

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#1 [18] 06 / 2014 / StatusPraesens

цитата

[Женщина XXI века
практически лишена
возможности пройти путь
к беременности и родам
без трудностей.]

тема
No
номера

Трудный путь к здоровому материнству



Материнская смертность в мире снизилась в два раза • Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года • Правда о биоплёнках от первого лица • Новые функции контрацепции: anti-ageing-формат • Прегравидарная подготовка: вопросы и ответы • Правила маммологического скрининга • Акушерские кровотечения: протокол • Отсроченные роды второго плода из двойни



Дорогие коллеги!

Мы с вами стали свидетелями поистине уникального явления — смены идеологии взаимоотношений человека и микроорганизмов. Невидимое глазу, а потому таинственное бактериальное второе «я» вызывает у большинства людей эмоции, граничащие со страхом. Это, в свою очередь, ограничивает нас в желании понять и принять своего неизбежного (и пожизненного!) бактериального спутника. Однако при этом мы упускаем из виду тот непреложный факт, что бактериальный микромир существовал и готов существовать дальше без партнёрства с человеком. А сможем ли мы выжить без этого спутника? Единственно верное решение — наладить диалог с микромиром. Но для этого придётся выйти за рамки дремучей микробофобии, до сих пор владеющей сознанием многих и многих наших современников, взглянуть на проблему заболеваний с точки зрения неблагополучия бактериологической ситуации организма, перестать бессмысленно и необоснованно громить с помощью «тяжёлой артиллерии» антибиотиков все инфекции без разбора. Только тогда мы наконец сможем перейти от бесперспективного противостояния, «битвы титанов» к поиску жизненно необходимого для нас консенсуса.

Я рад, что подобная точка зрения находит всё больше откликов среди думающих клиницистов всего мира, что мы пусть небольшими шагами, но уверенно движемся к пониманию глобальных угроз антибиотикорезистентности и дисбиоза, а также к вопросам их преодоления. Как можем мы надеяться на контакт и взаимопонимание с инопланетными существами, если мы не в состоянии мирно сосуществовать с микроорганизмами — сожителями нашего собственного тела?

Думаю, прозвучит громко, но это наша общая перспектива и возможность сохраниться как биологическому виду. Давайте не забывать об этом, делая врачебные назначения, изучая результаты новых исследований, оценивая важные открытия в медицине.

Руководитель Молекулярно-генетической
лаборатории по биоплёнкам
и полимикробным инфекциям,
главный врач гастроэнтерологической амбулатории
Берлинского университета им. Гумбольдта (Германия),
проф. **А. Свидзинский** (Alexander Swidsinski)

status

гинекология акушерство

#1 [18]

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
Ответственный редактор номера: Римма Аветисян
Вёрстка: Юлия Скучочкина
Инфографика: Вадим Ильин, Макс Горобец, Алиса Володина, Николай Рябов — «Один за всех» (с. 89)
Корректор: Елена Сосогова
Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина [ys@praesens.ru]
Медицинские и литературные редакторы: Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Татьяна Добрецова, Татьяна Рябинкина, Юлия Бриль, Ирина Курочкина, Ольга Катаева, Хильда Симоновская, Екатерина Виноградова, Ольга Вершинская
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 — 29 июня 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. Фотография на обложке Istock Photo Stock. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, Лори, Fotolia, Masterfile, ИТАР-ТАСС.

© 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

Агамян 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)
Гриджик Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Евтушенко Ирина Дмитриевна (Томск)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)
Несвячёная Людмила Алексеевна (Владивосток)
Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)

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

statusPra

гинекология акушерство др.

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

11 МЕДПОЛИТ



Материнская смертность в мире

снизилась на 45%. По материалам информационного бюллетеня ВОЗ о материнской смертности в мире

Н.Е. Радованская, И.И. Кашин, Т.П. Дробинская

Высокий уровень летальных исходов в некоторых районах мира — зеркальное отражение недоступности медицинских услуг — подчёркивает огромный разрыв между богатыми и бедными. Почти все материнские потери (99%) происходят в развивающихся странах. Более половины летальных исходов — в Африке к югу от Сахары и почти треть — в Южной Азии. <...> миллионы родов протекают при отсутствии акушерки, врача или подготовленной медсестры.

23 ТЕХНОБУДУЩЕЕ



Правила антибиотикотерапии:

зачем и почему? Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии

Я. Саггерамани

Пора осмыслить, что одна бактерия — только часть картины, при этом в естественной полимикробной среде даже она ведёт себя совсем по-другому, руководствуясь особыми законами. Разница столь же колоссальна, как между инфузориетуфелькой и биоценозом лесного озера. <...> Постулаты Коха не применимы к полимикробным сообществам.



31 ПЕХТ-ПРОСВЕТ

Врач и антибиотик: правила поведения

Кодекс рационального использования антибиотиков

Д.В. Яков, Т.П. Радованская

содержание номера

37 VIA SCIENTIARUM

Благотворная пауза сложной репродукции

Оптимизация контрацепции после кесарева сечения

В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Х.Ю. Симоновская

46

Беременность: трудности шейки матки

Шейка матки у беременных: картина в норме и при заболеваниях

Н.В. Зароченцева

53 НОВОСТИ

Плацента: и здесь микрофлора

55 CONTRA-VERSION

Прегравидарная подготовка: от теории к практике

Дискуссионные вопросы прегравидарной подготовки в России

А.В. Соловьёва, А.С. Оленев

65 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ



Заблудившийся эндометрий

Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом

И.Г. Шестакова

<...> жалобы на боль и бесплодие должны служить основой для окончательной диагностики заболевания только лишь в условиях низких ресурсов здравоохранения. Гораздо более цивилизованный способ диагностики, регламентированный Глобальным консенсусом по эндометриозу 2013 года, — лапароскопическое исследование с верификацией гистологических образцов, поскольку эндометриоз — диагноз в первую очередь «визуальный».



statusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

- 75 ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ** Современная женщина отказывается стареть
Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений



М.Б. Ахмедшина, С.А. Ротенберг, Г.Н. Бабурин

Сегодня женщина отказывается стареть. <...> Скорее всего, в ближайшие годы мы станем свидетелями того, как с лечебных аспектов контрацепции акценты плавно сместятся в сторону так называемой anti-ageing-терапии... Anti-ageing-контрацепция <...> затрагивает сразу три аспекта старения: предупреждает поражение органов-мишеней, поддерживает вагинальный эпителий и регулирует состояние кожи.

- 85 ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ** Сложные вопросы без ответов
Бактериальный вагиноз у беременных: нерешенные вопросы

С.Н. Мухоморова, Ю.Н. Вершинина, Г.В. Куркина

- 92 ИНТЕРНЕТ-ЛЕДОКОЛ**

- 94** Фитоконтраверсии Фитотерапия в XXI веке: статус, доказательность, безопасность
С.В. Мухоморова, Х.В. Гитинская

- 103 CASUISTICA** Спасительный асинхрон отсроченные роды
второго плода из двойни: случаи из практики
Н.А. Шенникова, В.М. Шадрин

- 107 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ** Интенсивная терапия при акушерских кровотечениях
Клинические рекомендации по интенсивной терапии и анестезии при кровопотере в акушерстве
С.М. Шадрин, Г.В. Куркина, С.Р. Тихомирова

- 116 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ**

от теории микробиома к клинической репродуктологии

Краткий обзор выпуска и мысли вслух главного редактора



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Этот выпуск StatusPraesens открывает публикация о главном событии тысячелетия: мировая материнская смертность за 23 года снизилась на 45% — впервые за всю историю человечества в 2013 году число материнских потерь было столь невысоким (298 000 умерших женщин). Безусловно, это огромное достижение — ещё 15 лет назад общее количество фатальных исходов составляло 590 000. Обыкновенное объяснение явлений, на первый взгляд необыкновенных, заключается в закономерной непрерывности эволюционного развития в целом и развития медицины в частности. Последнее подтверждают и российские данные по материнской смертности — впервые в истории 11,4 на 100 000 живорождённых. Мы на правильном пути!

Дальнейшее изучение микробиома человека обогащает медицину новыми знаниями: плацента здоровых женщин не стерильна! StatusPraesens стал первым журналом в стране, оперативно сообщившим о наличии более 10 000 видов различных бактерий в каждом человеческом организме вместо декларированных ранее 1300. Дистанция между этими двумя показателями микробной населённости человеческого организма — всего 10 мес: с ноября 2011 года, когда прошёл Всемирный конгресс под эгидой ВОЗ, до августа 2012 года, который был ознаменован окончанием масштабного международного проекта «Микробиом человека».

Особенно потрясли данные, характеризующие геномные аспекты микробиома: генетический материал, «любезно предоставленный» человеку бактериями, в 360 раз превосходит объёмы, закодированные в его собственном геноме. Вот уж поистине философский вопрос: микробы живут **в нас** или мы живём **в их** царстве, храня и перенося эти ценные особи для их комфортного существования во имя всех форм жизни на Земле?

Отрадно продолжение исследований, направленных на предотвращение антибиотической и другой противомикробной «агрессии». Вначале это было стремление к достижению стерильности влагалища, а в последние годы — поиски, помимо гонококка, бледной спирохеты, хламидий, трихомонад, ещё и других «облигатно патогенных» микробов. Яркий пример — *Mycoplasma genitalium*. Да, облигатный патоген! Однако надо ли лечить его носительство? Нет! Мы лечим **только**

[Генетический материал, «любезно предоставленный» человеку бактериями, в 360 раз превосходит объёмы наследственной информации, закодированные в его собственном геноме.]

реализованную в воспалительный процесс инфекцию — вагинит, цервицит, т.е. заболевание, подтверждённое диагностикой, а не персистенцию сотен микроорганизмов.

Ещё одна иллюстрация неobligатности *Mycoplasma genitalium*: с 2007 года в США вообще не исследуют влажные выделения беременных при отсутствии жалоб на их патологический характер; при этом эпидемия микоплазменной генитальной инфекции не захлестнула ни матерей, ни их детей! А всё потому, что реализация носительства *Mycoplasma genitalium* в воспалительный процесс не превышает 18–22%. «Так что же делать? Ждать, пока не реализуется?» — спросили мои коллеги-венерологи. «Да», — честно ответил я.

Вместо того чтобы назначать лишние 80% антибиотиков, которые извратят микробиоту женщины, лучше вместе с пациенткой проследить как за «самоочищением», так и за изменением характера белей. «Профилактически» уничтожить всю эубиотическую микрофлору, да ещё и у беременной, мы не должны.



