало ясно — положение в корне изменилось.

Заинтересованный читатель узнает о том, что свой новый агрессивный характер бактерии рода *Acinetobacter* воспитали из-за человеческих ошибок, таких как массовое и нерациональное назначение антибиотиков и учащение инвазивных манипуляций. Хотя этот сапрофит всё ещё имеет обыкновение поражать в первую очередь людей с иммуносупрессией, его изменившиеся свойства заставляют всерьёз беспокоиться всё прогрессивное медицинское сообщество.

Немного истории

Комментарий SP. Видовая лабораторная идентификация этих микроорганизмов в рутинных условиях довольно сложна. Впрочем, когда говорят о наличии ацинетобактерной инфекции, скорее всего возбудителем выступает *A. baumannii*.

<http://www.genoscope.cns.fr/spip/-Acinetobacter-baylyi,312-.html>

Своя история у бактерий рода *Acinetobacter* появилась в 1911 году, когда голландский микробиолог Мартин Бейеринк (Martinus Beijerinck) выделил из почвы грамотрицательные кокки и дал им название — *Micrococcus calcoaceticus*. В дальнейшем открыли много разновидностей этих микроорганизмов. Таксономической путанице был положен конец только в 1954 году, когда наконец-то было решено объединить всё это видовое разнообразие в род *Acinetobacter*.

Бактерии *Acinetobacter* — повсеместно обитающие сапрофиты: в воде, в почве, в живых организмах, на разнообразных поверхностях. По особенностям питания они хемоорганотрофы, и такая всеядность, по всей видимости, в немалой степени способствует их отличной выживаемости. В XXI веке представлениям о безобидности ацинетобактеров пришёл конец — они получили ген *NDM-1* и стали супербактериями.

Кто воспитал в них агрессию?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588496>

Историческая роль *Acinetobacter* как **редкого** возбудителя нозокомиальных и оппортунистических инфекций с неотяжёлым течением незаметно, всего за пару десятилетий, претерпела глобальную трансформацию. Врачи забили тревогу: все чаще и чаще ацинетобактерия **изолированно** вызвала септические осложнения у больных. Однако ещё более опасным свойством возбудителя стала его растущая устойчивость к антибактериальной терапии, что позволило T.D. Gootz и A. Marra назвать его «супербактерией». Это было сделано с той целью, чтобы медицинское сообщество могло реально представить угрозу, исходящую от *Acinetobacter*, и призвать врачей к более глубокому осмыслению причин вдруг возникшего «крутого» нрава у этих бактерий.

Комментарий SP. Большинство ведущих специалистов уверены в том, что весомый вклад в эволюцию *Acinetobacter* внесла необоснованная антибиотикотерапия, в частности, назначаемая при отсутствии показаний, с нарушением сроков лечения и используемых доз, самолечение больных. И сегодня, чтобы сдержать наступление супербактерий, нам остаётся совсем немного: мыть руки, соблюдать и пропагандировать принципы рационального антибиотикопотребления и сохранять резервные препараты в «неприкосновенном запасе».

Факторы риска, или Излюбленное место *Acinetobacter*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929011/>

Ацинетобактерная инфекция — частый «гость» в отделениях интенсивной терапии, особенно рискуют её подхватить больные при проведении инвазивных процедур и в послеоперационный период, длительно пребывающие в больнице и проходящие повторные курсы антибиотикотерапии, страдающие сахарным диабетом.

Наиболее распространённый вид, вызывающий абсцесс или раневую инфекцию, — *A. baumannii*. И хотя к имипенему и амикацину они довольно чувствительны, к часто используемым антибактериальным препаратам эти микроорганизмы резистентны, что сужает выбор фармакологического агента против них до карбапенема и колистина.

Комментарий SP. Если бы с той же скоростью, с какой привыкают инфекции к антибиотикам, появлялись и принципиально новые антибактериальные средства! А до тех пор превентивные меры, например банальное мытьё рук, эффективная стерилизация инструментов и соблюдение протоколов антибиотикотерапии, будут принципиальными для предотвращения/ограничения распространения инфекций, в том числе вызванных бактериями *Acinetobacter*.

И даже медицинские карты...

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928153/>

Оказывается, медицинские карты служат не только описанием *curriculum morbi*, но и **путём передачи инфекции**. Тайваньские исследователи, изучая контаминацию бумажных историй болезни, обнаружили, что до 7,5% микробных колоний образует именно *Acinetobacter*. Причём обсеменённость медицинских карт в отделениях интенсивной терапии была в 4 раза выше, чем в общих палатах! Ввиду этого авторы подчёркивают важность эффективного мытья рук до и после работы с бумажной документацией вообще и историей болезни в частности.

Комментарий SP. Вероятно, повсеместное ведение электронных медицинских карт поможет несколько улучшить ситуацию. Впрочем, обязательную обработку рук до и после обследования пациента это не заменит. Вспоминается одно американское наблюдение, целью которого было ответить на вопрос «Сколько врачей моют руки до и после осмотра больного?» (D. Armellino и др., 2011). Оказалось, таких немного — всего 10%. Через 16 мес после сообщения врачам о работе видеокамер «моющих руки» стало 81,6%. Но даже тех недисциплинированных 18,4%, у кого «и так руки чистые», с лихвой хватит для распространения внутрибольничной инфекции.

Похоже, теперь на конференциях одной из «горячих тем» станет обсеменённость бумажных историй болезни! Любопытно, а можно ли их обеззараживать?

Чем длительнее операция — тем выше риск инфицирования

[http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(14\)00055-1/fulltext#back-bib0005](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(14)00055-1/fulltext#back-bib0005)

В крупном метаанализе пяти исследований (2013 год, n=3392) были определены риски «подхватить» *Acinetobacter* при инвазивных вмешательствах у пациентов палат интенсивной терапии и отделений реанимации. Оказалось, что вероятность инфицирования увеличивается при ИВЛ, обеспечении центрального венозного доступа, катетеризации мочевого пузыря и введении назогастральной трубки. А вот при проведении дренажа грудной или брюшной полости и артериальной катетеризации риск не так высок. Такой феномен авторы объясняют длительностью процедуры: чем она дольше — тем выше риск инфицирования.

Комментарий SP. Безусловно, отказаться совсем или сколько-нибудь сократить количество этих жизнеспасующих мероприятий невозможно. Единственный выход — как можно «ближе» познакомиться с причинами возникновения внутрибольничной бактериемии, опосредованной *Acinetobacter*, и таковые исключить.

Биоплёнкообразование

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621167>

Об актуальных проблемах современной инфектологии — биоплёнках и антибиотикоустойчивости возбудителей — сегодня знает каждый специалист. А есть ли связь между возможностью штаммов *Acinetobacter* (в частности, *A. baumannii*) к формированию биоплёнки и антибиотикоустойчивостью этих бактерий? Такую связь изучили — и обнаружили **обратную** зависимость между способностью *A. baumannii* образовывать биоплёнку и его резистентностью к меропенему.

Комментарий SP. Ведущие специалисты едины в прогнозах: опасность, которую представляет *Acinetobacter*, усиливается и будет усугубляться дальше. Сегодня же всему медицинскому персоналу реанимационных отделений важно знать: *Acinetobacter* вооружён и очень опасен!



Клини- ческий ПРО- ТО- КОЛ

Для библиографических ссылок

• Шифман Е.М., Куликов А.В., Заболотских И.Б., Беломестнов С.Р.
Федеральные клинические рекомендации по начальной терапии
сепсиса и септического шока в акушерстве // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 87—93.

StatusPraesens

акушерский сепсис и септический шок

Федеральные клинические рекомендации по начальной терапии
сепсиса и септического шока в акушерстве

Авторы: Ефим Муневич Шифман, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН (Москва); Александр Вениаминович Куликов, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского ГМУ (Екатеринбург); Игорь Борисович Заболотских, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Кубанского ГМУ (Краснодар); Сергей Разумович Беломестнов, канд. мед. наук, главный врач Областной детской клинической больницы №1 (вердловской области (Екатеринбург))

Утверждены: Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской общественной организацией «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»

Начиная с текущего выпуска, SP публикует протоколы и клинические рекомендации, утверждённые отечественными и международными врачебными сообществами и другими организациями, способными разработать руководящие документы уровня, необходимого и достаточного для повышения качества оказания медицинской помощи в РФ.

Представляем федеральные клинические рекомендации по акушерскому сепсису, разработанные профильной комиссией Минздрава России по анестезиологии и реаниматологии (2013) на основании соответствующих международных протоколов и требований. Обращаем внимание читателей, что настоящие клинические рекомендации, официально утверждённые на уровне руководства ЛПУ, города, территории РФ, могут быть использованы для защиты в суде позиции врача, оказавшего медицинскую помощь в соответствии с этим документом. По запросу редакция SP готова высылать подготовленный материал в версии Word для дальнейшего его утверждения.

В настоящее время в структуре причин мировой материнской смертности инфекционные факторы стоят на третьем месте и обуславливают 15% всех материнских потерь. В развивающихся странах септическому шоку, связанному с абортom и послеродовым эндометритом, по-прежнему принадлежит одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в отношении его профилактики и лечения.

В России доля материнской смертности, обусловленной сепсисом во время родов и в послеродовой период, составляет 3,4%, однако если учесть все случаи, связанные с абортами (больничными и внебольничными), то общая цифра составит около 10%, что говорит об актуальности проблемы.

В настоящем протоколе освещены клинические рекомендации начальной терапии сепсиса и септического шока в первые 24 ч с учётом конкретных особенностей в акушерстве, поскольку адекватность лечебных мероприятий **именно в этот промежуток времени** определяет в конечном итоге исход заболевания.

[В России доля материнской смертности, обусловленной сепсисом во время родов и в послеродовой период, составляет 3,4%, однако если учесть все случаи, связанные с абортами (больничными и внебольничными), то общая цифра составит около 10%.]

Положение 1. Определения

Диагностика сепсиса, тяжёлого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 году (American College of Chest Physicians [ACCP]/Society of Critical Care Medicine [SCCM]), и руководствах Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2008 и 2012 годов.

Синдром системной воспалительной реакции — ответ организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.), характеризуемый **двумя и более** из следующих признаков.

- Гипер- или гипотермия: температура тела выше 38°C либо ниже 36°C .
- Тахикардия: увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 90 в минуту.
- Тахипноэ: увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) более 20 в минуту.
- Гипокапния: снижение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($p_a\text{CO}_2$) менее 32 мм рт.ст.
- Лейкоцитоз/лейкоцитопения: содержание лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ либо менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение доли незрелых форм лейкоцитов более 10%.

Далее приведены диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012).

Инфекция подтверждённая или подозреваемая

1. Общие параметры:

- гипер- или гипотермия: температура тела выше 38°C или ниже 36°C ;
- тахикардия: увеличение ЧСС более 90 в минуту или в 2 раза и более выше нормы для данного возраста;
- тахипноэ: увеличение ЧДД более 20 в минуту;
- нарушения сознания или психики;
- существенный отёк или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч);
- гипергликемия: увеличение уровня глюкозы в плазме более 7,7 ммоль/л (140 мг/дл) при отсутствии сахарного диабета.

2. Показатели воспалительной реакции:

- лейкоцитоз/лейкоцитопения: более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$ либо увеличение доли незрелых форм лейкоцитов более 10%;
- увеличение уровня С-реактивного белка в плазме выше нормы более чем в 2 раза;
- повышение уровня прокальцитонина в плазме выше нормы более чем в 2 раза.