В очередной раз выпуск насыщен сверхактуальными сообщениями и делает полезным время, проведённое за чтением в ординаторских, на утренних конференциях и в редкие минуты передышки на дежурствах.

«Кодекс врача, назначающего антибиотик» — статья о необходимости **обоснованного** противомикробного лечения. Именно «Кодекс» может стать основой для формирующейся системы противoinфекционной безопасности при назначении антибиотиков. Нам уже некуда отступать: «родильная горячка», вызванная супербактериями, очень скоро может стать основной темой не только научных публикаций, но и печальных показателей статистики по всему миру.

Публикация о заболеваниях **шейки беременной матки** позволяет расставить точки над «Ё» в очень непростых вопросах: прогрессирует ли CIN при беременности? когда нужно всё-таки обращаться к деструктивным методам? как вывести шейку матки из-под удара той же нарушенной вагинальной микроэкологии? И цервикальный рак —

большая проблема! 3% онкологических поражений этого органа (а также не менее 4,5% рака молочной железы) обнаруживают именно в период гестации.

Потрясающие случаи отсроченных родов вторым плодом при недоношенной двойне! Технологии этого **пока ещё** не рядового мероприятия не оставят равнодушным ни одного акушера. Это относится и к самой актуальной проблеме — интенсивной терапии при массивных кровотечениях. Не только остановка кровотечения, а именно пути сохранения жизни и здоровья представлены в рекомендациях ведущих специалистов страны.

Радуют первые вести с Форума «Медицина молочной железы» — **маммологический скрининг** всё глубже проникает в работу женских консультаций. Диспансеризация женщин в связи с заболеваниями молочных желёз — зона ответственности каждого акушера-гинеколога. 88-я полоса посвящена особенностям её практического воплощения в жизнь.

В числе других захватывающих публикаций — революция в диагностике бактериального вагиноза от главного мирового микробиолога современности; новости Консенсуса по эндометриозу 2013 года; малоиспользуемые, но эффективные методики «консервации» репродуктивных функций в интергенетическом интервале после кесарева сечения; контрверсии прегравидарной подготовки в России. Выпуск насыщен новыми сведениями и новыми идеями. Впрочем, как всегда.



Особую признательность хочу выразить проф. **Александру Вигзинскому** за личный вклад в создание этого номера StatusPraesens и предоставленные материалы, которые в корне меняют многие наши убеждения, в частности о микробиоте влажных выделений. Вступительное слово от ведущего мирового специалиста, ежегодно кардинально обновляющего наши знания о микробных биоплёнках, — большая честь для журнала SP и для меня лично как его главного редактора. Надеемся на дальнейшее тесное и плодотворное сотрудничество, а также на участие этого чрезвычайно вдумчивого специалиста и человека в наших будущих свершениях.



© florm oprea / Shutterstock.com

[Вместо того чтобы назначать лишние 80% антибиотиков, которые извратят микробиоту женщины, лучше вместе с пациенткой проследить как за «самоочищением», так и за изменением характера белей.]



ЛАКТОЖИНАЛЬ

Вагинальные капсулы

ДЕЙСТВУЕТ СРАЗУ!

Три компонента в 1 капсуле:

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

Для быстрого и стойкого
восстановления нормальной
микрофлоры влагалища



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



ТРИОЖИНАЛЬ

Вагинальные капсулы

ЛОГИЧНЫЙ АЛЬЯНС

Для комплексного восстановления
эпителия и нормальной микрофлоры
у пациенток с атрофическими
изменениями слизистой

Эстриол
0,2 мг

Прогестерон
2,0 мг

Лактобактерии
LCR 35

StatusPraesens

Мед
полит

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Костин И.Н., Добрецова Т.А. По материалам информационного бюллетеня ВОЗ о материнской смертности в мире // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 11–19.

материнская смертность в мире снизилась на 45%

По материалам информационного бюллетеня ВОЗ о материнской смертности в мире



Авторы: Виктор Евсеевич **Радзинский**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Игорь Николаевич **Костин**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Татьяна Анатольевна **Добрецова**, StatusPraesens (Москва)

В начале мая 2014 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала Информационный бюллетень №348 о динамике материнской смертности с 1990 по 2013 год¹. Пожалуй, впервые в истории человечества этот печальный показатель снизился. В отчёте представлены результаты одной из Целей развития тысячелетия, провозглашённых ещё в 2000 году. Тогда на саммите в Женеве была принята декларация, которую поддержали ни много ни мало 156 стран мира, включая Российскую Федерацию. Спасение десятков и сотен миллионов жизней, в том числе материнских, — такова цель проекта. И всё это к 2015 году!

По словам Пан Ги Муна, Генерального секретаря ООН, «...ежегодно около 8 млн детей умирают от предотвратимых причин, а более 350 тыс. женщин — от управляемых осложнений, связанных с беременностью и родами. Это не просто статистика. Это люди с конкретными именами и лицами...»

Если устранить причины репродуктивных потерь, то, по мнению Пан Ги

Муна, результаты могут быть просто ошеломляющими — миллионы спасённых жизней матерей и новорождённых...²

Глобальные задачи

Гибель беременных, рожениц и родильниц, именуемая материнской смертностью, — один из основных **показателей**

[В развитом обществе медицина располагает не только специальными знаниями, но и доступными ресурсами, позволяющими предупредить значительную долю материнских смертей.]

цивилизованности любой страны. Это самый интегральный показатель репродуктивного здоровья населения, доказанно зависящий как от социально-экономического, так и от экологического окружения. В развитом обществе медицина располагает не только специальными знаниями, но и доступными ресурсами, позволяющими предупредить значительную долю материнских смертей.

[В 1999 году в результате осложнений беременности и родов умерло более полумиллиона женщин; за 2013 год этот показатель составил 289 тыс.]

Для преодоления причин летальных исходов матерей и была принята Декларация тысячелетия, ориентированная на достижение восьми целей, пятая из которых — «Улучшение охраны материнства» — напрямую касается охраны женщин в связи с беременностью, родами и послеродовым периодом:

- 1) снизить коэффициент материнской смертности на 75%;
- 2) обеспечить всеобщий доступ к получению медицинской помощи в области репродукции.

Организаторы программы планировали, что к 2015 году все страны предпримут меры по ликвидации — или хотя бы снижению — материнской смертности путём модернизации службы охраны материнства. Однако на деле вышло совсем не так, как задумывалось, и движение к целям происходило неравномерно.

В то время как одни страны достаточно быстро достигли прогрессивных результатов, другие так и не приступили к модернизации здравоохранения. Поэтому позже, в декабре 2010 года, Генеральным секретарём ООН была создана Комиссия по информации и статистической отчётности в отношении здоровья женщин и детей (Commission on Information and Accountability for Women's and Children's Health), чтобы

определить, какие стратегии развития наиболее эффективны для той или иной страны.

Первый отчёт Группы независимых экспертов по оценке работы комиссии (iERG, independent Expert Review Group) в 2012 году дал весьма критическую оценку, акцентируя внимание на том, что менее 40% стран имеют полную систему регистрации актов гражданского состояния с чётким определением причин летальных исходов, что не позволяет в полной мере объективно измерить масштабы гибели матерей³. Комиссия настоятельно рекомендовала, чтобы к 2015 году все страны предприняли результативные шаги по созданию системы регистрации рождений и смертей (в частности, их причин), а также наладили бесперебойную работу информационных систем здравоохранения.

Представленный же в первых числах мая 2014 года отчёт, седьмой по счёту в серии анализов работы ООН¹, в целом публикует обнадеживающие данные: в 1999 году в результате осложнений беременности и родов умерло более полумиллиона женщин, тогда как за 2013 год этот показатель составил 289 тыс.

Но, как и следовало ожидать, снижение материнской смертности в мире на 45% вовсе не означало, что успеха добилась каждая страна...

Дефиниция и статистический учёт материнской смертности

В отчёте ВОЗ особое внимание уделила базовым понятиям. Так, было приведено актуальное определение материнской смертности. По данным ВОЗ, это гибель женщины, наступившая в период беременности, родов или в течение первых 42 дней послеродового периода (независимо от продолжительности и локализации гестации), но не от несчастного случая или непредвиденной причины. **Практическая ценность** этого определения заключается в возможности выявления случаев гибели женщин, как непосредственно, так и косвенно

Таблица 1. Альтернативные определения материнской смерти по МКБ-10

Смерть, связанная с беременностью	Смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после её завершения независимо от причины смерти
Поздняя материнская смерть	Смерть женщины от непосредственной акушерской причины или причины, косвенно связанной с ней, наступившая по истечении 42 дней после родов, но не позднее 1 года после родов

Таблица 2. Статистические критерии оценки материнской смертности

Коэффициент материнской смертности	Число материнских смертей на 100 тыс. живорождений за определённый период времени
Показатель материнской смертности	Число материнских смертей на 100 тыс. женщин детородного возраста за определённый период времени
Риск материнской смерти в течение жизни взрослой женщины	Вероятность смертельного исхода от акушерских причин на протяжении репродуктивного периода жизни женщины
Доля смертей среди женщин репродуктивного возраста, обусловленных материнскими причинами	Отношение количества материнских смертей в данный период времени к общему числу смерти женщин в возрасте 15–49 лет

детерминированных беременностью или родами.

Однако **точное раскрытие причин летальных исходов матерей возможно не во всех случаях**, особенно тогда, когда роды происходят преимущественно на дому или отсутствует адекватная система записи актов гражданского состояния с правильным указанием причин гибели матерей⁴.

Здесь важно отметить, что повышение доступности современных методов и технологий поддержания жизни увеличивает число пациенток, выживающих после осложнений беременности и родов, и отодвигает летальный исход за пределы 42 дней после родов. В этом случае их не учитывают как материнские смерти в стандартных системах записи актов гражданского состояния. Поэтому для улучшения качества аудита материнских потерь между 6 нед и 1 годом после родов 43-я Ассамблея ВОЗ в 1990 году ввела термин отсроченных материнских потерь — **«поздняя материнская смерть»** (табл. 1).

Критерии оценки материнской смертности

Следует отметить тот факт, что количество летальных исходов зависит от двух показателей: риска гибели во время одной беременности и общего числа беременностей или родов у женщин детородного возраста. Для чёткого понимания масштабов материнских потерь используют коэффициент материнской смертности, отражающий не только риск гибели женщины во время беременности и родов, но и фертильность в популяции. Помимо этих двух показателей можно рассчитать риск материнской смерти в течение жизни взрослой женщины (табл. 2).

Методы оценки материнской смертности

Хотя существуют общепринятые стандартизированные определения материнской смертности, её точная оценка в популяции затруднена. **Во-первых**, когда регистрация смерти в рамках за-



© Hfiftenwey / iStock

[Почти все материнские потери (99%) происходят в развивающихся странах. Более половины летальных исходов — в Африке к югу от Сахары и почти треть — в Южной Азии.]

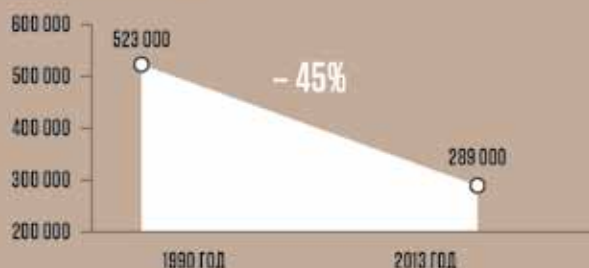
писи актов гражданского состояния неполноценна и, как следствие, гибель женщины детородного возраста может быть не зарегистрирована. **Во-вторых**, если факт летального исхода и зафиксирован, может отсутствовать информация, была ли женщина беременна, — в этом случае он не будет отнесён к материнским потерям. **В-третьих**, в большинстве развивающихся стран, где отсутствует система выдачи врачебных заключений, количественный подсчёт летальных исходов представляет большие трудности.

Не случайно, по мнению авторов описываемого отчёта, даже в развитых странах, где существует стандартная система регистрации смерти, число материнских потерь занижено, а определение их истинного количества может потребовать дополнительных исследований⁵. Пример подобной работы — Конфиденциальный запрос о материнских смертях (Confidential Enquiry into Maternal Deaths, CEMD), созданный в Уэльсе (Великобритания) ещё в 1928 году. Последний отчёт в рамках CEMD (2006—2008 годы) подтвердил, что **случаев ма-**

ВОЗ: МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В МИРЕ СНИЗИЛАСЬ НА 45%

ДИНАМИКА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

В МИРЕ (ВОЗ, 2013)¹



В РОССИИ (РОССТАТ, 2012)²



РИСК ПОГИБНУТЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, 2013¹



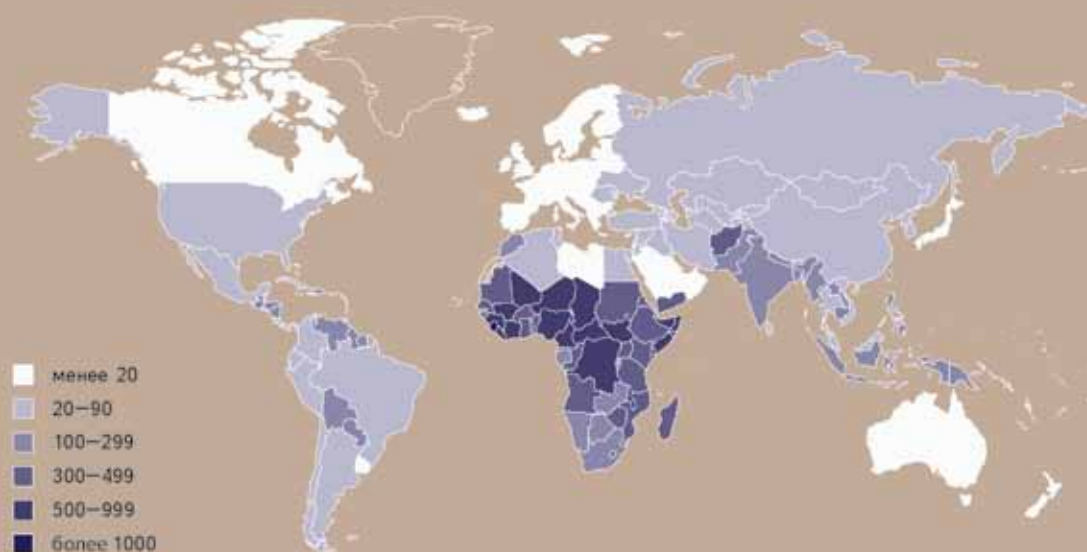
1/3 ВСЕХ МАТЕРИНСКИХ СМЕРТЕЙ ПРИХОДИТСЯ НА ДВЕ СТРАНЫ

НИГЕРИЯ 40 000 СМЕРТЕЙ В ГОД



ИНДИЯ 50 000 СМЕРТЕЙ В ГОД

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СТРАН ПО КОЭФФИЦИЕНТУ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ НА 100 000 ЖИВОРОЖДЕНИЙ (ВОЗ, 2013)¹



СТРУКТУРА ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ (ВОЗ, 2013)¹



ВОЗ: ЧТО НУЖНО ДЛЯ СПАСЕНИЯ МАТЕРИНСКИХ ЖИЗНЕЙ?

1. Квалифицированная медицинская помощь.
2. Лекарственные препараты.
3. Донорская кровь.
4. Контрацепция и безопасный аборт.
5. Регистрация каждой смерти и изучение её причин.

СТРУКТУРА ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РОССИИ (РОССТАТ, 2012)⁶



РОССИЯ: КАК ПРЕДУПРЕДИТЬ МАТЕРИНСКУЮ СМЕРТНОСТЬ?

1. Разработка протоколов оказания акушерской помощи.
2. Жёсткое соблюдение приказа №572н.
3. Контрацепция и безопасный аборт.
4. Изучение причин каждой смерти и мониторинг случаев near-miss.

теринской смертности на 60% больше, чем следовало из предоставленной информации стандартной системы записи актов гражданского состояния⁷. По данным других исследований точности регистрации материнских смертей, их истинное число может быть почти в два раза выше. В отсутствие полноценных и точных систем для получения более достоверной информации используют ряд методов, в том числе опросы членов семьи, анализ смертности в детородном возрасте, вербальную аутопсию и перепись населения. К сожалению, каждый из этих приёмов не совершенен и имеет недостатки, что не позволяет до конца понять истинные масштабы гибели женщин в период беременности и родов (табл. 3)*.

[Высокий уровень летальных исходов в некоторых районах мира — зеркальное отражение недоступности медицинских услуг.]

Новое в расчётах

В рамках мировой модернизации охраны материнства были пересмотрены и сами методы статистического учёта⁸. К примеру, начиная с 2005 года риск стали вычислять как вероятность летального исхода у женщины в течение **детородного** периода (в возрасте от 15 до 50 лет). Между тем ещё в 2000 году под этим показателем понимали **вероятность материнской смерти новорождённой девочки**, умноженную на 1,2 без учёта других причин.

Множитель 1,2 был выбран для аудита случаев мертворождения. Однако этот показатель перестали использовать с 2005 года, поскольку при расчёте риска материнской смерти в течение жизни необходимо учитывать только случаи рождения живых детей. Таким образом, значения, полученные в 2000 году, были выше значений 2005 года. Однако и в 2000-м, и в 2005 году при количественном анализе исходили из того, что фертильность и смертность не меняются на протяжении жизни женщины, а риск материнской гибели не зависит от числа родов.

Таблица 3. «Минусы» методов регистрации материнской смертности

Ошибки	Неправильное кодирование при регистрации актов гражданского состояния, когда врач использует совершенно неподходящий код в медицинской документации
Недостатки	Неполная регистрация смерти включает в себя как идентификацию отдельных смертей в каждой стране, так и национальный охват реестра
Занижение	Сочетание неправильного кодирования классификации и умышленной неполноты регистрации

Анализ тенденций материнской смертности с 1990 по 2013 год

Информационный бюллетень представил исчерпывающие данные об успехах реализации Цели развития тысячелетия в области охраны материнства.

По данным ВОЗ, во всём мире в период с 1990 по 2013 год **общее число материнских смертей снизилось на 45%**: с 523 до 289 тыс. Однако по регионам **показатели очень различаются**: хороших результатов за 23-летний период достигли страны Восточной (65%) и Южной (64%) Азии, Северной Африки (57%), Юго-Восточной Азии (57%), Австралии (51%), а также в Европе и Центральной Азии (44%), Западной Азии (43%), Латинской Америке и Карибском бассейне (40%). В Восточной Азии произошёл самый высокий средний годовой спад с 2005 по 2013 год — на 5,2%, в то время как Латинская Америка и страны Карибского бассейна показали наименьшее снижение за тот же период (1,1%).

Из 183 стран и территорий, принявших участие в анализе между 1990 и 2013 годами, для 166 государств была характерна тенденция снижения материнской смертности, тогда как в 17 регионах отмечено её увеличение. Примечательно, что 19 стран уже к началу 2014 года достигли низкого уровня материнской смертности согласно наменному плану: Беларусь (96%), Мальдивская Республика (93%), Бутан (87%), Камбоджа (86%), Израиль (84%), Экваториальная Гвинея (81%), Польша (81%), Лаосская Народно-Демократическая Республика (80%), Румыния (80%), Болгария (78%), Эстония (78%), Тимор-Лешти (78%), Эритрея (77%), Кабо-Верде (77%), Латвия (77%), Оман (77%), Ливан (76%), Непал (76%) и Руанда (76%).

Необходимо отметить, что в некоторых странах Южной Африки, таких как Ботсвана и ЮАР, сначала произошло увеличение материнской смертности в 90-е годы (вследствие эпидемии ВИЧ), а затем — снижение, скорее всего из-за внедрения антиретровирусных препаратов⁸.

Высокий уровень летальных исходов в некоторых районах мира — зеркальное отражение недоступности медицинских услуг — подчёркивает огромный разрыв между богатыми и бедными. Почти все материнские потери (99%) происходят в развивающихся странах, а более половины этих случаев — в Африке к югу от Сахары и почти треть — в Южной Азии.

Коэффициент материнской смертности в развивающихся странах в 2013 году составил 230 на 100 тыс. случаев рождения живых детей по сравнению с 16 на 100 тыс. в развитых государствах. Столь же огромные расхождения в показателях отмечены между самими странами: для некоторых регионов характерны крайне высокие коэффициенты летальных исходов — около 1 тыс. на 100 тыс. живорождений.

Самый высокий риск материнской гибели угрожает девушкам подросткового возраста (до 15 лет) в большинстве

* Явление из того же разряда — разночтения по числу материнских смертей в РФ за 2012 год: Минздрав сообщает о 252 умерших женщинах в связи с беременностью и родами, а Росстат — о 219.

© Sergei Nivenz / Fotobank Rossi

развивающихся стран^{9,10} по причине возникшего в родах клинически узкого таза и отсутствия медицинской помощи. А поскольку женщины в этих регионах имеют в среднем гораздо больше беременностей по сравнению с представительницами развитых стран, для них риск смерти при беременности или в родах сохраняется на протяжении всей жизни: вероятность смерти 15-летней девушки в развивающихся странах — 1 на 160.