3. Показатели гемодинамики — артериальная гипотензия:

- уменьшение систолического АД ниже 90 мм рт.ст., среднее АД менее 70 мм рт.ст.,
либо

- снижение систолического АД на 40 мм рт.ст. у взрослых либо
- снижение систолического АД в 2 раза ниже возрастной нормы.

4. Показатели органной дисфункции:

- артериальная гипоксемия: понижение содержания кислорода в крови; $p_a\text{CO}_2/\text{FiO}_2$ ниже 300 мм рт.ст.;
- острая олигурия: уменьшение суточного количества мочи; диурез менее 0,5 мл/кг/ч, продолжающийся более 2 ч при адекватной инфузионной терапии;
- увеличение уровня креатинина выше 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл);
- коагулопатия — нарушение гемостаза: международное нормализованное отношение (МНО) более 1,5; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) более 60 с;
- парез кишечника;
- тромбоцитопения: уменьшение количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- гипербилирубинемия: рост уровня общего билирубина более 70 мкмоль/л (4 мг/дл).

5. Показатели перфузии тканей:

- гиперлактатемия: увеличение уровня лактата в венозной крови более 1 ммоль/л;
- уменьшение капиллярного наполнения или наличие симптома «белого пятна» (после надавливания в течение 3 с пальцем на тыльную сторону кисти или стопы больного белое пятно сохраняется дольше 3 с).

Тяжёлый сепсис

- Артериальная гипотензия.
- Гиперлактатемия.
- Острая олигурия: диурез менее 0,5 мл/кг/ч, сохраняющийся более 2 ч при адекватной инфузионной терапии.
- Острое повреждение лёгких:
 - $p_a\text{CO}_2/\text{FiO}_2$ менее 250 мм рт.ст. в отсутствие пневмонии как источника инфекции;
 - $p_a\text{CO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 мм рт.ст. в присутствии пневмонии как источника инфекции.
- Увеличение сывороточной концентрации креатинина более 176,8 мкмоль/л (2 мг/дл).
- Гипербилирубинемия более 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл).
- Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Коагулопатия: МНО более 1,5.

Сепсис-индуцированная гипотензия — снижение систолического АД ниже 90 мм рт.ст. у нормотоников или на 40 мм рт.ст. и более от рабочего АД у лиц с артериальной гипертензией при отсутствии других причин. Диагностический признак: быстрое устранение гипотензии с помощью инфузии.

[Лечение тяжёлого сепсиса и септического шока следует проводить по принципу «ранней целенаправленной терапии» с целью санации очага инфекции и стабилизации гемодинамики, а также адекватного антибактериального и адъювантного (вспомогательного) лечения.]

Таблица 1. Оценка тяжести полиорганной недостаточности.
Шкала SOFA — Sequential Organ Failure Assessment

Система/орган	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание: $p_a\text{CO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт.ст.	399–300	299–200	199–100	Менее 100
Коагуляция: тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень: билирубин, мкмоль/л	20–30	33–101	102–204	Более 204
Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия	АД среднее менее 70 мм рт.ст.	Для восстановления нужен допамин или добу-тамин (любая доза)	Для восстановления нужен допамин более 5 мкг/кг/мин или адреналин более 0,1 мкг/кг/мин либо норадреналин	Допамин более 15 мкг/кг/мин или адреналин 0,1 мкг/кг/мин либо норадреналин выше 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС: шкала комы Глазго	3–14	10–12	6–9	Менее 6
Почки: креатинин, ммоль/л; диурез	0,11–0,17	0,171–0,299	0,3–0,44 или менее 500 мл/сут	Более 0,44 или менее 200 мл/сут

Примечание. Минимальное значение SOFA — 0, максимальное — 24. Чем больше баллов у отдельного органа (системы), тем более выражена его дисфункция. Чем больше общая сумма баллов, тем выше степень полиорганной недостаточности.

Септический шок — тяжёлый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией и артериальной гипотензией.

- Систолическое АД менее 90 мм рт.ст.
- Среднее АД менее 65 мм рт.ст.
- Сохраняющаяся артериальная гипотензия после введения инфузионных растворов в объёме 20–40 мл/кг.
- Без применения вазопрессоров и инотропной поддержки АД не восстанавливается.

Рефрактерный септический шок — сохраняющаяся артериальная гипотензия, несмотря на адекватную инфузию и применение инотропной и сосудистой поддержки.

Положение 2. Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностику и оценку степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке проводят по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — табл. 1).

Положение 3.

Общие принципы лечения

Лечение тяжёлого сепсиса и септического шока проводят по принципу «ранней целенаправленной терапии», подразумевающей достижение следующих целей.

- Санация очага инфекции.
- Стабилизация гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессоры и инотропные препараты).
- Антибактериальная терапия.
- Адьювантная терапия.

Эти меры необходимо предпринять **до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.**

Положение 4.

Санация очага инфекции

Санацию очага инфекции необходимо провести в первые 6 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

При решении вопроса об удалении матки существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ часто не предоставляют необходимой для принятия решения информации, тогда как вероятность вторичного инфицирования очень велика. «Классические» признаки эндометрита также могут отсутствовать.

[В течение первого часа от постановки диагноза начинают эмпирическую антибиотикотерапию с использованием препаратов широкого спектра действия.]

Часто преобладающие в клинической картине системные проявления в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности служат причиной задержки санации очага инфекции как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки. В данном случае необходим коллегиальный подход для планирования дальнейшей тактики лечения.

Вопрос об **удалении матки** рассматривают в следующих ситуациях.

Таблица 2. Характеристика кристаллоидных растворов для инфузионной терапии

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, мОсм
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Другое	
Плазма крови	136–143	3,5–5	2,38–2,63	0,75–1,1	96–105	—	280–290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	—	298
NaCl, 0,9%	154	—	—	—	154	—	308
Рингер	147	4	6	—	155	—	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	—	109	Лактат 28 г/л	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	Ацетат 30 г/л	280
«Стерофундин» изотонический	140	4	2,5	1	127	Малат 5 г/л, ацетат 24 г/л	304
«Йоностерил»	137	4	1,65	1,25	110	Ацетат 3,674 г/л	291

- Отсутствуют другие очаги инфекции, кроме матки, с которыми можно было бы связать тяжесть состояния.
- Ухудшение клинической картины не соответствует симптомам основного заболевания.
- Консервативная терапия неэффективна, и, как следствие, нарастает воспалительная реакция.
- Растёт уровень прокальцитонина (прокальцитониновый тест).
- Плод антенатально погиб на фоне инфекционного процесса любой локализации.
- Имеются признаки полиорганной недостаточности: артериальная гипотензия, олигурия, острое повреждение лёгких (ОПЛ)/острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), желтуха, энцефалопатия, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром), тромбоцитопения.

Матку не удаляют в следующих случаях.

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определявший тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.). В этих случаях возникают показания для родоразрешения, но не для удаления матки.

- Воспалительная реакция не прогрессирует (консервативная терапия эффективна).
- Нет прогрессирования полиорганной недостаточности.
- Уровень прокальцитонина не увеличен.
- Плод жив.
- Нет клинической картины септического шока (септический шок — показание для родоразрешения).

Положение 5.

Инфузионная терапия

В течение **первого часа** от постановки диагноза тяжёлого сепсиса и септического шока необходимо:

- обеспечить венозный доступ для введения кристаллоидов (табл. 2) в объёме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяют растворы альбумина);
- провести контроль диуреза;
- взять пробы для лабораторных и **бактериологических** исследований.

При увеличении центрального венозного давления (ЦВД) без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС) объём инфузии следует ограничить.

Таблица 3. Безопасность антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяют с осторожностью	Применение безопасно
Тетрациклины Сульфаниламиды Фторхинолоны Амфениколы Ко-тримоксазол Метронидазол	Аминогликозиды Полиены Трициклические гликопептиды Имидазолы Линкозамиды Гликопептиды Триазолы Нитрофураны Рифампицин Триметоприм	Карбапенемы Макролиды Пенициллины Цефалоспорины

Положение 6.

Антибактериальная терапия

В течение **первого часа** от постановки диагноза тяжёлого сепсиса и септического шока начинают **эмпирическую** антибактериальную терапию с использованием препаратов широкого спектра действия (один препарат или комбинация двух препаратов). Оптимально применение **оригинального** препарата; выбор зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции, а также от профиля безопасности при беременности (табл. 3).

Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток; антибактериальная терапия, начатая через 36 ч, практически не влияет на выживаемость.

Следует отметить, что продолжительность эмпирической антибиотикотерапии не должна превышать 3–5 сут; при этом необходимо ежедневно оценивать её эффективность путём определения чувствительности микроорганизмов к используемым препаратам.

Положение 7. Оценка тяжести шока

В течение 3 ч необходимо оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики и получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока.

Положение 8. Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от проводимой инфузионной терапии необходимо применение вазопрессоров для достижения среднего АД более 65 мм рт.ст. Препаратом выбора в этом случае служит норадреналин, который применяют отдельно либо в комбинации с адреналином или вазопрессином, причём инфузию начинают с минимальных доз (табл. 4). Допамин и мезатон не могут быть использованы как препараты первой линии для коррекции гемодинамических нарушений при септическом шоке.

При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/м²/мин терапию дополняют инотропными препаратами (добутамин, левосимендан).

В ситуации, когда после инфузионной терапии и введения вазопрессоров и инотропных средств не происходит стабилизации гемодинамики, назначают препараты из группы глюкокортикоидов: только водорастворимый гидрокортизон внутривенно и только у взрослых в дозе не более 300 мг/сут (уровень доказательности 1А). Следует особо подчеркнуть, что глюкокортикоиды обязательно должны быть отменены, как только прекращают введение вазопрессоров; их не используют при отсутствии клинической картины шока.

Положение 9. Целевые показатели

Через 6 ч после постановки диагноза необходимо достичь следующих показателей гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза.

- ЦВД 8–12 мм рт.ст. за счёт инфузионной терапии.
- Среднее АД более 65 мм рт.ст. за счёт инфузионной терапии и вазопрессоров.
- Диурез более 0,5 мл/кг/ч.
- Насыщение кислорода (S_vO₂) в центральной (верхней полой) вене более 70% или в смешанной венозной крови более 65%.
- Если при восстановлении ЦВД S_vO₂ не увеличивается, показаны переливание эритроцитов или инфузия добутамина — максимум 20 мкг/кг/мин (уровень доказательности 2С).

Положение 10. Дальнейшая поддерживающая терапия

Дальнейшую поддерживающую терапию (6 ч и более) проводят в **поливалентном отделении интенсивной терапии**, которое имеет возможность протезировать не только функцию лёгких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии).

I. Компоненты крови.

- Поддержание гемоглобина на уровне 70–90 г/л (уровень доказательности 1В).
- Использование свежезамороженной плазмы в дозе не менее 15 мл/кг при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.
- Свежезамороженную плазму не применяют только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень доказательности 2А).
- Поддержание количества тромбоцитов выше 50×10⁹/л.