По данным отчёта ВОЗ, большинство летальных исходов происходит по причине осложнений беременности, многие

- 1) кровотечения;
- 2) инфекционные осложнения;
- 3) артериальная гипертензия (пре-эклампсия и эклампсия);
- 4) осложнённый аборт.

учитывать при прогнозировании не только акушерского, но и перинатального риска, поскольку здоровье матерей и новорождённых взаимосвязано.

Анализируя результаты, ВОЗ отмечает, что у социально незащищённых женщин из отдалённых районов мало возможностей получить надлежащую медицинскую помощь. Это особенно верно по отношению к регионам с низкой численностью квалифицированных работников здравоохранения, таких как Африка к югу от Сахары и Южная Азия. Несмотря на повышение качества дородового наблюдения во многих реги-

онах мира на протяжении последнего десятилетия, **лишь 46% женщин в странах с низким доходом получают квалифицированную помощь** во время беременности и родов. Это означает, что миллионы родов протекают при отсутствии акушерки, врача или подготовленной медсестры.

[За единичными случаями материнской смерти стоят тысячи выживших женщин. В то же время последствия осложнённой беременности или родов сохраняются на всю жизнь.]

В развитых странах все женщины как минимум 4 раза посещают женскую консультацию в течение беременности, получают помощь квалифицированного медицинского персонала во время родов и в послеродовом периоде. В странах с низким уровнем дохода лишь для немногих беременных (чуть

более трети) доступно дородовое наблюдение.

Есть и другие факторы, по заключению ВОЗ, препятствующие обращению женщин за качественной медицинской помощью в репродуктивном периоде:

- нищета;
- территориальная отдалённость;
- отсутствие информации;
- ненадлежащая работа медицинских служб;
- культурные особенности.

В качестве рекомендаций по улучшению охраны материнства ВОЗ предлагает выявить препятствия, ограничивающие доступ к качественным

медицинским услугам, и принять меры по их устранению на всех уровнях системы здравоохранения.

Всё ли подсчитано?

Тем не менее качество акушерской помощи нельзя оценить лишь по показателям материнской смертности. В развитых странах это достаточно редкое явление, зачастую обусловленное неудачным стечением многих обстоятельств. Невозможно делать анализ и строить долгосрочную стратегию для совершенствования репродуктивной службы лишь на информации о материнской смертности. Должны существовать дополнительные критерии оценки, более чувствительные. И они есть. Ещё в середине 90-х годов прошлого столетия ВОЗ разработала концепцию near-miss — «едва не погибшие», что привлекло внимание к другой, более многочисленной группе женщин^{12,13}. У таких пациенток во вре-



мья беременности и родов возникли тяжёлые, угрожающие жизни осложнения. **Эти женщины должны были погибнуть**, но «...удача и квалифицированная помощь оказались на их стороне» — они выжили. В литературе такую группу матерей наряду с near-miss обозначают термином «severe acute maternal morbidity, SAMM» (тяжёлая внезапная материнская заболеваемость)^{14,15}.

Представление о соотношении величин показателей материнской смертности и near-miss ярко иллюстрирует, например, бразильская публикация 2014 года¹⁶. Целью мультицентрового исследования с включением 82 388 женщин стало выявление случаев near-miss согласно недавно установленным для такого рода осложнений критериям ВОЗ¹⁷, а также **определение предикторов тяжёлой внезапной материнской заболеваемости**.

Одно из самых грозных осложнений для беременных и рожениц — эклампсия, но, как и материнская смертность, в абсолютных цифрах это достаточно редкое явление. И поскольку гестозы составляют группу управляемых акушерских рисков, публикация бразильских коллег представляет для акушера-гинеколога практический интерес.

Исследование, проведённое с июля 2009 года по июнь 2010 года охватило 27 акушерских стационаров из самых различных регионов Бразилии. Всего же было проанализировано 82 388 родов, в 9555 из них возникли осложнения. В свою очередь у 910 пациенток из 9555 диагностировали

осложнения, угрожающие жизни (эклампсия, преэклампсия, артериальная гипертензия, кровотечения и сепсис). Смерть наступила у 140 пациенток, а 770 женщинам потребовалось серьёзное лечение в послеродовом периоде. При этом самые высокие цифры летальных исходов наблюдали при эклампсии (20%) в отличие от других осложнений — артериальной гипертензии (4%) и кровотечений (17%).

Напрашивается вывод: без оказания надлежащей помощи погибли бы не только 140 пациенток, но и выжившие 770. Один этот факт наглядно демонстрирует «размер подводной части айсберга» (85% едва не погибших), видимая «вершина» которого — материнская смерть (15%). Другими словами, **за единичными случаями материнской смерти стоят тысячи выживших женщин. В то же время последствия осложнённой беременности или родов сохраняются на всю жизнь.**

Авторы исследования, проведя тщательный анализ, обнаружили прочную взаимосвязь между низким качеством оказания медицинской помощи и риском near-miss при эклампсии (ОШ 4,70; 95% ДИ 2,81–7,84) и указали на основные ошибки:

- поздняя постановка диагноза (ОШ 2,94; 95% ДИ 2,13–4,07);
- несвоевременная госпитализация (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,33–4,05);
- отсутствие обученного персонала (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,20–2,93);
- ненадлежащее лечение (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,48–3,46).

Всё это достоверно увеличило риск near-miss более чем в четыре раза.

Именно поэтому совершенно очевидна необходимость совместной параллельной инспекции случаев как материнской смертности, так и тяжёлой внезапной материнской заболеваемости. Главный акушер-гинеколог Тюменской области, докт. мед. наук, проф. И.И. Кукарская считает мониторинг случаев near-miss одним из важных разделов работы службы охраны материнства и детства, в связи с чем в каждом родовспомогательном ЛПУ региона уже в течение двух лет проводятся разбор не только летальных исходов, но и near-miss.



Бесспорно, каждый из нас понимает глубину проблемы материнской смертности. Каких результатов достигнут страны, следуя Цели развития тысячелетия под номером 5, совсем скоро покажет следующий отчёт Всемирной организации здравоохранения — ровно через год.

В силу своей многофакторной зависимости материнская смертность — это не узковедомственная проблема, а одно из приоритетных направлений государственной политики, поэтому за её решение ответственны все: и последователи Гиппократов, и политики, и экономисты, а также работники образования и культуры — специалисты ключевых сфер жизни общества, по которым, собственно, и определяют уровень его развития. **SP**

Мобильные телефоны: беспрецедентные возможности

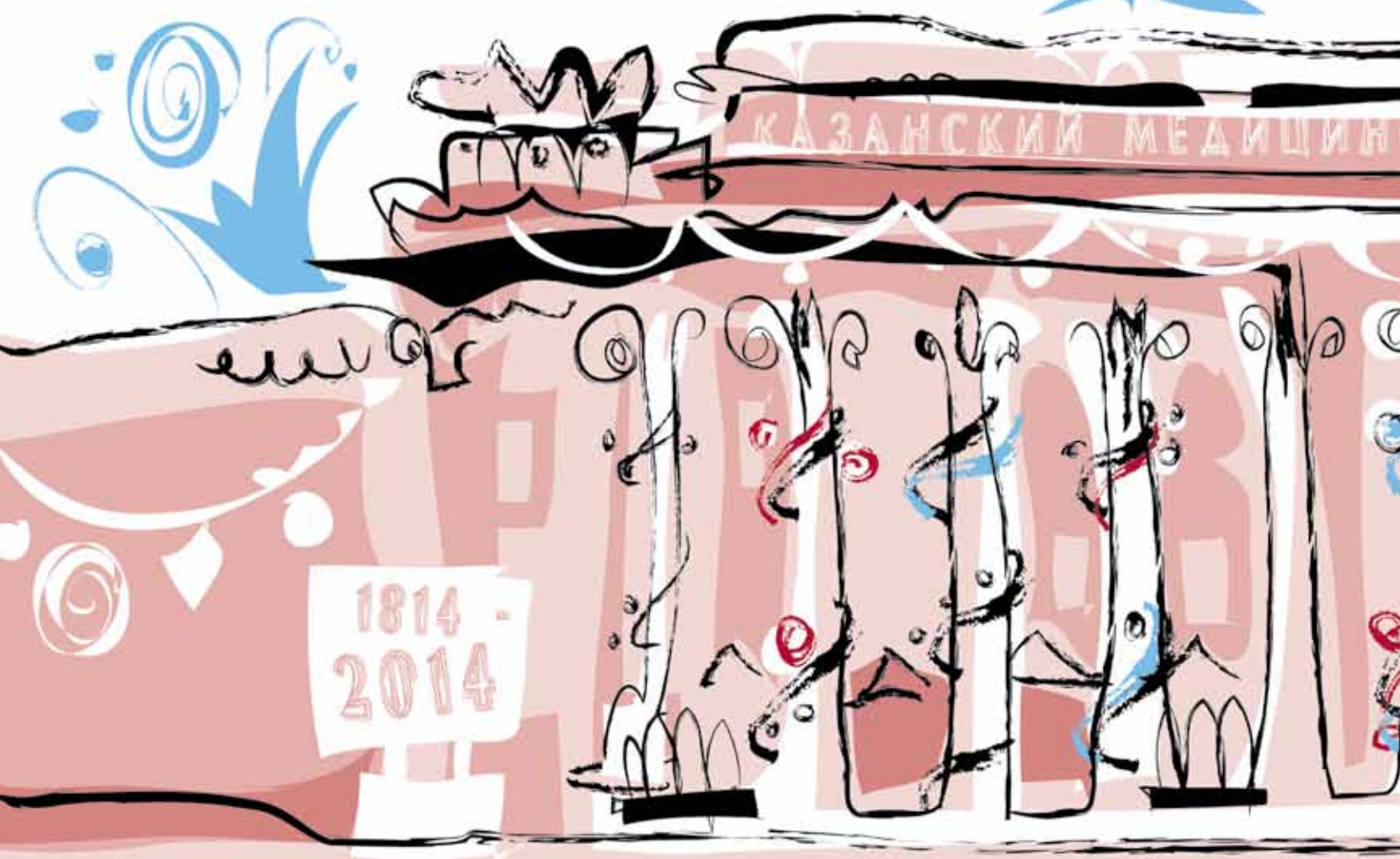
В мире насчитывается почти 5 млрд мобильных телефонов¹⁸, и более 100 стран изучают возможности использования сотовой связи для приближения медицинской помощи к населению. Например, в Гане акушеры прямо по телефону обсуждают самые сложные случаи со своими коллегами и руководителями. В Индии медицинская компания mDhil посылает текстовые сообщения, содержащие информацию о самых актуальных проблемах материнского здоровья, что способствует расширению знаний пациентов, например о методах контрацепции. В Руанде широко используют систему оперативного оповещения мгновенными SMS-сообщениями, с помощью которых участковые врачи информируют центры здравоохранения о необходимости акушерской или неонатальной помощи, что позволяет центрам предоставлять рекомендации или направлять специалистов.

[Ещё в середине 90-х годов прошлого столетия ВОЗ разработала концепцию near-miss — «едва не погибшие».]

Библиографию см. на с. 116–119.

The logo consists of the letters 'SP' in a stylized, bold, black font, set against a red square background.

с Днём рождения,



1814 год вошёл в историю множеством событий: отречением от власти Наполеона, испытанием первого паровоза, литературным дебютом А.С. Пушкина, первой в мире пластической операцией и впервые же возникшим на географическом горизонте названием «Австралия». 14 мая этого же года **состоялось первое заседание совета врачебного отделения Императорского Казанского университета**. Может, так и осталось бы это событие просто памятной датой в календаре, но по счастливому стечению обстоятельств именно этот день стал отправной точкой в славной истории **Казанского медицинского университета**, в аудиториях которого звучали лекции анатомов П.Ф. Лесгафта и В.Н. Тонкова, гистолога К.А. Арнштейна, физиологов Н.О. Ковалевского, Н.А. Миславского, А.Ф. Самойлова, А.В. Кибякова, биохимика А.Я. Данилевского, патофизиологов В.В. Пашутина и И.Г. Савченко, терапевтов Н.А. Виноградова, С.С. Зимницкого, хирургов Л.Л. Левшина и В.И. Разумовского, акушеров-гинекологов Н.Н. Феноменова и В.С. Груздева и множества других выдающихся учёных-клиницистов своего времени.

За два столетия своей истории Казанский медицинский университет не только укрепил позиции в качестве ведущего профильного учебного заведения страны, найдя удивительный баланс между традициями и инновациями, но и приумножил до-

Казанский медицинский университет!



стигнутое, ежегодно обеспечивая Татарстан и Россию в целом медицинскими специалистами, умеющими клинически мыслить и принимать ответственные решения, ценящими свою профессию и избранный путь, бережно хранящими опыт своих учителей и открытыми навстречу всему новому и прогрессивному.

StatusPraesens **от всей души поздравляет** профессорско-преподавательский коллектив и всех, чья жизнь связана с Казанским государственным медицинским университетом, с этим замечательным событием — 200-летием со дня основания*. Пусть никогда не прервётся связь поколений, а каждый новый день станет ещё одним шагом к главной цели — здоровью людей.

* Факт! Старше только Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, история которого началась в 1758 году.



техно
уаушее
сегодня

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Свидзинский А. Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии // StatusPraesens. — М.: Изг-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 23—29.

правила антибиотикотерапии: зачем и почему?

Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии

По материалам выступления
проф. Александра **Свидзинского** в рамках
Форума «Шейка матки и вульвовагинальные
болезни» (28 февраля 2014 года)

Автор-обозреватель: Хильда Юрьевна Симонов-
ская, StatusPraesens (Москва)

Участие Александра Свидзинского, основоположника учения о биоплёнках и признанного мировым сообществом авторитета в микробиологии, стало большой честью для организаторов Форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»*. Главный врач гастроэнтерологической амбулатории и руководитель Молекулярно-генетической лаборатории университета им. Гумбольдта в Берлине прочёл свою лекцию на русском языке (с Россией связана история его семьи) и доклад о новейших тенденциях в лечении инфекционных состояний.

Благодаря работам проф. А. Свидзинского новое применение в микробиологии нашла диагностическая методика флуоресцентной гибридизации *in situ* — простой и быстрый в исполнении, высокоточный способ **увидеть и сфотографировать биоплёнку**, проанализировать её состав и проследить её реакцию на антибактериальные препараты. Вероятно, вскоре эта технология выйдет на первый план в изучении полимикробных сообществ, в том числе поражающих урогенитальный тракт.

Ключевая проблема современной микробиологии и терапии инфекционных заболеваний, по мнению проф. А. Свидзинского, заключается в том, что мы неправильно рассматриваем саму причину патологического процесса. «Мы не первые, кто совершает эту ошибку», — сообщил слушателям проф. А. Свидзинский. В доказательство он вспомнил о трудной судьбе Игнаца Земмельвейса (Ignaz Semmelweis), непонятого и отвергнутого современниками в 1860-х годах вместе с прогрессивной идеей о ятрогенности акушерской инфекции. Тогдашние авторитеты медицины, будучи хорошо осведомлены об открытии Энтони Левенгука (Antoni van Leeuwenhoek), сделанном за два столетия до того, рассуждали так: бактерии повсюду, а значит, к родильной горячке не имеют отношения, врач ни

при чём, а Земмельвейсу место в психиатрической клинике. В потасовке, завязавшейся после высказывания опального учёного о том, что «...врачи, которые не моют руки, — убийцы», Земмельвейс был ранен и спустя некоторое время скончался от сепсиса.

Тем не менее вал научных открытий уже было не остановить: 1864 годом датированы первые открытия Пастера, начавшего дискретное изучение бактерий, способов их переноса, возможностей борьбы с ними. Несколько позже Генрих Герман Роберт Кох (Heinrich Hermann Robert Koch) сформулировал легендарные постулаты, определившие понятие «инфекция» в самом общем смысле. Говоря иначе, это те признаки-требования, которые в обязательном порядке должны присутствовать, чтобы признать бактерию первопричиной того или иного заболевания.

* Прошёл в Москве 27 февраля — 1 марта и собрал 2103 специалиста. В числе организаторов: Российский университет дружбы народов, Медиабюро StatusPraesens и Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (РАГИН).



[Пора осмыслить, что одна бактерия — только часть картины, при этом в естественной полимикробной среде даже она ведёт себя совсем по-другому, руководствуясь особыми законами. Разница столь же колоссальна, как между инфузорией-туфелькой и биоценозом лесного озера.]

- Возбудителя неизменно можно обнаружить в организме больных людей (или животных), а у здоровых его нет.
- Патоген необходимо изолировать от больного человека (или животного), и его штамм должен быть выращен в чистой культуре.
- При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает.

Так вот как раз с тех самых пор микробиология как наука страдает **излишней дискретностью**. За минувшие столетия было описано множество монобактериальных и моновиральных инфекций, за десятилетия существования антибиотиков к ним подобраны алгоритмы лечения. Ещё сравнительно недавно звучали самонадеянные утверждения о том, что инфекционные заболевания побеждены человечеством. Это, разумеется, не так, потому что в отношении полимикробных состояний наука делает лишь первые шаги, не сильно продвинувшись со времён Левенгука, впервые увидевшего и описавшего пестроту и лабильность бактериального мира. Почему?

До сих пор в клинической практике врачи в буквальном смысле не удостаивают вниманием полимикробные сообщества (как и современники Земмельвейса), оправдывая себя тем, что не имеют ресурсов для полноценной диагностики. В свою очередь микробиологи и специалисты лабораторной диагностики настойчиво и даже упрямо пытаются в качестве причины того или иного инфекционного состояния изолировать определённую бактерию. **Это неверно!** Пора осмыслить, что одна бактерия — только часть картины, при этом в естественной полимикробной

среде даже она ведёт себя совсем по-другому, руководствуясь особыми законами. Разница столь же колоссальна, как между инфузорией-туфелькой и биоценозом лесного озера.

«...Постулаты Коха неприменимы к полимикробным состояниям. С этой точки зрения природа мультибактериальных инфекций до сих пор не изучена, — говорит проф. А. Свидзинский. — Научная деятельность моей лаборатории и практическая работа в клинике посвящены именно изучению бактериальных биоплёнок. Кроме того, мы нацелены на смену парадигм в философии инфекционных процессов, разработку и внедрение новых диагностических средств, создание новых терапевтических возможностей для успешного избавления от давно известных, но до сих пор ошибочно считавшихся неизлечимыми болезней».

Как искать и куда смотреть

Даже в сугубо практическом плане проблема полимикробных биоплёнок гораздо шире, чем просто непредсказуемость поведения составляющих её бактерий. Любой патоген или симбионт, «организовавший» биоплёнку в кооперации с другими микроорганизмами, становится трудноуязвимым для антибактериальных препаратов. Известно, что именно **консервация возбудителя** в глубоких слоях биоплёнки оказывается причиной упорных рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и бактериального вагиноза¹. Присутствие гарднерелл

можно считать первым условием для образования особо плотной и толстой биоплёнки.

Именно с этим связаны сложности в соотношении какого-либо конкретного возбудителя и клинической картины бактериального вагиноза. Если представить себе, что биоплёнка — густой лес, то сразу станет понятно, что «деревья»-гарднереллы создают условия, в которых могут жить «птицы»-*Atopobium vaginale*, «медведи»-*Mobiluncus* и прочие многочисленные обитатели.

Действительно, за десятилетия изучения бактериального вагиноза удалось найти несколько возбудителей, более или менее специфичных для этого заболевания, однако исследователей регулярно ставили в тупик два обстоятельства: во-первых, у клинически здоровых женщин эти микробы тоже периодически обнаруживали, а во-вторых, у явно больных бактериальным вагинозом их находили не всегда. С точки зрения классической триады Коха — полная бессмыслица (возможно, именно поэтому бактериальный вагиноз до сих пор не удостоился собственного кода в МКБ?). Однако в критериях учения о биоплёнках и мультибактериальных инфекциях ситуация представляется вполне понятной... По крайней мере, становятся ясны причины прежних заблуждений.

Поскольку изучение нового измерения приходится начинать с разработки новых парадигм, то и прежние исследовательские способы оказываются устаревшими. Необходимость в **поиске альтернатив** обусловлена неточностью и субъективностью оценок при окраске по Граму, вариабельностью гарднерелл (их легко спутать с цепями кокков или лактобактериями), а также недостаточностью наличия «ключевых клеток» в мазке как диагностического критерия бактериального вагиноза в тех случаях, когда речь идёт о биоплёнке. Изучение полимикробных сообществ культуральными методами невозможно; из прежнего методического арсенала годится лишь микроскопия в наиболее давнем её значении (впрочем, есть существенные нюансы в способах окрашивания и фиксации образцов). Вот почему особенно ценными становятся методы иммунофлуоресценции и флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, или FISH).