Таблица 4. Дозы вазопрессоров и инотропных препаратов

Препарат	Доза	Сердце		Периферические сосуды	
		ЧСС	Сократимость	Сужение	Расширение
Норадреналин	0,1–0,3 мкг/кг/мин	+	++	++++	0
	1–4 мкг/кг/мин	+	+	0	+
	4–20 мкг/кг/мин	++	(++)–(+++)	(++)–(+++)	0
Адреналин	1–20 мкг/мин	++++	++++	++++	+++
Фенилэфрин	20–200 мкг/мин	0	0	+++	0
Вазопрессин	0,01–0,03 ЕД/мин	0	0	++++	0
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин	++	(+++–++++)	0	++
Милринон	0,375–0,75 мкг/кг/мин	+	+++	0	++
Левосимендан	0,05–0,2 мкг/кг/мин	+	+++	0	++

[При отсутствии эффекта от инфузионной терапии необходимо подключить вазопрессоры для достижения среднего АД более 65 мм рт.ст.]

II. Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ; инвазивная, неинвазивная) при ОПЛ/ОРДС (табл. 5).

Критерии начала респираторной поддержки при тяжёлом сепсисе

Абсолютные

1. Отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания.
2. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей.
3. Снижение респираторного индекса менее 200 мм рт.ст.
4. Септический шок.
5. Нарушения гемодинамики: жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия (более 120 в минуту), артериальная гипотензия.

Относительные (комбинация двух и более факторов — показание для начала респираторной поддержки)

1. Снижение респираторного индекса менее 300 мм рт.ст. при комбинации с другими критериями.
2. Развитие септической энцефалопатии и отёка головного мозга с угнетением сознания и нарушением функции внешнего дыхания (ФВД).
3. Гиперкапния или гипокапния ($p_a\text{CO}_2$ менее 25 мм рт.ст.).
4. Тахипноэ более 40 в минуту (или 24 при обострении хронического обструктивного заболевания лёгких) и прогрессирующее увеличение минутного объёма вентиляции.
5. Снижение жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ) менее 10 мл/кг массы тела.
6. Снижение податливости менее 60 см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст.

8. Усталость пациентки, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Терапия выбора

1. Назначение дыхательного объёма (ДО) менее 10 мл/кг массы тела (рекомендовано 6 мл/кг).
2. Оптимальное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), или РЕЕР (positive end expiratory pressure), — выше 10 см вод.ст.
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение манёвров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пунктах 1–4 — применение вентиляции лёжа на животе.

Терапия резерва

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пунктах 1–5 — вентиляция лёгких с инверсным соотношением вдоха к выдоху.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пунктах 1–6 — ингаляционное введение оксида азота (NO) в дозе 5 ppm.
8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в положениях 1–6 — применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

При отсутствии противопоказаний пациентам на ИВЛ рекомендовано полусидячее положение (до 45°) для снижения риска вентиляторзависимой пневмонии.

Гиперкапния (или перmissive гиперкапния) у больных с синдромом острого повреждения лёгких (СОПЛ) вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях не более 35 см вод.ст.
2. ДО — не более 6–8 мл/кг массы тела.
3. Частота дыхания и минутный объём вентиляции — минимально необходимые для поддержания $p_a\text{CO}_2$ на уровне 30–40 мм рт.ст.

Таблица 5. Протокол респираторной поддержки при остром респираторном дистресс-синдроме [National Institutes of Health [NIH] ARDS Network]

Параметр	Протокол
Режим вентиляции	Ассистирруемо-управляемая вентиляция (volume assist control)
Дыхательный объём	Менее 6 мл/кг от должной массы тела
Давление плато	Менее 30 см вод.ст.
Частота респиратора/желаемый pH	6–35 в минуту, регулировать для достижения pH более 7,3, если возможно
Инспираторный поток, I: E	Регулировать для достижения I: E 1:1–1:3
Уровень желаемой оксигенации	$55 < P_a\text{O}_2 < 80$ мм рт.ст. или $88 < Sp\text{O}_2 < 95\%$
Комбинация FiO ₂ /РЕЕР, мм рт.ст.	0,3/5; 0,4/5; 0,4/8; 0,5/8; 0,5/10; 0,6/10; 0,7/10; 0,7/12; 0,7/14; 0,8/14; 0,9/14; 0,9/16; 0,9/18; 1,0/18; 1,0/22; 1,0/24
Отлучение от респиратора	Попытки отлучения при помощи вспомогательной вентиляции с поддержкой давлением (pressure support) при FiO ₂ /РЕЕР менее 0,40/8

Примечание. SaO₂ — насыщение артериальной крови O₂ по данным пульсоксиметрии. Должная масса тела для мужчин: $50 + [0,91 \text{ г} [\text{рост в см} - 152,4]]$; должная масса тела для женщин: $45 + [0,91 \text{ г} [\text{рост в см} - 152,4]]$.

[Если после инфузионной терапии и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики, применяют водорастворимый гидрокортизон внутривенно в дозе не более 300 мг/сут (только у взрослых).]

4. Скорость пикового инспираторного потока — в диапазоне от 30–40 до 70–80 л/мин.
5. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рампообразный).
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям.
7. Выбор РЕЕР — в соответствии с концепцией «оптимального РЕЕР», при котором транспорт кислорода к тканям максимальный.
8. Выбор ауто-РЕЕР — избегать появления высокого ауто-РЕЕР — не более 50% от величины общего РЕЕР.
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) — не более 30% от продолжительности времени вдоха.
11. Отношение вдох/выдох — не инвертировать более 1,5:1.
12. Синхронизация больного с респиратором — использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

III. Седативная терапия, аналгезия и нервно-мышечная блокада.

- При седативной терапии необходимо соблюдать критерии протокола, в частности такие, как глубина седации (оценивают на основании стандартных шкал).
- Режим проведения седации может быть основан на болюсном введении препаратов или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).
- Мышечные релаксанты при сепсисе по возможности не применяют, а в случае их использования необходим мониторинг глубины нервно-мышечного блока (способ четырёхразрядной стимуляции, иначе называемый «train-of-four» [TOF]).

IV. Контроль глюкозы (внутривенный инсулин) — менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл).

V. Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности (табл. 6, 7, 8), а постоянная гемофильтрация необходима для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов.

VI. Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы).

VII. Нутритивная поддержка.

VIII. Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы).

IX. Селективная деконтаминация ЖКТ (отсутствие положительной или отрицательной рекомендации).

X. Бикарбонат — введение не рекомендовано при лактацидозе и pH выше 7,15. **SP**

Таблица 6. Стадии острой почечной недостаточности — RIFLE

R	Risk	Риск
I	Injury	Дисфункция
F	Failure	Недостаточность
L	Loss of Kidney Function	Несостоятельность (потеря почечной функции более 4 нед)
E	End-stage Kidney Disease	Терминальная почечная недостаточность

Таблица 7. Критерии острой почечной недостаточности — RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	Увеличение уровня креатинина в 1,5 раза либо снижение клубочковой фильтрации более 25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение уровня креатинина в 2 раза либо снижение клубочковой фильтрации более 50%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
F	Увеличение уровня креатинина в 3 раза либо снижение клубочковой фильтрации более 75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч либо анурия 12 ч
L	Потеря почечной функции более 4 нед	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 8. Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network [AKIN], 2005)

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение уровня креатинина более 26,4 ммоль/л (0,3 мг/дл) или в 1,5–2 раза выше нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение уровня креатинина в 2–3 раза выше нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение креатинина в 3 раза выше нормы или более 354 ммоль/л (4,0 мг/дл) либо острое увеличение на 44 ммоль/л (0,5 мг/дл)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч либо анурия 12 ч

Для библиографических ссылок

• Руднева О.Д. Случай материнской смертности. Обзор сообщения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (17). — С. 95–100.

StatusPraesens

супербактерии пришли в акушерство: первый печальный опыт

Случай материнской смертности. Обзор сообщения



Докладчик: Александр Николаевич Рымашевский, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 лечебно-профилактического факультета Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону)

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

В ноябре 2013 года на конференции «Инфекции и инфекционный контроль», состоявшейся в Москве, впервые был озвучен печальный факт: супермикробы, ответственные за смертельные исходы в стационарах различных профилей практически во всех странах мира, добрались и до России. Более того, они были обнаружены в учреждениях акушерской службы, а именно в родильном стационаре. Первый в нашей стране случай смерти родильницы от сепсиса, вызванного полирезистентными микроорганизмами, был представлен проф. Александром Николаевичем Рымашевским, оказавшимся у операционного стола уже через 1,5 ч после начала череды трагических событий.

Журнал SP публикует материалы клинического случая и приводит комментарии ведущих специалистов.

Досье

Пациентка М., 21 год, первобеременная, первородящая. Практически здорова, ИМТ к концу беременности составлял $25,7 \text{ кг/м}^2$. Акушерско-гинекологический анамнез неотягощён. На учёт по беременности принята в 8 нед гестации. За всё время наблюдения её дважды назначали курс лечения вульвовагинита: первый в 12 нед (препаратом «Тержинан»), второй в 21,5 нед («Макмирор» в качестве первого этапа и «Проваг» для восстановления лактофлоры). На сроке 30 нед женщине был назначен «Канефрон»: в моче регистрировали протеинурию 0,033 г/л и лейкоцитурию — 7–9 лейкоцитов в поле зрения и 7,5 тыс. в 1 мл (по Нечипоренко); данных за острое заболевание органов мочевыделительной системы, по мнению уролога, не было. При посещении женской консультации в 35–36 нед рекомендован тот же «Канефрон» и «Феррум-

Лек» по поводу анемии лёгкой степени. С середины II триместра артериальное давление беременной стало повышаться до 160/90 мм рт.ст., появились отёки голеней.

В стационар — родильное отделение городской больницы — она поступила (без направления врача женской консультации, «самотёком») 9 сентября

Комментарий SP. Как видно по результатам анализов, женщину можно было бы считать вполне здоровой, если бы не артериальная гипертензия. К сожалению, дифференциальную диагностику причины повышенного давления в женской консультации не провели, а потому сейчас сложно однозначно утверждать, действительно ли имела место преэклампсия и нуждалась ли пациентка в соответствующем лечении. Как бы то ни было, дальнейшие трагические события развивались совершенно по иному сценарию, вне зависимости от показателей кровяного давления у беременной.

с диагнозом «Беременность 39 нед. Гестоз второй половины беременности — преэклампсия лёгкой степени. Ожирение II степени». Показатели, полученные в ходе клинического и биохимического анализов крови, как и результаты инструментальных исследований (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография), соответствовали норме. А вот анализы мочи позволили обнаружить признаки инфекции мочевых путей: количество лейкоцитов в поле зрения в день поступления составило 10–12, на следующий день — сплошь в поле зрения (15,5 тыс. в 1 мл мочи, исследованной по методу Нечипоренко). Пациентке назначили антибактериальную терапию, и уже 12 сентября количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 3–4. Терапевт, проконсультировав беременную, сделал заключение о наличии гестационной артериальной гипертензии II степени, порекомендовав принимать антигипертензивные препараты.

Роды и ранний послеродовой период

Регулярная родовая деятельность развилась 16 сентября в 16 ч; рожицу перевели в родильный блок. В 18 ч излились светлые околоплодные воды в большом количестве (при разведении оболочек их объём составил 2 л), поставлен диагноз «I период первых родов в сроке 39–40 нед. Многоводие. Сочетанный гестоз второй половины беременности — преэклампсия лёгкой степени на фоне гестационного пиелонефрита и ожирения II степени».

Предписаны санация влагалища 0,05% раствором хлоргексидина и внутримышечная инъекция 2 мл «Но-шпы» в сочетании с 1 мл витамина B₁.

[Сложно удержаться от замечания о необоснованном применении антисептиков и «коктейля» из спазмолитика и витамина B₁, противопоказанного при артериальной гипертензии.]

Комментарий СР. А вот здесь уже сложно удержаться от критического замечания о необоснованном применении антисептических средств (на сегодняшний день тактика максимально бережного обращения с собственной микрофлорой влагалища в родах имеет настолько высокую степень доказательности, что пренебрегать ею недопустимо). Тем более непонятна цель назначения «коктейля» из спазмолитика и витамина B₁, противопоказанного при любой артериальной гипертензии.

В 23 ч 45 мин родился живой доношенный мальчик (масса тела 3200 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов); во II период родов выполнили эпизиотомию. Плацента отделилась через 10 мин после изгнания плода, послед выделился целым.

Уже через 30 мин (17 сентября, 0 ч 15 мин) состояние родильницы резко ухудшилось, появились жалобы на **резкую слабость, боли за грудиной, сильное чувство страха, затруднение дыхания**, тошноту. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки стали бледными, губы — цианотичными. Артериальное давление упало до 60/30 мм рт.ст., пульс определялся только в проекции сонных артерий, частота сердечных сокращений превышала 150 в минуту. Высота стояния дна матки составляла 14 см над лоном, из влагалища выделялась тёмная кровь без сгустков. Анестезиолог предположил эмболию околоплодными водами, кардиопульмональный шок и ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. В связи с этим пациентку экстренно перевели в операционную с целью перевязать внутренние подвздошные артерии и наложить компрессионные швы или, если добиться гемостаза не удастся, выполнить экстирпацию матки.

Операция длилась **9 ч 55 мин**. Перевязка внутренних подвздошных артерий с обеих сторон желаемого эффекта не оказала; на момент окончания перевязки кровопотеря составила 3 л, кровотечение продолжалось, матка была дряблая, атоничная, на массаж не реагировала. Учитывая вышеизложенное, оперирующие хирурги начали экстирпацию матки. Однако сразу после обработки культи влагалища вмешательство пришлось приостановить ввиду выраженных кровотечений из мест инъекций, петехиальных кровоизлияний в кожу, ротового и носового кровотечений, а также лабораторных признаков развёрнутого ДВС-синдрома с коагулопатией потребления (афибриногемии

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели, полученные на этапе родильного стационара городской больницы (послеродовой период)

Показатель	До родов	После родов, 17 сентября						
		0 ч 35 мин	2 ч 15 мин	3 ч 40 мин	5 ч 50 мин	7 ч 20 мин	11 ч	14 ч
Гемоглобин, г/л	127	107	33	63	63	78	69	47
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,0	3,6	1,2	2,0	2,2	2,6	2,2	1,7
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	266	260	80	99	99	52	36	113
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,7	11,8	25,9	21,2	21,2	8,0	8,3	10,8
ТВ, с	3,2	21	Свёртывания не происходит	Свёртывания не происходит	70	19	24,4	21
АЧТВ, с	33	42			181,9	38,2	47,5	42,7
МНО	1,06	1,33			50	0,89	1,5	1,27
Фибриноген, г/л	3,2	2,0			0	2,0	2,0	2,1

и патологического фибринолиза). Через 5,5 ч после начала лапаротомии показатели гемостаза несколько улучшились, и операцию возобновили. В ходе вмешательства забрюшинное, подпечёночное и подпапневротическое пространства дренировали ПВХ-трубками и резиновыми выпускниками. Всего пациентка потеряла **15 л крови**, однако благодаря аппарату Cell Saver объём реинфузии составил 4,6 л. Остальной объём восполнили эритроцитарной и тромбоцитарной массами, растворами альбумина, «Венофундина», «Перфторана», хлористого кальция, натрия гидрокарбоната, а также физиологическим раствором (общий объём 16,5 л). В числе прочих препаратов введены 2 г «Тиенама» (имипенем в сочетании с циластатином). На момент окончания операции состояние родильницы крайне тяжёлое, усугубляемое постгеморрагической анемией III степени (табл. 1), полиорганной недостаточностью (острая почечная недостаточность в стадии олигоанурии). Принято решение перевести родильницу в отделение гравитационной хирургии городской больницы скорой медицинской помощи.

Комментарий СР. Тактика врачебной бригады восхищает слаженностью и абсолютной самоотверженностью: оперативные, исчерпывающие мероприятия в родильном отделении, немедленный (после стабилизации состояния пациентки и окончания операции) перевод в реанимационное отделение городской больницы скорой медицинской помощи — словом, всё, что было возможно в той ситуации, было выполнено. И, похоже, один из важнейших в этой истории фактов — перевод женщины в реанимацию **многопрофильной** больницы со всеми типичными для отделений интенсивной терапии вероятными инфекционными рисками.

Городская больница (МП)

Несмотря на интенсивную терапию, включавшую плазмаферез, введение препаратов железа и эритропоэтина, изменение схемы антибактериальной терапии в пользу имипенема и линезоли-

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели, полученные на этапе городской больницы скорой медицинской помощи

Показатель	17.09	18.09	19.09	21.09	22.09	23.09	24.09	25.09
Гемоглобин, г/л	61	92	95	87	86	84	110	78
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9	22	18	15	12	7,6	3	20
Миелоциты, %	0	4	1	0	0	4	15	23
Палочкоядерные, %	53	75	44	38	45	74	24	40
Сегментоядерные, %	32	6	52	54	43	4	41	2
Лимфоциты, %	13	15	2	5	9	10	13	18
Моноциты, %	2	10	1	2	3	5	5	17
Эозинофилы, %	0	0	0	1	0	3	2	0

[Тактика врачебной бригады восхищает слаженностью и абсолютной самоотверженностью: всё, что было возможно в той ситуации, было выполнено.]

да, состояние пациентки в последующие дни оставалось крайне тяжёлым. Учитывая сохранявшийся правосторонний гидронефроз (по данным УЗИ), перманентные гипертермию, лейкоцитоз и азотемию, 23 сентября выполняют цистоскопию и стентирование правого мочеточника. На следующий день, отметив отрицательную динамику (отсутствие моторики кишечника, увеличение объёма гнойного отделяемого из брюшной полости, усиление нейтрофильного сдвига в сторону юных форм [табл. 2], большое количество жидкости в брюшной полости по данным УЗИ), родильницу оперируют повторно; предоперационный диагноз звучит следующим образом «Вялотекущий гнойный перитонит. Динамическая кишечная непроходимость. Абдоминальный сепсис», предполагаемый объём операции — санационная лапаротомия. В брюшной полости хирурги обнаружили около 1 л мутного гнойного выпота с пластами фибрина, раздутый перистальтирующий кишечник, покрытый пластами фибрина, участки геморрагического пропитывания стенок тонкой кишки (ввиду разрыва мелких сосудов), отёчные маточные трубы и некротизированные яичники. Интраоперационно принято решение выполнить двустороннюю аднексэктомию.

Концентрация прокальцитонина в крови составила 12 нг/мл (что свидетельствует в пользу тяжёлой бактери-

альной инфекции, сепсиса, полиорганной недостаточности).

Через сутки после операции, 25 сентября, на фоне прогрессирующего ареактивного септического шока и развёрнутого синдрома полиорганной недостаточности **зафиксирована остановка кровообращения**. Реанимационные мероприятия успехом не увенчались, констатирована биологическая смерть. Посмертный диагноз: «Состояние после первых срочных родов. Гестоз II половины беременности. Преэклампсия лёгкой степени. Гестационная артериальная гипертензия II степени. Эмболия околоплодными водами. Послеродовое кровотечение. ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность. Вялотекущий гнойный перитонит. Динамическая кишечная непроходимость. Сепсис».

Комментарий СР. Можно с уверенностью утверждать, что критических ошибок в тактике специалистов, принявших участие в судьбе пациентки, допущено не было. Как известно, эмболия признана управляемой причиной материнской смертности. Такого рода причины не случайно занимают в странах с развитой экономикой лидирующие позиции в структуре материнской смертности (в России в 2012 году из 219 умерших женщин 37 — а это 17%! — погибли именно по этой причине). В подобной ситуации лечащим врачам остаётся лишь проводить симптоматическую терапию, что и было сделано на более чем достойном уровне.

[Очевидно, что представленный случай материнской смертности был предотвратим лишь условно: в ситуации стремительно развивающихся событий вероятность эмпирически подобрать нужный антибиотик стремится к нулю, хотя и не равна ему.]

Таблица 3. Чувствительность *Acinetobacter* spp. к антибактериальным препаратам (материал для бактериального посева — кровь)

Антибиотик	Чувствительность
Цефепим	R
Гентамицин	R
Амикацин	R
Ципрофлоксацин	R
Имипенем	R
Меропенем	R
Тикарциллин-клавуланат	R
Пиперациллин-тазобактам	R
Цефоперазон-сульбактам (sic!)	S

Примечание. R — микроорганизм резистентен к антибиотик; S — микроорганизм чувствителен к антибиотик.

Таблица 4. Чувствительность *Citrobacter freundii* к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительность микроорганизмов в крови	Чувствительность микроорганизмов в выпоте из брюшной полости
Азтреонам	R	S
Амикацин	S	S
Гентамицин	S	S
Дорипенем	R	R
Имипенем	R	R
Левифлоксацин	R	R
Меропенем	R	R
Пиперациллин	R	R
Пиперациллин-тазобактам	R	R
Тетрациклин	R	R
Тикарциллин-клавулановая кислота	R	R
Тобрамицин	I	I
Триметоприм-сульфаметоксазол	R	R
Цефепим	R	R
Цефтазидим	R	S
Цефтриаксон	R	R
Ципрофлоксацин	R	R
Эртапенем	R	R

Примечание. R — микроорганизм резистентен к антибиотик; S — микроорганизм чувствителен к антибиотик; I — промежуточная резистентность.

Уже после гибели родильницы были получены результаты бактериологического исследования крови и выпота из брюшной полости. Биоматериал отправляли на анализ дважды: 23 и 24 сентября. В лаборатории из крови удалось высеять *Acinetobacter* spp. (чувствительные к комбинированному воздействию цефоперазона и сульбактама, к остальным восьми антибиотикам, включая имипенем и меропенем, микроорганизмы были устойчивы) и *Citrobacter freundii* (чувствительные к амикацину и гентамицину, другие 16 антибактериальных препаратов, включённых в тест — в том числе имипенем и меропенем, — на эти бактерии не действовали), в выпоте же были найдены только представители вида *Citrobacter freundii* (в этом случае чувствительные не только к амикацину и гентамицину, но и к азтреонаму и цефтазидиму): см. табл. 3 и 4.

Таким образом, можно предположить, что если бы схема антибактериальной терапии включала комбинацию цефоперазон—сульбактам и гентамицин (или амикацин), пациентка могла бы выжить.

Комментарий SP. Если бы это был клинический разбор в его классическом понимании, он должен был бы ответить на три вопроса.

- Можно ли было предотвратить случай материнской смертности?
- Какие были допущены ошибки на разных этапах оказания медицинской помощи?
- Какие ошибки имели место при оформлении медицинской документации?

В контексте настоящей статьи очевидно, что представленный случай материнской смертности был предотвратим лишь условно: в ситуации стремительно развивающихся событий (с момента операции до смерти прошло 7 дней) вероятность эмпирически подобрать нужный антибиотик стремится к нулю, хотя и не равна ему.