Fluorescence in situ hybridization (FISH)

Каждая живая клетка содержит в себе 10^3 – 10^5 рибосом с различными видами РНК, на которой различают высоко-специфичные и универсальные участки. Возможность перед микроскопией пометить флуоресцентной краской олигонуклеотид, входящий в состав специфического участка, позволяет экспериментатору **выделить отдельный вид бактерий в пробе**. Единственное ограничение метода — одновременно можно применить не более четырёх флуоресцентных красителей, поскольку компьютерные технологии в этой области до сих пор не задействованы, а различить невооружённым глазом большее количество вариантов меток затруднительно. Тем не менее возможность окрашивания четырёх видов бактерий одновременно позволяет продемонстрировать расположение, поведение и особенности каждого вида в составе биоплёнки — в отличие от хаотической



Александр Свидзинский, MD, PhD (Берлин, Германия), главный врач гастроэнтерологической амбулатории, основатель и руководитель Молекулярно-генетической лаборатории университета им. Гумбольдта. Выпускник факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. В 2005 году открыл и охарактеризовал микробные биоплёнки при бактериальном вагинозе.

[При микроскопическом исследовании в мазке можно увидеть тех, кто «пришёл полакомиться» отмершими клетками, а вовсе не истинную обсеменённость слизистой оболочки.]

Инфекционные аспекты ЭКО

«Одна из моих амбулаторных пациенток рассказала, что первому в её жизни эпизоду бактериального вагиноза, случившемуся за 15 лет до беседы, предшествовала попытка фертилизации донорской спермой в Лейпциге. Беременность не наступила, зато развилась яркая клиническая картина заболевания. Эта история заинтересовала меня. Я попросил прислать мне 20 произвольных образцов из банка спермы. Естественно, что этот биоматериал тщательно изучают для обнаружения всевозможных патогенов, но исследования на биоплёнку и гарднереллёзную инфекцию в списке, разумеется, не было.

При подготовке материал по возможности освобождают от эпителиальных клеток и лейкоцитов, но при большом количестве слущенных клеток (что объяснимо механическим воздействием при получении спермы донором) полная очистка невозможна. Результаты флуоресцентной микроскопии впечатлили: в четырёх образцах были обнаружены эпителиальные клетки с отчётливыми биоплёнками на основе гарднерелл². Получается, не всегда попытки фертилизации донорской спермой делают женщину счастливее».

Проф. А. Свидзинский

взвеси, формирующейся при использовании культурального метода (рис. 1).

Если применить FISH для изучения слизистой оболочки влагалища, глазу исследователя внезапно открывается совершенно непривычная картина.

Принято считать, что во влагалище очень много бактерий, это известно по результатам микроскопического (светлопольного) исследования мазков влагалищного отделяемого. Мазок представляет собой порцию слизи и слущенных зрелых эпителиоцитов, не способных к противомикробной защите, зато наполненных гликогеном — питательным веществом для сапрофитов. Таким образом, в мазке можно увидеть тех, кто «пришёл полакомиться» отмершими клетками, а вовсе не истинную обсеменённость слизистой оболочки. Как ни удивительно,

в биоптате слизистой оболочки **здоровой женщины** на поверхности эпителия не видно никаких бактерий. Разумеется, они там есть, но... считанные единицы КОЕ/мл в нескольких полях зрения, что соответствует примерно 10^4 – 10^5 и что, разумеется, клинически незначимо (рис. 2).

А вот при **бактериальном вагинозе** видна очень толстая, довольно плотная биоплёнка, преимущественно состоящая из гарднерелл и сплошь покрывающая всю поверхность биоптата. Таким образом, высокоинтенсивное (организм пытается избавиться от непрошенных гостей) слущивание и выход эпителиоцитов из влагалища происходит обязательно с увеличением частей биоплёнки, что чрезвычайно значимо для **неинвазивной диагностики** этого состояния (рис. 3).

[Именно консервация возбудителя в глубоких слоях биоплёнки оказывается причиной упорных рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и бактериального вагиноза.]

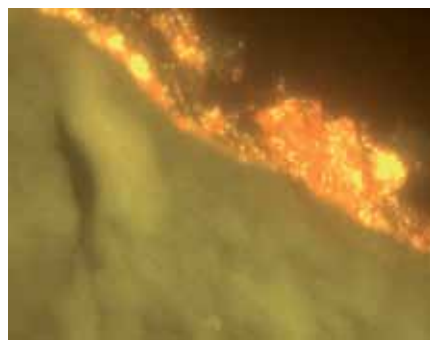


Рис. 1. Пример окрашивания: *A. vaginae* (жёлтая флуоресценция), *Gardnerella vaginalis* (красная).



Рис. 2. Здоровая слизистая оболочка влагалища, одинокая флуоресценция бактериальной клетки.

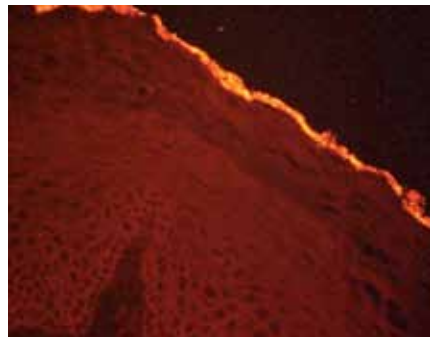


Рис. 3. Бактериальный вагиноз, *Gardnerella vaginalis* (биоплёнка, красная флуоресценция).

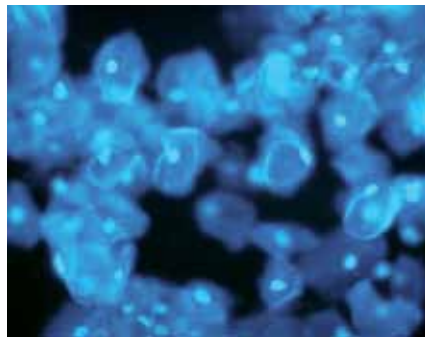


Рис. 4. Клетки вагинального эпителия в осадке мочи (клинически здоровая женщина).

Проба особой информативности

Высокоэффективный и простой метод диагностики бактериального вагиноза состоит в микроскопии окрашенных клеток отторгнутого эпителия, полученных из осадка мочи пациенток. На поверхности этих клеток фиксированы фрагменты биоплёнки, сформировавшиеся на слизистой оболочке влагалища. Правила сбора мочи для выполнения этого анализа **прямо противоположны** традиционной подготовке — накануне вечером не следует выполнять никаких гигиенических процедур, для исследования нужна первая порция мочи, собранная утром. Если моча нативная (в контейнере не содержится вещество-фиксатор), доставить образец в лабораторию следует в течение 3–5 ч.

Методика FISH неинвазивна, технически проста и не требует значительных финансовых и временных затрат, за исключением покупки флуоресцентного микроскопа. Окраска образца клеток из осадка мочи обходится не дороже, чем микроскопия по Граму, и занимает времени лишь на 20 мин больше. При учёте возможности фиксации образца мочи опыт проф. А. Свидзинского подтверждает хорошую воспроизводимость методики и высокую достоверность лабораторных результатов.

При внедрении FISH в диагностический арсенал следует учитывать, что отрицательный результат (отсутствие бактериального вагиноза) можно постулировать только в том случае, если при микроскопии были визуализированы эпителиальные клетки (рис. 4). Если же в осадке мочи десквамированного эпителия нет и оценить наличие на нём фрагментов биоплёнки невозможно, то и заключение об отсутствии бактериального вагиноза делать преждевременно.

Кстати, в пробах, полученных от **клинически здоровых женщин**, регулярно обнаруживают гарднереллы в виде дисперсно расположенных отдельных бактерий, не проявляющих тенденций к образованию биоплёнок даже при длительном наблюдении. Ещё предстоит выяснить, в чём состоит принципиальная разница между дисперсными гарднереллами, не доставляющими неприятностей здоровым пациенткам,

и адгезивными формами, активно образующими биоплёнки. Возможно, дело вовсе не в структуре самих гарднерелл, а в присутствии какого-то пока неизвестного фактора микробной или иммунной природы.

Метод иммунофлуоресцентной микроскопии заставляет также переосмыслить то, что ранее было известно о лактобациллярной микрофлоре влагалища. При обработке анилиновыми красителями **небольшие концентрации** лактобактерий очень заметны благодаря интенсивному окрашиванию и крупным размерам клеток. Однако рост численности лактобацилл приводит к тому, что они мельчают и неравномерно окрашиваются, вследствие чего лактобактерии легко спутать со многими другими микроорганизмами. При изучении лактобактерий, меченных флуоресцентными красителями на молекулярном уровне, таких ошибок быть не может.

С другой стороны, поскольку гарднереллы относятся к грамположительным бактериям, в культуре их легко спутать с лактобактериями. Использование специфических методов демонстрирует, что численность лактобацилл на фоне бактериального вагиноза не уменьшается и даже, наоборот, увеличивается (концентрация лактофлоры у больных бактериальным вагинозом **обычно выше**, чем у здоровых), однако правильно оценить эти изменения без генетической маркировки мешают значительные изменения в морфологии бактерий.

Вторая по частоте обнаружения (после гарднерелл) группа бактерий, входящих в состав биоплёнок при бактериальном вагинозе, — *Atopobium vaginae*; их до 30% клеточной массы. В этом случае биоплёнка формируется достаточно агрессивная. Как правило, такая ситуация сопровождается выраженной клинической картиной бактериального вагиноза.

Маркер сексуального опыта

Действительно, изменения мочевого осадка, характерные для бактериального вагиноза, можно наблюдать не только у женщин репродуктивного возраста. Впервые подобные изменения в анализах мужчин обнаружили случайно, но находка разожгла исследовательский интерес. Неужели бывает мужской «бактериальный вагиноз»? Для изучения этого вопроса автор исследовал пробы мочи от 100 женщин, 100 мужчин и 100 детей до наступления пубертатного возраста.

В пробах гарднерелла фигурировала в двух формах: дисперсной и адгезивной (в составе биоплёнок). У 20% женщин гарднереллы были дисперсными, ещё у 13% обнаружили гарднереллёзные биоплёнки, в остальных пробах эпителиальные клетки осадка мочи были «чистыми». У мужчин в семи пробах обнаружили дисперсную форму; биоплёнки фигурировали в 2 раза реже. У детей биоплёнку в моче не удалось обнаружить ни разу, чего нельзя сказать о дисперсных гарднереллах.