Принявшие участие в дискуссии ведущие акушеры-гинекологи России высказывали различные мнения, общий смысл которых был таков: произошедшее — трагический, трудно предотвратимый случай материнской смертности, в котором определённую роль сыграла условно-патогенная кишечная микрофлора, но не только. Неадекватный иммунный ответ организма родильницы на инфекцию (возможно, как следствие массивной кровопотери) определённо усугубил ситуацию. Проф. Виктор Алексеевич Аксёненко даже предположил, что, вероятно, необходимо в плановом порядке обследовать планирующие беременность семьи с целью обнаружить носительство резистентной микрофлоры. И все без исключения выступавшие единодушно предрекли скорое учащение регистрации случаев тяжёлых инфекционных осложнений, вызванных на первый взгляд неопасными микроорганизмами, т.е. доселе привычными симбионтами, внезапно обретшими свойство лекарственной полирезистентности. Резюме подвёл модератор заседания, проф. Виктор Евсеевич Радзинский, заявивший об императивной необходимости сменить идеологию противомикробной терапии в условиях надвигающейся катастрофы.



© Maru Rite / Shutterstock.com

Acinetobacter и Citrobacter: опасные завсегдатаи стационара

Acinetobacter — род грамотрицательных анаэробных бактерий семейства *Moraxellaceae*. Эти микроорганизмы зарекомендовали себя как свободно живущие сапрофиты, распространённые повсеместно, поскольку оптимальный температурный диапазон для их роста находится в пределах 30–32 °C, а pH окружающей среды при этом должен составлять около 7,0. В мировой научной литературе можно найти описание случаев — некоторые из них датированы 2012 и 2013 годами, что говорит о чрезвычайной актуальности проблемы! — когда *Acinetobacter* становились причиной различных инфекций (нередко нозокомиальных), включая менингиты и септицемии^{5,6}.

Резистентность *Acinetobacter* к пенициллину отмечали с давних пор. Однако несколько лет назад в периодических изданиях многих стран мира появились сообщения о штаммах, устойчивых ко всем β-лактамам антибиотикам^{4,5}. Причиной такой множественной лекарственной устойчивости оказался ген *NDM-1*, кодирующий фермент металлобета-лактамазу, благодаря которому различные микроорганизмы (не только *Acinetobacter*) и становятся способными разрушать β-лактамное кольцо. Впервые этот ген обнаружили в 2009 году в Нью-Дели (отсюда его название — New Delhi metallo-beta-lactamase) при изучении мультирезистентной *Klebsiella pneumoniae*¹⁰; к этому времени *Acinetobacter* уже год как был официально признан супербактерией («superbug») ¹⁰. В настоящее время известно, что *NDM-1* расположен на плазмидной ДНК, следовательно, путём **горизонтального переноса** генов между *Acinetobacter* и другими микроорганизмами последние также могут приобрести свойства супербактерий¹¹.

Род *Citrobacter* принадлежит к семейству *Enterobacteriaceae*. Один из видов — *Citrobacter freundii*, факультативный анаэроб, один из представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника человека (хотя встречается и в почве, сточных водах, пище и испражнении

животных). Оптимальная температура для его роста — 37 °C. Этот микроорганизм нередко оказывается ответственным за различные инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной систем, а также за менингит и сепсис. Ряд исследований подтверждают драматическую роль в развитии перитонита после процедуры перитонеального диализа^{9,13}. Инфекционные заболевания, вызванные *Citrobacter freundii*, характеризует чрезвычайно высокий уровень летальности: 30–60%¹.

В недавних работах китайские учёные подтвердили вышеупомянутую гипотезу, что посредством транспозиции ген *NDM-1* может передаваться от *Acinetobacter* к *Citrobacter*, обуславливая множественную лекарственную устойчивость последнего^{3,12}. На фоне сниженного иммунитета пациента такая инфекция (особенно если она внутрибольничная) может привести к летальному исходу от инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

Возвращаясь к описываемому в статье случаю материнской смертности: важно, что в литературе уже есть описания ситуаций, когда мультирезистентные штаммы *Acinetobacter* сохраняли чувствительность к полимиксину Б и комбинации ампициллин—сульбактам², а *Citrobacter freundii*, высокоустойчивый ко всем β-лактамам, включая карбапенемы (имипенем, эртапенем и меропенем), сульфаниламиды, тетрациклины, нитрофураны и фторхинолоны, погибал под действием амикацина, а также комбинаций **цефоперазон + сульбактам** (*sic!*) и пиперациллин + тазобактам^{7,8}.

Таким образом, назначая эмпирическую антибактериальную терапию, даже если основные надежды возложены на антибиотики резервного ряда, имеет смысл задействовать и другие противомикробные препараты широкого спектра действия, повышая тем самым шансы на уничтожение мультирезистентной патогенной микрофлоры.



Суровая действительность выдвигает свои требования: лавинообразные темпы роста множественной лекарственной устойчивости ранее безобидных условно-патогенных микроорганизмов (см. рубрику «Интернет-ледокол» на с. 84) более не позволяют надеяться на всесильность антибактериальной те-

организовывать действенные мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций, уже неоднократно перечисленные на страницах SP: технически правильное мытьё рук, современные клининговые технологии, отказ от матерчатых полотенец, ручьяточных смесителей и кускового мыла в пользу эпидемиологически безопасных бесконтактных систем. В конечном итоге такая

на создание и обеспечение работы клининговой службы составили 4 млн руб. Последующий анализ годовых затрат показал 7-кратное снижение расходов на уборку и дезинфекцию в помещениях лечебного учреждения¹⁰².

Acinetobacter spp. и сопутствующие им *Citrobacter spp.* скорее всего будут всё чаще фигурировать в России как причины летальных осложнений в отделениях интенсивной терапии (тяжёлое состояние пациентов в них само по себе можно считать фактором, отягощающим прогноз) — как уже происходит в мире, где первые случаи были зарегистрированы в 2009–2010 годах. Пока рано говорить о клинических протоколах с чёткими рекомендациями, но если пациент уже инфицирован бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, то помогут только многокомпонентные схемы антибактериальной терапии с применением противомикробных препаратов широкого спектра действия, принадлежащих к различным фармакологическим группам. И это нужно всегда иметь в виду, потому что для принятия правильного решения у врачей есть буквально считанные часы.

А на сегодня следует принять во внимание чрезвычайно важный факт: *Acinetobacter* как супербактерия замечена в отделениях интенсивной терапии — как в мире, так и уже в России. Особенно типична она для реанимаций **многопрофильных** больниц. И уже в нескольких случаях эта супербактерия была чувствительна лишь к одному сочетанию — цефоперазон—сульбактам. Именно такое сочетание может стать ключом для эмпирической антибиотикотерапии в подобных ситуациях.

Вероятно, спасти женщину с полиорганной недостаточностью на фоне сепсиса от гибели могла бы процедура **экстракорпоральной адсорбции эндотоксина**. Об этом, в частности, рассказывала главный акушер-гинеколог Тюменской области, проф. **Ирина Ивановна Кукарская** утром следующего дня на той же конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии». Журнал SP обязуется в одном из ближайших номеров подробно изложить суть этой многообещающей технологии. **SP**

[Вероятно, спасти женщину с полиорганной недостаточностью на фоне сепсиса от гибели могла бы процедура экстракорпоральной адсорбции эндотоксина.]

рапии. И хотя определённые надежды возлагают на различные альтернативные средства (как, например, травы и недавно обнаруженные компоненты грудного молока), представленный клинический разбор в который раз подтверждает безоговорочную необходимость в стационаре — особенно многопрофильном — любого уровня

на первый взгляд затратная стратегия позволит не только удешевить лечение нозокомиальных инфекций, но и, самое главное, сократить смертность, ими обусловленную.

Например, по данным главного врача Городской больницы №2 КМЛДО проф. Григория Артёмовича Пенжояна (Краснодар), единовременные затраты



Темы следующего номера:

Новый порядок присвоения учёных степеней • Невынашивание беременности: контраргументы • Рецептивность эндометрия: вопросы и ответы • Пролонгированная контрацепция: шаг в Россию • Гомеопатия: мифы и реальность • Акушерские кровотечения: практические ответы • Тазовое дно: хирургия настоящего • Кодекс врача, назначающего антибиотики. Расставляем акценты

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!

Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях уrogenитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно национальным и международным рекомендациям^{6, 7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11, №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Soltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М.: Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
7. Lanjouw E, et al. Available from http://www.juisti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamyd_2010.pdf
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.

Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

Реклама

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Рег. уд.: П №012028/01 от 24.03.2010

RU/WLP/10.2013/-/KashV/004

Информация для специалистов здравоохранения

Литература и источники:

Статистическое зеркало нации. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Архипова М.П.

1. Федеральная служба государственной статистики — Росстат. — URL: <http://www.gks.ru>.
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Методическое письмо «О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году». М., 2013.
3. Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Писменская Т.В. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учётом перехода на международные критерии регистрации рождения детей // Акушерство и гинекология. 2013. №12. С. 80–85.
4. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). — URL: <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. Ч. 2. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1995. — URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>.
6. Lambort R., Xu C., Saint-Phar S. et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes // Nature communications. 2013. [doi: 10.1038/ncomms3889].
7. Candio F., Hofmeyer G.J. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 November 2007). The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization.
8. Федеральные клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. 9. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Seminars in Perinatology. 2009. Jun. Vol. 33 (3). P. 130–137.
10. WHO recommendations for Prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia...
11. http://www.cdc.gov/reproductivehealth/Data_Stats/Abortion.htm.

Отечественная маммология: проблема — много. Рябинкина Т.С.

1. Gadducci A., Biglia N., Cosio S., Sismondi P., Genazzani A.R. Gynaecological challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy // Gynecol. Endocrinol. 2010. Aug. Vol. 26 (8). P. 568–577. [PMID: 20632911.]
2. Halaska M., Beles P., Gorkow K., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: result of a placebo-controlled double-blind study // The Breast. 1999. Vol. 8. P. 175–181.
3. Uttwite W. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing // Agnus Castus. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1997. Vol. 57. P. 569–574.

Контраверсии споткнувшейся беременной. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А.

1. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскава И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 196 с.
2. Микронизированный прогестерон: опыт применения препарата врачами-гинекологами из Индии. Обзор исследования // Гинекология. 2012. №5. С. 38–43.
3. Маклецова С.А., Ипастова И.И. Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности: от истории вопроса к современным решениям // StatusPraesens. 2013. №3 (14). С. 41–46.
4. Lunenfeld B., Eshkol A. Immunology of human chorionic gonadotropin (HCG) // Vitam. Horm. 1967. Vol. 25. P. 137–190.
5. Hutchinson-Williams K.A., Lunenfeld B., Diamond M.P., Lavy G., Boyers S.P., DeCherney A.H. Human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone profiles in conception and nonconception cycles in an in vitro fertilization program // Fertil. Steril. 1989. Sep. Vol. 52 (3). P. 441–445.
6. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // Gynecol. Endocrinol. 2012. Dec. Vol. 28 (12). P. 983–990. [doi: 10.3109/09513590.2012.702875. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22794306.]
7. Гестагены у женщин разного возраста. Доказательные данные и клинический опыт. Научные материалы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения». М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. 24 с.
8. Денисов Б.П. Аборты в России (по материалам выборочного обследования) // Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. 2009. Вып. 2.
9. <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>.
10. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterine pathology: common and rare diagnostic dilemmas // Pathol. Res. Pract. 2009. Vol. 205 (10). P. 663–676.
11. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности. М.: МедиБио Статус презенс, 2009.
12. Beruchashvili M., Gogiashevili L., Datunashvili E., Topuria Z., Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis // Georgian Med. News. 2010. Vol. 181. P. 59–63.
13. Bessmertnaia V.S., Samoilov M.V., Serebrennikova K.G., Babichenko I.I. Endometrial morphological and im-

- munohistochemical features in females with primary and secondary infertility // Arkh. Patol. 2008. Vol. 70 (4). P. 31–34.
14. Glukhova E.V., Cherkasov S.V., Sgibnev A.V., Bukharin O.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009. Vol. 4. P. 93–96.
 15. Радзинский В.Е., Запорова Е.Ю. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре беременности // Гинекология. 2006. Т. 8. № 4.
 16. Сафронов И.Д. и др. Влияние прогестагенов и токоферола на содержание цитокинов в крови при невынашивании беременности в I триместре беременности СО РАМН. 2010. Т. 30. №5. С. 76–80.
 17. Усова А.В., Соколова Т.М., Поздняков И.М., Кононова Н.Б. Состояние иммунной системы во II триместре беременности у женщин с ее невынашиванием и на фоне его коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №1. С. 13–15.
 18. Burns M.C. Role of aldo-keo reductase enzymes in mediating the timing of parturition // Front Pharmacol. 2012. [PMID: 22291648.]
 19. Руднева О.Д. Преждевременные роды — сколько времени нужно на профилактику? Профессиональная дискуссия по материалам выступлений Е.И. Вовк, Ю.Э. Доброхотовой, О.Ф. Серовой // StatusPraesens. 2013. №3 (14). С. 83–88.
 20. Miles R.A., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmouh L., Sauer M.V. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. // Fertil Steril. 1994. Sep. Vol. 62 (3). P. 485–490. [PMID: 8062942.]
 - 20.2. Jensen J.T. Vaginal ring delivery of selective progesterone receptor modulators for contraception // Contraception. 2013 Vol. 87 (3). P. 314–318.
 - 20.3. Rode L., Klein K., Nicolaides K.H., Krampfl-Bettelheim E., Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone // Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38 (3). P. 272–280.
 - 20.4. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhar D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38 (1). P. 18–31.
 21. Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P., Matteo M.G., Cassetta R., Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone // Hum Reprod. 2000. Jun. Vol. 15. Suppl. 1. P. 159–165. [PMID: 10928427.]
 22. Alimohamadi S., Javadian P., Gharedaghi M.H., Javadian N., Alinia H., Khazardoust S., Borna S., Hantoush-zadeh S. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations // J. Reprod. Immunol. 2013. Jun. Vol. 98 (1–2). P. 52–60. [doi: 10.1016/j.jri.2013.01.004. Epub 2013 Mar 13.]
 23. Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. [PMID: 24173668.]

Две большие разницы. Уткин Е.В.

1. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / под ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 16 с.
2. Макаренко Т.А., Цхай В.Б., Соколов В.Н., Серикова Е.С. Использование новых технологий в лечении больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011. №1. С. 63–66.
3. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr. Opin. Infect. Dis. 2008. Vol. 21. №1. P. 65–69.
4. Вороняева С.Д. Этиология, патогенез и антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Consilium medicum. 2008. Т. 10. №1. С. 25–31.
5. Уткин Е.В., Кулаевский В.А. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. №1. С. 40–44.
6. Hillis S.D. et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. May. Vol. 168 (5). P. 1503–1509.
7. Серов В.Н., Цареградцева М.В. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: оценка риска развития аутоиммунной овариальной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. №5. С. 4–9.
8. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии маклоидов: тенденции противостояния // Фарматека. 2004. №3–4. С. 83–87.
9. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Иванян А.Н., Саврацкий А.Н. Практика применения антибактериальных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации // Акуш. и гин. 2011. №5. С. 88–93.
10. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D.E. Recommendations and Rationale for the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2011. Vol. 9. №1. P. 61–70.
11. Юрасов И.В., Пестрикова Т.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики // Дальневосточный мед. журнал. 2013. №1. С. 130–133.
12. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. №2. Pt. 1. P. 419–428.

13. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Остроумова М.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Гинекология. 2010. Т. 12. №3. С. 6–11.
14. Eckert L.O., Lentz G.M. Infections of the Lower and Upper Genital Tracts (Vulva, Vagina, Cervix, Toxic Shock Syndrome, Endometritis, and Salpingitis) // Comprehensive Gynecology. 6th ed. Elsevier Inc., 2013. P. 519–553.
15. Гушин А.Е., Бурueva О.А., Рыжик П.Г., Гомберг М.А., Шипулин Г.А. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБД в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. №4.
16. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Алиев Р.Т. Использование макролидов в терапии дисурических расстройств, протекающих на фоне урогенитальных инфекций, у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. №1. С. 77–81.
17. Govender S., Theron G.B., Odendaal H.J. Prevalence of genital mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydia in pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. 2009. Vol. 29. №8. P. 698–701.
18. Lee S.A. et al. Plasma interleukin-1beta, -6, -8 and tumor necrosis factor-alpha as highly informative markers of pelvic inflammatory disease // Clin. Chem. Lab. Med. 2008. Vol. 46 (7). P. 997–1003. [PMID: 18624621.]
19. Эмпирическая антибиотикотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза на стационарном этапе / Е.В. Елисеева, И.П. Торговицкая, А.В. Тыртышников и др. // Гинекология. 2013. Т. 15. №1. С. 12–17.
20. Уткин Е.В., Подонина Н.М., Кордубайлова Н.И. Роль и место антибактериальной терапии в профилактике нарушений репродуктивной функции у женщин // Антибиотики и химиотерапия. 2012. Т. 57. №7–8. С. 38–42.

Эстрогены и эпителий: работа с возразениями. Роговская С.И.

1. Сметник В.П. Эстрогены. М., 2009.
2. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O., La Vecchia C., Han-nafor P.C., Skouby S.O., Zikan M., Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer // Hum Reprod Update. 2010. Nov-Dec. Vol. 16 (6). P. 631–650. [Epub 2010 Jun 12.]
3. Longatto-Filho A., Hammes L.S., Sarian L.O. et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN // Gynecol. Obstet. Invest. 2011. Vol. 71 (2). P. 93–103. [Epub 2010 Dec 9.]
4. Frega A., Scardamaglia P., Piazzesi J., Cerekja A., Pacchiarotti A., Verrico M., Moscarini M. Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment // Int. J. Gynecol. Obstet. 2008. Feb. Vol. 100 (2). P. 175–178. [Epub 2007 Nov 19.]
5. Appleby P., Beral V., Berrington de González A., Colin D., Franceschi S., Goodhill A., Green J., Peto J., Plummer M., Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies of International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer // J. Lancet. 2007. Nov. Vol. 370 (9599). P. 1609–1621.
6. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1159–1167.
7. Минкина Г.Н. Цервикальный рак и гормональные контрацептивы // Доктор Р. 2014. Спецвыпуск. С. 34–35.
8. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1085–1092.
9. www.CDC.org.
10. www.iarc.org.
11. WHO Medical eligibility criteria of contraception use, 2010.
12. Samir R., Asplund A., Tot T. et al. // Contraception. 2012. Mar. Vol. 85 (3). P. 288–293.
13. MegevDehaeck K., Bloch B.E., Denny L.A. et al. The influence of hormonal status on excision margins after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1996. Vol. 17 (3). P. 223–227.
14. Mihaljevugur, J. Reprod Med. 2014.
15. Raz R., Stamm W. A controlled trial of intravaginal-estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 753–756.
16. Лизнева Д.В., Синицина А.И. Фундаментальные и клинические аспекты использования натуральных эстрогенов в составе современной комбинированной гормональной контрацепции // Проблемы репродукции. 2012. №2. С. 22–27.
17. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // Climacteric. 2005. Vol. 8. P. 13–63.
18. Международные критерии назначения контрацепции. М., 2011.
19. Sitruk-Ware R.L., Menard J., Rad M., Burggraaf J., de Kam M.L., Tokay B.A. et al. Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined hormonal

- contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 430–437.
20. Kipping C., Duijkers I., Parke S. et al. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive: An Open-Label, Randomized, Crossover Study of Estradiol Valerate // Diogenest versus Ethinylestradiol // Levonorgestrel // Drugs R D. 2011. June. Vol. 11 (2). P. 159–170. [PMCID: PMC3585947.]
 21. Davis S.R., Bitzer J., Giraldi A., Palacios S., Parke S., Serrani M., Mellinger U., Nappi R.E. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction // J. Sex Med. 2013. Dec. Vol. 10 (12). P. 3069–3079. [doi: 10.1111/jsm.12310. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24034466.]
 22. Caruso S., Agnello C., Intelliano G., Farina M., Di Mari L., Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol / 60 microg gestodene // Contraception. 2004. Vol. 69 (3). P. 237–240.
 23. Bouchard C., Brisson J., Fortier M., Morin C., Blanchette C. Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study // Am. J. Epidemiol. 2002. Vol. 156 (3). P. 254–261.
 24. Caruso S., Agnello C., Romano M. et al. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life // J. Sex Med. 2011. Oct. Vol. 8 (10). P. 2841–2850. [PMID:21810188.]

Микробные города. Маклецова С.А., Курочкина И.О., Рябинкина Т.С.

1. Marie T.J., Costerton J.W. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intravenous catheters // J. Clin. Microbiol. 1984. May. Vol. 19 (5). P. 687–693.
2. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. 1999. Vol. 284. P. 1318–1322.
3. Carpentier B., Cerl O. Biofilms and their consequences, with particular reference to hygiene in the food industry // J. Appl. Bacteriol. 1993. Vol. 75. P. 499–511.
4. Merk K., Borelli C., Korting H.C. Lactobacilli — bacteria-host interactions with special regard to the urogenital tract // Int. J. Med. Microbiol. 2005. Apr. Vol. 295 (1). P. 9–18. [PMID: 15861812.]
5. 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.
6. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15. P. 167–193.
7. Qu Y., Daley A.J., Istivan T.S., Garland S.M., Deighan M.A. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation // Ann Clin. Microbiol. Antimicrob. 2010. Vol. 27. P. 9–16.
8. Cargill J.S., Upton M. Low concentrations of vancomycin stimulate biofilm formation in some clinical isolates of Staphylococcus epidermidis // J. Clin. Pathol. 2009. Vol. 62. P. 1112–1116.
9. Чеботарь И.В. Современные представления о биопленочной антибиотикорезистентности // StatusPraesens. 2012. №4 (10). С. 21–24.
10. Driffield K., Miller K., Bostock J.M., O'Neill A.J., Chopra I. Increased mutability of Pseudomonas aeruginosa in biofilms // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 61. P. 1053–1056.
11. Swidsinski A., Verstraeten H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // PLoS One. 2013. Vol. 8 (1). P. e53997. [PMID: 23320114.]
12. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect Dis. 2006. Vol. 194 (6). P. 828–836.
13. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm Rep. 2010. Vol. 59. P. 1–110.
14. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium under standard therapy with oral metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. P. 97e–97.e6.
15. Biofilms: Discovery of a New Mechanism of Virus Propagation // ScienceDaily. 2010. Feb. Vol. 8.
16. Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E., Fortenberry J.D., Fidel P.L.Jr., Martin D.H. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // BMC Infect Dis. 2004. Feb. 13. Vol. 4. P. 5. [PMID:15018635.]
17. De Backer E., Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G., Verschraegen G., Temmerman M., Vanechoutte M. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae // BMC Infect Dis. 2006. Mar. 16. Vol. 6. P. 51. [PMID: 16542416.]
18. Liu H., Liu X., Zhang J., Chen J. Acetate accumulation and shift of bacterial community during anaerobic sewage sludge fermentation by pH adjustment Wei // Sheng Wu Xue Bao. 2009. Dec. Vol. 49 (12). P. 1643–1649. [PMID: 20222451.]

19. Catalanotti P., Rossano F., Paolis P. de, Baroni A., Buttini G., Tufano M.A. Effects of Cetyltrimethylammonium naproxenate on the adherence of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisi*, and *Lactobacillus acidophilus* to vaginal epithelial cells // *Sex Transm. Dis.* 1994. Nov-Dec. Vol. 21 (6). P. 338–344. [PMID: 7871448.]
20. Ramirez N., Abel-Santos E. Requirements for germination of *Clostridium sordellii* spores in vitro // *J. Bacteriol.* 2010. Jan. Vol. 192 (2). P. 418–425. [doi: 10.1128/JB.01226-09. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19915025.]
21. Catalanotti P., Rossano F., Paolis P. de, Baroni A., Buttini G., Tufano M.A. Effects of Cetyltrimethylammonium naproxenate on the adherence of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisi*, and *Lactobacillus acidophilus* to vaginal epithelial cells // *Sex Transm. Dis.* 1994. Nov-Dec. Vol. 21 (6). P. 338–344. [PMID: 7871448.]
22. Stamey T.A., Kaufman M.F. Studies of intraoral colonization in women with recurrent urinary infections. II. A comparison of growth in normal vaginal fluid of common versus uncommon serogroups of *Escherichia coli* // *J. Urol.* 1975. Aug. Vol. 114 (2). P. 264–267. [PMID: 240039.]
23. Hanna N.F., Taylor-Robinson D., Kalodiki-Karamanolis M., Harris J.R., McFadyen I.R. The relation between vaginal pH and the microbiological state in vaginitis // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985. Dec. Vol. 92 (12). P. 1267–1271. [PMID: 3910080.]
24. Краснотенко Е.П., Ахременко А.Е. Колонизационная резистентность организма человека в норме и при патологии: монография [Электронный ресурс]. — Электрон. текст. дан. (1 файл 2.2 Мб). Киров: МЦНИП. 2013. 115 с.
25. Patterson J.L., Gierd P.H., Karjane N.W. et al. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197 (2). P. 170e1–170e7.
26. Хамощина М.Б., Радзюнский В.Е., Календжин А.С. и др. Нарушение микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. № 8 (5). С. 69–74.
27. Tanaka Y., Naganawa M., Sakai M., Saito S. Fundamental study of a newly developed medium on detection of *Lactobacillus* // *Rinsho Biseibutsu Jinsoku Shin-dan Kenkyukai Shi.* 2006. Vol. 17 (1). P. 23–32. [PMID: 17822329.]
28. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костова М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 60–67.
29. Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. № 12 (2). С. 72–78.
30. Чеботарь И.В., Паршikov В.В. Исследование действия флуконазола, нистатина и композиции «кетоканол-полипептидоксида» на биопленки, сформированные грибами рода *Candida* // Акушерство и гинекология. 2013. № 5. С. 100–104.
31. Bravo M.L., Hernández-López L.A. Lactic acid and lactosero in vulvovaginal infections // *Gynecol. Obstet. Mex.* 2010. Vol. 78 (10). P. 540–546. [PMID: 21966771.]
32. Bahamondes M.V., Portugal P.M., Brolozo E.M. et al. Use of a lactic acid plus lactosero intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2011. Vol. 57 (4). P. 415–420. [PMID: 21786923.]
33. Decena D.C., Co J.T., Manalastas R.M. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2006. Vol. 32 (2). P. 243–251. [PMID: 16594932.]
34. Muli F.W., Struthers J.K. The growth of *Gardnerella vaginalis* and *Lactobacillus acidophilus* in Sorbared biofilms // *J. Med. Microbiol.* 1998. May. Vol. 47 (5). P. 401–405.
- Гестацонный хранилище.**
Маклецова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А.
1. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // *BJOG.* 2006. Dec. Vol. 113. Suppl. 3. P. 17–42. [PMID: 17206962.]
2. Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T. Progesterone in pregnancy: receptor-ligand interaction and signaling pathways // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Dec. Vol. 83 (1–2). P. 60–64. [PMID: 19880194.]
3. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortion effects: The role of PIBF // *Gynecological Endocrinology.* 2001. Vol. 15 (S5). P. 43.
4. Polgar B. et al. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome // *Biol. Reprod.* 2004. Vol. 71 (5). P. 1699–1705. [PMID: 15269099.]
5. Hudić I., Fatusić Z. Progesterone — induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion // *J. Perinat. Med.* 2009. Vol. 37 (4). P. 338–342. [doi: 10.1515/JPM.2009.061.]
6. Hudić I. Comments on the Article about the Correlation between Maternal Serum Concentrations of Progesterone-Induced Blocking Factor Taken at 11–13 Weeks' Gestation and Spontaneous Preterm Delivery before 34 Weeks // *Clinic of Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina Fetal Diagn Ther.* 2011. Vol. 30. P. 81–82.
7. Hudić I., Fatusić Z., Szekeres-Bartho J., Balic D. et al. Progesterone-induced blocking factor and cytokine profile in women with threatened pre-term delivery // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. May. Vol. 61 (5). P. 330–337. [PMID: 19343831.]
8. Hudić I., Szekeres-Bartho J., Fatusić Z. et al. Progesterone supplementation in women with threatened preterm delivery—the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor // *J. Reprod. Immunol.* 2011. Dec. Vol. 92 (1–2). P. 103–107. [PMID: 22032897.]
9. Rolle L., Memarzadeh Tehran M., Morell-García A. et al. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Dec. Vol. 70 (6). P. 448–453. [PMID: 24118333.]
10. Qaddourah R.H., Magdoud K., Saldanha F.L. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Hum Reprod.* 2014. Mar. 13. [PMID: 2462680.]
- Решительно и навсегда.**
Обскалова Т.А., Кононова И.Н. и др.
1. Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 // *Gynecol. Oncol.* 2003. Oct. Vol. 91 (1). P. 67–73. [PMID: 14529664.]
2. Sasagawa T., Takagi H., Makino S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer // *J. Infect. Chemother.* 2012. Dec. Vol. 18 (6). P. 807–815. [doi: 10.1007/s10156-012-0485-5. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23117294.]
3. Konya J., Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomaviruses // *Adv. Cancer Res.* 2001. Vol. 82. P. 205–238. [PMID: 11447764.]
4. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P., Stricker H.D., Coursaget P., Tan T., Halsey N., Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns // *Lancet Infect Dis.* 2009. Jun. Vol. 9 (6). P. 347–356. [doi: 10.1016/S1473-3099(09)70108-2. PMID: 19467474.]
5. Кизей И.Н. и др. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 10–15.
6. Shi Y.J., Yang J., Yang W. Mechanistic investigation of immunosuppression in patients with condyloma acuminata // *Mol. Med. Rep.* 2013. Aug. Vol. 8 (2). P. 480–486. [doi: 10.3892/mmr.2013.1511. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23754510.]
7. Le Poole C., Denman C.J., Arbisser J.L. Immunosuppression may be present within condyloma acuminata // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Dec. Vol. 59 (6). P. 967–974. [doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.011. PMID: 19022100.]
8. Kobayashi A., Weinberg V., Darraht T., Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis // *Mucosal Immunol.* 2008. Sep. Vol. 1 (5). P. 412–420. [doi: 10.1038/mi.2008.33. Epub 2008 Jul 2. PMID: 19079205.]
9. Farhat S., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune responses to human papillomavirus 16 E6 and E7 antigens as measured by interferon gamma enzyme-linked immunospot in women with cleared or persistent human papillomavirus infection // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. May. Vol. 19 (4). P. 508–512. [doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a388c4. PMID: 19509544.]
10. Lepique A.P., Daghestani K.R., Cuccovia L.M., Villa L.L. HPV 16 tumor associated macrophages suppress antitumor T cell responses // *Clin. Cancer Res.* 2009. Jul. 1. Vol. 15 (13). P. 4391–4400. [doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0489. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19549768.]
11. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-alpha // *Virology.* 2000. Nov. Vol. 277 (2). P. 411–419. [PMID: 11080488.]
12. Kobayashi D., Kusama M., Onda M., Nakahata N. The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts // *J. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 115 (2). P. 230–234. [Epub 2011 Jan 18. PMID: 21258175.]
13. Ebner F. et al. Topical use of dexamethasone in skin disorders // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. Vol. 3. P. 427–433.
14. Heise R., Skazik K., Marquardt Y., Czaja K., Sebastian K., Kirschat P., Gan L., Denecke B., Ekanayake-Bohlig S., Wilhelm K.P., Merk H.F., Baron J.M. // *Skin Pharmacol Physiol.* 2012. Vol. 25 (5). P. 241–248. [doi: 10.1159/000341144. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22759998.]
- Герпес под подушкой. Хрянин А.А.**
1. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world // *Herpes.* 2004. Vol. 11. Suppl. 1. P. 24A–35A.
2. Семёнова Т.Б., Губанова Е.И., Яцуха М.В., Рыбакова Е.Ю. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и в г. Москве за период с 1994 по 1998 г. // ИППП. 2000. № 6. С. 26–30.
3. Иванова М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путём в Российской Федерации: 2002–2004 годы // Клиническая дерматология и венерология. 2005. № 4. С. 9–12.
4. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // *Bull World Health Organ.* 2008. Vol. 86. P. 805–812.
5. Malkin J.E., Morand P., Malvy D. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population // *Sex Transm. Infect.* 2000. Vol. 78. P. 201–203.
6. Beauman J.G. Genital herpes: a review // *Am. Fam. Physician.* 2005. Vol. 72. P. 1527–1534.
7. 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.
8. Griffiths P.D., Volpi A. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting. International Herpes Management Forum, 1997.
9. Whitley R.J., Meheus A. The public health significance of genital herpes. IHMF, 1998.
10. Patrick D. Managing genital herpes: a primary care toolkit. PAREXEL MMS Europe Ltd, 2004.
11. Иммунопопозенс и лечение генитального герпеса и хламидиоза / под ред. В.А. Исакова, Ю.В. Аспеля. Новгород—СПб.: НОГГУ — НИИ гриппа РАМН, 1999. 150 с.
12. Patel A.R., Romanelli P., Roberts B., Kirsner R.S. Herpes simplex virus: a histopathologic study of the depth of herpetic wounds // *Int. J. Dermatol.* 2009. P. 4836–4840.
13. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес: новые грани проблемы // Проблемы репродукции. 2006. № 11 (3). С. 15–19.
14. Mindel A., Marks C. Psychological symptoms associated with genital herpes virus infections: epidemiology and approaches to management // *CNS Drugs.* 2005. Vol. 19 (4). P. 303–312. [PMID: 15813644.]
15. Лукьянов А.М. Влияние системной терапии ациклическими нуклеотидами на иммунологические показатели и качество жизни пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом // А.М. Лукьянов, Г.Н. Полевченко // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19 № 1. С. 10–17.
16. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C., Chen T.J., Chung C.M., Huang P.H., Lin S.J., Chen J.W., Leu H.B. Herpes simplex virus infection and erectile dysfunction: a nationwide population-based study // *Andrology.* 2013. Mar. Vol. 1 (2). P. 240–244. [PMID: 23413136.]
17. 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. Dec. Vol. 84 (12). P. 1920–1927. [PMID: 23080497.]
18. Holt E.W., Guy J., Gordon S.M., Hofmann J.C., Garcia-Kennedy R., Steady S.L., Bzowej N.H., Frederick R.T. Acute liver failure caused by herpes simplex virus in a pregnant patient: Is there a potential role for therapeutic plasma exchange? // *J. Clin. Apher.* 2013. Dec. Vol. 28 (6). P. 426–429. [PMID: 23857723.]
19. McGill A.L., Bavaro M.F., You W.B. Postpartum herpes simplex virus endometritis and disseminated infection in both mother and neonate // *Obstet. Gynecol.* 2012. Aug. Vol. 120 (2 Pt. 2). P. 471–473. [PMID: 22825269.]
20. Sweet R.L., Gibbs R.S. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Williams, 2009. 469 p.
21. Cherpas T.L., Matthews D.B., Maryak S.A. Neonatal herpes simplex virus infection // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012. Dec. Vol. 55 (4). P. 938–944. [PMID: 23090462.]
22. Suddell C.R., Hewett P.C., Abuelezam N.N., Chalanani S., Soler-Hampeljek E., Kelly C.A., Mensch B.S. Herpes simplex virus type 2 cross-sectional seroprevalence and the estimated rate of neonatal infections among a cohort of rural Malawian female adolescents // *Sex Transm. Infect.* 2013. Nov. Vol. 89 (7). P. 561–567. [PMID: 23794069.]
23. Geeverghese S.K., Geller D.A., Haan H.A. de, Hörer M., Knoll A.E., Mescheder A., Nemunaitis J., Reid T.R., Sze D.Y., Tanabe K.K., Tawfik H. Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver // *Hum Gene Ther.* 2010. Sep. Vol. 21 (9). P. 1119–1128. [PMID: 20486770.]
24. Семёнова Т.Б. Клинико-эпидемиологические особенности генитального герпеса // ЗППП. 1995. № 3. С. 8–11.
25. Pfister K.M., Schleiss M.R., Reed R.C., George T.N. Non-immune hydrocephalus fetalis caused by herpes simplex virus type 2 in the setting of recurrent maternal infection // *J. Perinatol.* 2013. Oct. Vol. 33 (10). P. 817–820. [PMID: 24071962.]
26. Machin N.W., Morgan D., Turner A.J., Lipshen G., Arkwright P.D. Neonatal herpes simplex 2 infection presenting with supraglottitis // *Arch Dis Child.* 2013. Aug. Vol. 98 (8). P. 611–612. [PMID: 23709315.]
27. Underwood M.A., Wartell A.E., Borghese R.A. Herpesulocytosis in a premature infant with intrauterine herpes simplex encephalitis // *J. Perinatol.* 2012. Jun. Vol. 32 (6). P. 469–472. [PMID: 22643292.]
28. Robinson J.L., Vaudry W.L., Forgie S.E., Lee B.E. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012. Jun. Vol. 10 (6). P. 675–685. [PMID: 22734957.]
29. Schutz P.W., Fauth C.T., Al-Rawahi G.N., Pugh D., White V.A., Stockler S., Dunham C.P. Granulomatous Herpes Simplex Encephalitis in an Infant With Multicystic Encephalopathy: A Distinct Clinicopathologic Entity? // *Pediatr. Neurol.* 2013. [PMID: 24485930.]
30. Arai C., Nozawa T., Hara T., Kikuchi M., Momomura M., Kizawa T., Tanoshima R., Kita M., Yokosuka T., Miyamae T., Iwasaki S., Imagawa T., Yokota S. Neonatal herpes simplex type II virus infection complicated with meningitis and virus-associated herpeticophagocytic syndrome // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012. Vol. 35 (1). P. 87–91. [PMID: 22374449.]
31. Silva R.A., Berrocal A.M., Moshfeghi D.M., Blumenkranz M.S., Sanislo S., Davis J.L. Herpes simplex virus type 2 mediated acute retinal necrosis in a pediatric population: case series and review // *Graefes. Arch Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013. Feb. Vol. 251 (2). P. 559–566. [PMID: 23052715.]
32. Халдин А.А., Самгин М.А. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике рецидивов простого герпеса // Русский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 179–181.
33. Игнатовский А.В. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение // Врач. 2012. № 5. С. 39–43.
34. Auslander B.A., Biro F.M., Rosenthal S.L. Genital herpes in adolescents // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005. Vol. 16. P. 24–30.
35. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994 // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1105–1111.
36. Mavrov G., Bondarenko G. The evolution of sexually transmitted infections in the Ukraine // *Sex Transm. Infect.* 2002. Vol. 78 (3). P. 219–221.
37. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries // *Herpes.* 2004. Vol. 11. Suppl. 1. P. 2A–23A.
- Новости**
1. Mitchell A.A., Lin K.J., Werler M.M., Hernández-Díaz S. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Jul. 15. Vol. 178 (2). P. 198–208. [Epub 2013 Jul 3.]
2. Kathryn Doyle Decongestants in pregnancy linked to birth defects. N.Y., 2013. — URL: <http://www.reuters.com>.
- Внеобщая головная боль. Дикке Г.Б.**
1. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Кононова, В.И. Скорюцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 1040 с.
2. Hutchinson S., Peterlin B.L., Portenoy R.K. Menstrual migraine. Oxford: University Press, 2008.
3. Lipton R.B., Bigal M.E. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression // *Headache.* 2005. Vol. 45. Suppl. 1. P. 3–13.
4. Allais G., Castagnoli Gabellari I., De Lorenzo C. et al. Oral contraceptives in migraine therapy // *Neurological Sciences.* 2011. May. Vol. 32. Suppl. 1. P. S135–S139.
5. Allais G., Castagnoli Gabellari I., Burzio C. et al. Premenstrual syndrome and migraine // *Neurological Sciences.* 2012. May. Vol. 33. Suppl. 1. P. S111–S115.
6. Громова С.А. Менструальная мигрень: клинико-психоневрологическое исследование: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
7. Осипова В.В. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению // Фарматека. 2008. № 20. С. 43–47.
8. Silberstein S.D., Hutchinson S.L. Diagnosis and treatment of the menstrual migraine patient // *Headache.* 2008. Vol. 48. Suppl. 3. P. S115–S123.
9. Headache Classification Committee of the International Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition // *Cephalalgia.* 2004. Vol. 24. Suppl. 1. P. 1–160.
10. Ferrari M.D., Roon K.L., Lipton R.B., Goadsby P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials // *Lancet.* 2001. Vol. 358 (9294). S. 1668–1675.
11. Иттенгенская терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б.Г. Гельфанда, А.И. Саптанова. Т. I. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 960 с.
12. Goadsby P.J. The 'Act when Mild' (AwM) study: a step forward on our understanding of early treatment in acute migraine // *Cephalalgia.* 2008. Sep. Vol. 28. Suppl. 2. P. 36–41.
13. Pascual J., Mateos V., Roig C., Sanchez-Del-Rio M., Jiménez D. Marketed oral triptans in the treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability // *Headache.* 2007. Sep. Vol. 47 (8). P. 1152–1168.
14. Pringsheim T., Davenport W.J., Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review // *Neurology.* 2008. Apr. 22. Vol. 70 (17). P. 1555–1563.
15. ПРИКАЗ МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. № 1550н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа)».
16. Rothrock J.F. Oral triptan therapy // *Headache.* 2006. Jun. Vol. 46 (6). P. 1038.
17. MacGregor E.A., Frith A., Ellis J., Aspinall L., Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: A double-blind placebo-controlled crossover study // *Neurology.* 2006. Vol. 67. P. 2159–2163.
18. Almen-Christensson A., Hammar M., Lindh-Astrand L. et al. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17-β-estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study // *Fertil Steril.* 2011. Aug. Vol. 96. P. 498–500.
19. Brandes J.L. The influence of estrogen on migraine: a systematic review // *JAMA.* 2006. Apr. 19. Vol. 295. P. 1824–1830.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ РЕАЛЬНО СНИЖАЮТ МАТЕРИНСКУЮ И МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ



Проблема: материнская и младенческая смертность в России выше, чем в Европе^{1,2}



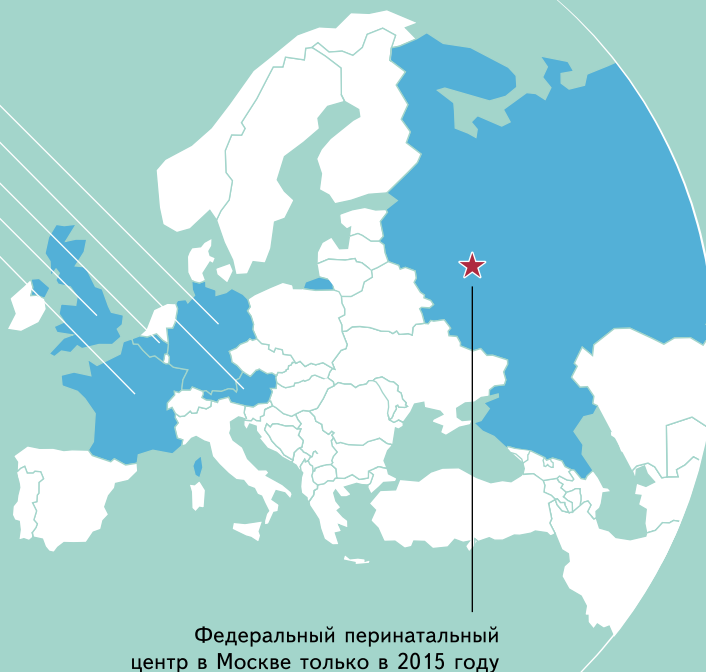
Решение: перинатальные центры?

ЕВРОПА

В развитых государствах перинатальные центры организуют из расчёта один перинатальный центр на 1 млн жителей в странах с высокой плотностью населения и на 500 тыс. — в странах с низкой плотностью¹.

РОССИЯ

Сегодня в России **98** перинатальных центров, в том числе 58 самостоятельных и 40 в составе многопрофильных больниц. К 2016 году будут построены **ещё 32**.

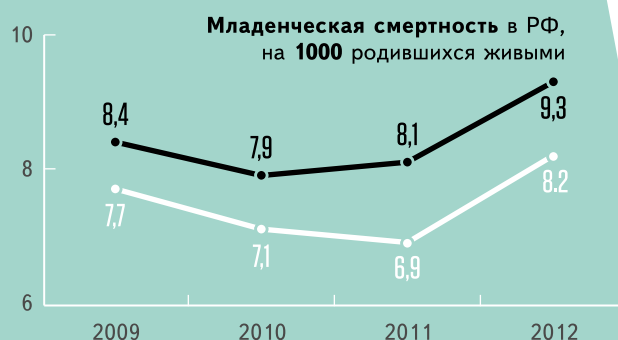


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ В РОССИИ^{2,3}

● Регионы без перинатальных центров
○ Регионы с перинатальными центрами



Рост младенческой смертности в 2012 году связан с переходом на новые критерии регистрации живорождённых.



Вывод: в условиях РФ стратегию строительства перинатальных центров и эффективной маршрутизации следует признать безальтернативной.

1. Программа развития перинатальных центров в Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 9 декабря 2013 г. № 2302-р, г. Москва: <http://www.rg.ru/2013/12/10/perinata-site-dok.html>; 2. Официальный сайт ВОЗ: <http://www.who.int/gho/countries/en/>; 3. Доклад коллегии Минздрава России 28 сентября 2012 года «Об итогах деятельности министерства в 2012 году и задачах на 2013 год»: <http://government.ru/news/2045>.