Позже на исследование поступил анализ ребёнка 12 лет, где была обнаружена гарднереллёзная биоплёнка впечатляющих размеров. Зная о невозможности передачи адгезивной формы гарднерелл контактно-бытовым путём³, заподозрили сексуальное насилие в семье, и позже эта информация была подтверждена сотрудниками детской патронажной службы.

[Методика FISH неинвазивна и технически проста. Окраска образца клеток из осадка мочи обходится не дороже, чем микроскопия по Граму, и занимает времени лишь на 20 мин больше.]



© Rob Bayer / Shutterstock.com

Пришельцы из прошлого

Любимый пример проф. А. Свидзинского для иллюстрации возможностей мультибактериальных ассоциаций — строматолиты (ископаемые остатки цианобактериальных сообществ). 1,5 млрд лет назад эти колонии достигали 10 м в высоту и были распространены повсеместно, а современные образования не превышают 40 см и занимают самые незавидные экологические ниши (залив Шарк-Бэй и некоторые солёные озёра в Австралии).

Если характеризовать этот феномен в постулатах Коха, ничего радикально нового обнаружить не удастся. Современные строматолиты образованы хорошо известными и вполне изученными бактериями. Однако при попытке изолировать конкретные микроорганизмы и перенести их в другое место новый строматолит формироваться не будет, поскольку для этого необходима кооперация, совместная деятельность бактерий. Чтобы перебазировать строматолит, достаточно отломить кусочек и переместить целиком. И тогда он прекрасно растёт...



© Greenhouse and farmer / iStock

[Результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что перенос биоплёнки (а значит, и заражение бактериальным вагинозом) возможен только при сексуальном контакте.]

Идентификация «нулевого пациента»

Учитывая **строго сексуально-трансмиссивный характер** передачи гарднереллёзных биоплёнок, особенно интересными оказались результаты обследования семейных пар. Во многих странах, в том числе в Германии, распространена практика совместной диспансеризации для пар, планирующих беременность или уже ожидающих ребёнка. При амбулаторном сборе анализов мочи у 72 пар 17% женщин оказались носительницами биоплёнки, типичной для бактериального вагиноза. Интересно, что у партнёров этих пациенток в 11% проб также обнаружили биоплёнки, зато у девушек с **дисперсно** расположенными гарднереллами не

только биоплёнок не нашли, но и партнёры были здоровы³.

Результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что перенос биоплёнки (а значит, и заражение бактериальным вагинозом) возможен только при сексуальном контакте.

К сожалению, распространённость заболевания в популяции огромна: к примеру, в Аргентине бактериальный вагиноз диагностируют у каждой четвёртой пациентки гинеколога. Можно было бы предположить, что инфицирование мужчин происходит реже благодаря использованию барьерной контрацепции, но это, к сожалению, не так. Дело в анатомических особенностях и погрешностях диагностики: микроорганизм размножается в препуциальном мешке, содержимое которого, как правило, не попадает в пробу мочи.

Проф. А. Свидзинский сообщил, что с большим интересом ждёт данных о том, как влияет мужское обрезание на вероятность развития бактериального вагиноза (Берлин, где расположен офис клиники Charite, — самый большой город с турецким населением после Анкары, и популяция мужчин, перенёсших обрезание, здесь достаточна для изучения).

Биоплёнки и эндометрий

Недавняя новость о том, что гарднереллёзные биоплёнки обнаружены **на слизистой оболочке матки**, заставила всё акушерско-гинекологическое сообщество переосмыслить прежние представления о микробиоценозе половых путей и отношении к бактериальному вагинозу в частности. По поводу корректности опубликованных данных прозвучали сомнения, в том числе эксперты предположили, что материал, полученный из полости матки, был контаминирован биоплёнкой при пассаже через влагалище.

В целом при кюретаже такая ситуация теоретически возможна, но при микроскопии несостоятельность версии сразу становится очевидна: биоплёнка слишком аккуратно «заправлена» в складки эндометрия; случайно воспроизвести такое на клеточном уровне невозможно, поэтому конкретная биоплёнка явно выросла, прилегая именно к этим ворсинкам эндометрия.

Интересными оказались результаты сопоставления распространённости бактериального вагиноза, лабораторно подтверждённого при изучении осадка мочи, и исследования материала, полученного при кюретаже стенок полости матки по разным клиническим поводам. У небеременных пациенток гарднереллёзная биоплёнка была обнаружена в 19% проб, что соответствует среднепопуляционным показателям для Германии (17–22%). А вот у женщин после кюретажа по поводу выкидыша или замершей беременности частота обнаружения бактериального вагиноза была значительно выше (43%). Это подтверждают выводы о чрезвычайной прогностической неблагоприятности этого состояния для беременности, особенно в I триместре.

В настоящее время для изучения биоплёнок на поверхности эндометрия исследуют соскобы, поскольку малоинвазивные методики удешевляют диагностический алгоритм и облегчают взаимопонимание с пациенткой. Особенно познавательным оказалось то, что в материале, получаемом при обычной биопсии эндометрия, биоплёнки отчётливо видны не только при окрашивании флуоресцентными методами, но и при традиционной окраске по Граму. Патоморфологи до сих пор никогда не видели биоплёнки на эндометрии потому, что в стандартной подготовке препарата к микроскопии используют **формалин**, разрушающий все поверхностные структуры и превращающий биоплёнку в детрит. Для правильной фиксации бактерий в биоплёнке нужно использовать безводные реактивы. Безусловно, эти вещества обладают резкими запахами, но пользоваться ими в ежедневной работе лучше и безопаснее для здоровья, чем формалином, контакт с которым расценивают как профессиональную вредность.

Наброски тактики

Весьма показательно выглядят эксперименты с флуоресцентным окрашиванием материала, взятого от пациенток в период лечения бактериального вагиноза, ведь способы борьбы с биоплёнками — главный практический вопрос, волнующий каждого врача. Первым препаратом, влияние которого на течение заболевания решено было исследовать, был **метронидазол**, и результаты не просто выглядели удручающе, но и полностью коррелировали с современными клиническими наблюдениями⁴. В большинстве случаев биоплёнка, вместо того чтобы подвергнуться фрагментации и элиминироваться, «замирала», т.е. бактерии, входящие в её состав, переходили в фазу анабиоза или споры⁵. Окрашиваемость биоплёнки, прямо коррелирующая с активностью рибосом, при этом резко снижалась. Однако излечением это назвать было нельзя: спустя 35 дней по завершении терапевтического курса у большинства обследованных происходила реактивация биоплёнки. Строго говоря, при «лечении» метронидазолом возобновление патологических симптомов бактериального вагиноза даже нельзя считать рецидивом в полном смысле этого слова, поскольку наблюдение за биоплёнкой позволяет утверждать, что **применение метронидазола вовсе не обеспечивает лечения данного заболевания**.

К тому, что попытка лечения **антибиотиками широкого спектра** пройдёт по похожему сценарию, оказались не готовы даже сами исследователи. «Тяжёлой артиллерией» был выставлен один из самых современных и мощных препаратов, **моксифлоксацин**. Лекарственное угнетение биоплёнки было значительно более глубоким, чем при использовании метронидазола, флуоресценцию в препарате сохраняли лишь отдельные бактериальные клетки, однако разрушения биоплёнки не произошло и в этом случае⁶. К сожалению, после отмены препарата активность микроорганизмов также довольно быстро восстановилась. По всей видимости, применению антибиотиков должны предшествовать те или иные **способы фрагментации биоплёнки**.

Следующую попытку локального интенсивного воздействия на биоплёнку предприняли, вооружившись антисептиком октенидина гидрохлоридом в форме раствора для местного орошения слизистой оболочки влагалища. По-

[Под влиянием метронидазола биоплёнка, вместо того чтобы подвергнуться фрагментации и элиминироваться, «замирала», т.е. бактерии, входящие в её состав, переходили в фазу анабиоза.]

экспериментировав с продолжительностью курса терапии и кратностью обработок, удалось излечить порядка 60% пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом (при этом во многих случаях выздоровление наступало у женщин с упорным течением заболевания и неэффективностью антибактериальной терапии)⁷. Тем не менее кумулятивное количество невосприимчивых к этой терапии пациенток осталось довольно большим. Проф. А. Свидзинский особо подчеркнул, что в дизайне описанных работ вероятность повторного заражения бактериальным вагинозом от полового партнёра не учитывалась, однако с каждой пациенткой проводили разъяснительную беседу (включающую демонстрацию слайдов со снимками имеющихся биоплёнок) и получали от неё весьма убедительное устное обещание воздерживаться от сексуальных контактов как минимум до завершения лечения. «Я вполне уверен, что в данном случае повторное заражение бактериальным вагинозом не могло играть заметной роли», — сказал лектор.

Судя по всему, группе учёных-энтузиастов под руководством проф. А. Свидзинского предстоит сделать много интересных находок. И среди ближайших планов лаборатории — подбор вещества (дезинфектанта? поверхностно-активного соединения?), способного разрушить биоплёнку и обеспечить доступ антимикробным средствам к спрятавшимся в её толще возбудителям.



Благодаря постулатам Коха в прошлом удалось справиться со многими, преимущественно монобактериальными, заболеваниями (впрочем, и эти успехи микроорганизмы уже отвоёвывают у человечества множественной лекарственной резистентностью), но другие состояния мы, врачи современности, не то что лечить, не можем пока даже понять. К примеру, аппендицит — инфекционное заболевание, до сих пор имеющее только хирургический способ лечения. «Средневековые в XXI веке!» — эмоционально отозвался об этом автор лекции.

Оперировать инфекционное заболевание приходится потому, что до сих пор нет даже самых общих представлений о его патогенезе, поскольку инфекция полимикробная, а бактериальный пейзаж возбудителей непостоянен. То же самое — с тонзиллитом, колитом и особенно с сепсисом. Приблизиться к пониманию этих патологических процессов не удастся до тех пор, пока врачи не перестанут мыслить категориями «одна бактерия — одна инфекция». Пора смотреть шире. И хорошо, что для российских врачей уже есть достойный пример. **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Алеев И.А., Рябинкина Т.С. Кодекс рационального использования антибиотиков // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 31–35.

A watercolor illustration of two apples, one slightly behind the other, in shades of yellow, green, and orange. Overlaid on the apples is a white circular logo with a brushstroke-like border. Inside the circle, the word 'next' is at the top, 'ПРО' is in the middle, and 'СВЕТ' is at the bottom, all in a serif font. The logo is flanked by large white curly braces '{' and '}'.

next
{ ПРО }
СВЕТ

врач и антибиотик: правила поведения

Кодекс рационального использования антибиотиков



Авторы: Игорь Александрович Алев, канд. мед. наук, научный эксперт StatusPraesens; Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

Светлая эра антибиотиков, начавшаяся в 1928 году, долгие десятилетия помогала врачам спасать жизни сотен тысяч пациентов. Шутка ли — раньше обычный панариций мог стать причиной гибели человека, а теперь даже чума с туберкулёзом оказались излечимы. Несомненно, антибиотики — одно из прекраснейших и гуманных достижений науки. Другое дело, что тяжёлым оказался этот разящий клинок, «рука бойца колоть устала», а враг всё проворнее уворачивается от ударов. Если в период с 1983 по 1987 год фармакологический рынок обогатился 16 оригинальными препаратами, то дальше, рассматривая аналогичные четырёхлетние промежутки времени, мы можем наблюдать спад активности разработчиков: к 2004 году число предложенных новинок сократилось до трёх¹.

Микробы не дремлют, и арсенал их природной приспособляемости к лекарственному воздействию может оказаться мощнее оружия человеческого разума. Устойчивость к антибиотикам растёт в глобальном масштабе и становится одной из величайших угроз здоровью человека^{2,3}. Один лишь метициллинустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) ежегодно убивает больше американцев (около 19 000), чем эмфизема, ВИЧ/СПИД и болезнь Паркинсона вместе взятые⁴. По обобщённым данным исследований, проведённых с 2009 года (более 1000 отделений интенсивной терапии из 75 стран мира), около половины пациентов попадают в реанимацию вследствие инфекции и имеют вдвое больший риск смерти, чем неинфицированные больные⁵. Неутешительная статистика ВОЗ: из 4 млн неонатальной и 500 тыс. случаев материнской смертности в мире одна треть по-прежнему связана с инфекционными осложнениями. В целом в странах Евросоюза от бактерий, устойчивых к антибиотикам, ежегодно погибают около 25

тыс. человек⁶. Так, в большинстве трагических исходов речь идёт именно об антибиотикорезистентности, к которой привело нерациональное применение антибактериальных препаратов.

Осенью 2013 года в Москве на международную конференцию «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» был принят Кодекс рационального использования антибиотиков, и эта статья призвана донести его до широкого круга читателей.

Нерушимые заветы

1. Если я могу не назначать антибиотик — я не назначаю его.

Если у пациента нет боли, ему не назначают обезболивающее, в том числе с целью профилактики. Так и здесь: в отсутствие убедительных свидетельств инфекционного процесса антибиотики больному назначать не следует. Такого рода терапия должна быть не симптоматической, а этиопатогенетической, и к ней существуют строгие показания.

2. Я назначаю антибиотик только по показаниям и в случае крайней необходимости.

Назначение антибиотиков без показаний усугубляет популяционный груз антибиотикорезистентности, которая как раз и привела к селекции микроорганизмов, устойчивых ко всем известным антимикробным препаратам, — супербаков.

3. Я избегаю сокращённых курсов антибиотиков и недостаточно высоких доз.

Режим дозирования, способы введения и продолжительность антибиотикотерапии определяются эффективностью назначаемого средства, а также типом, тяжестью и локализацией инфекции. Цель — это полная санация инфекционного очага, предотвращение распространения и хронизации патологического процесса. Неадекватные дозы антибиотиков служат прямой причиной селекции резистентных микроорганизмов и развития суперинфекции. Чтобы избежать осложнений, следует соблюдать принципы рациональной антибиотикотерапии⁷.

4. Рекомендую антибиотик, я всегда собираю данные аллергологического анамнеза.

При выборе антибиотика всегда необходимо ориентироваться на конкретного пациента, в частности, уточнить его аллергологический анамнез. Все антимикробные препараты в той или иной мере аллергенны — без исключений, — и все они способны вызвать любой тип аллергической реакции. Это действительно так, и особую настороженность вызывают такие осложнения, как анафилактический шок, синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)⁸. Одним из самых агрессивных аллергенов признан пенициллин, что само по себе объяснимо: грибы (источники пенициллина) — мощнейшие аллергены в природе.

Не потеряться среди ассортимента

5. Для эмпирической терапии я выберу антибиотик, губительный для наиболее распространённых возбудителей, ориентируясь на актуальные литературные данные о возможной резистентности.

В тех случаях, когда данные о возбудителе в течение 24–72 ч получить невозможно, в качестве стартовой используют эмпирическую антибиотикотерапию, основываясь на клинических проявлениях заболевания. Было доказано, что неадекватная терапия критических состояний, связанных с инфекцией, повышает как средние показатели летальности, так и продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Именно поэтому в качестве начальной эмпирической терапии следует назначать противомикробные средства широкого спектра действия^{9–10}.

6. Я выясняю эквивалентность генерических копий оригинальному препарату, и если рекомендую дженерики, то только качественные.

Все оригинальные (новые, впервые синтезированные) препараты имеют патентную защиту — срок, на протяжении которого конкурентам нельзя воспроизводить препарат. Обычно после запуска нового продукта на рынок этот промежуток времени составляет от 4–6 до 20 лет в зависимости от законодательства конкретного государства. После того как указанный срок истекает, другие компании-производители могут выводить в продажу аналогичные препараты — дженерики, которые могут отличаться по форме, размеру, цвету, но всегда содержат то же действующее вещество и — в идеале — в той же концентрации, что и оригинальное средство. Однако, как подчёркивают многие исследования, качество некоторых дженериков оставляет желать лучшего⁵.

[Из 4 млн неонатальной и 500 тыс. случаев материнской смертности в мире одна треть связана с инфекционными осложнениями. В целом в странах Евросоюза от бактерий, устойчивых к антибиотикам, ежегодно погибают около 25 тыс. человек.]



7. В случае вагинальной инфекции я предпочитаю местное применение системному, и мой первый выбор — антисептики и органические кислоты.

При системном применении не все антибиотики одинаково проникают в те или иные ткани и органы и накапливаются в терапевтической концентрации, в результате чего лечение может оказаться неэффективным. Кроме того, большие дозы антибиотиков небезопасны. С другой стороны, местное применение лекарственных средств не чревато перестройкой микробиома пищеварительного тракта. Соответственно, при выявленной локализации инфекционного очага зачастую более действенно местное назначение антимикробных средств.

В большинстве случаев бактериального вагиноза, несомненно, предпочтение следует отдавать антисептикам, тем более что это заболевание лидирует в структуре вагинальных болезней: его диагностируют у 65% женщин, в том числе у 40% беременных. А значит, к неоправданному назначению антибиотиков в этих ситуациях прибегают наиболее часто. Мировой опыт терапии нарушенного влагалищного биоценоза предполагает использование одного из пяти антисептических средств: повидон-йод, деквалиния хлорид, октенидина дигидрохлорид, бензидамин, хлоргексидин — каждое из них обладает убедительной доказательной базой, в том числе при беременности.

На страницах журнала SP неоднократно были опубликованы статьи про использование антисептиков. Эти лекарственные средства могут выступить действенной альтернативой антибиотикам, поскольку попросту не дают микроорганизмам времени приспособиться¹¹.

Страховка от микробного бунта

8. После курса антибиотикотерапии я забочусь о восстановлении вагинального и кишечного нормоценоза.

Согласно данным множества авторитетных исследований, при лечении бактериального вагиноза тактика «выжженной земли» недопустима, а значит, одного лишь противомикробного агента недостаточно. Необходима двухкомпонентная

Кодекс врача, назначающего антибиотик

12 правил в акушерско-гинекологической практике

Я, прогрессивный российский акушер-гинеколог, перед лицом своих товарищей и коллег торжественно обещаю:

Общее

- Если я могу не назначить антибиотик — я не назначаю его.
- Я назначаю антибиотик только по показаниям и в случае крайней необходимости.
- Я избегаю сокращённых курсов антибиотиков и недостаточно высоких доз.
- Для эмпирической терапии я выбираю антибиотик, губительный только для наиболее распространённых возбудителей, ориентируясь на актуальные литературные данные о возможной резистентности.
- Рекомендую антибиотик, я всегда собираю данные аллергологического анамнеза.
- Я выясняю эквивалентность генерических копий оригинальному препарату и рекомендую только качественные дженерики.



Клиническое

- Я предпочитаю местное применение системному в случае вагинальной инфекции, мой первый выбор — антисептики и органические кислоты.
- Я забочусь о восстановлении вагинального и кишечного нормоценоза после курса антибиотикотерапии.
- Я не назначаю антибиотик при вирусных инфекциях для профилактики бактериального осложнения.
- Я не лечу антибиотиками хронические ВЗОМТ вне обострения. Тазовую боль я не приравниваю к обострению ВЗОМТ.

Работа с пациентами

- Я объясняю пациенту, почему необходимо неукоснительно пройти предписанный курс лечения.
- Я запрещаю пациентам принимать антибиотик без назначения врача и объясняю почему.

Я полностью осознаю, что неполные курсы антибиотиков (как по длительности, так и по дозировке) приближают крах эры антибактериальной терапии и толкают человечество в доантибиотиковую эпоху, когда смертность от родильной горячки достигала 20-25%.

Я обещаю распространять этот Кодекс среди своих коллег.

[Антимикробная терапия должна быть не симптоматической, а этиопатогенетической, и к ней существуют строгие показания.]

Справка о резистентности

Резистентными считают такие бактерии (вирусы, грибы, простейшие), которые не удаётся обезвредить обычными, переносимыми концентрациями препарата, на практике создаваемыми в макроорганизме. Резистентность бывает природной и приобретённой.

Некоторые виды микробов в силу своих **природных качеств** устойчивы к определённым группам антибиотиков: или у них отсутствует соответствующая мишень для действия препарата (например, микоплазмы не имеют клеточной стенки и не чувствительны к антибиотикам, действующим на этом уровне), или бактерия непроницаема для конкретного препарата (например, наружная мембрана у грамотрицательных микроорганизмов имеет «маленькие» поры и менее проницаема для крупномолекулярных соединений, чем у грамположительных бактерий).

Интересно, что к лекарственным средствам способны **адаптироваться** не только бактерии, но и остальные микроорганизмы — от эукариотических форм (простейшие, грибы) до вирусов разного типа. Что касается антибиотиков, то устойчивость к этой группе препаратов определяют и поддерживают гены резистентности (г-гены), которые активируются соответствующими условиями среды.

Как правило, взаимодействие антибиотика и микроорганизма происходит по следующему сценарию: антимикробный агент связывается с бактерией и проходит сквозь её оболочку, затем перемещается к внутриклеточным мишеням. И любой из этих этапов может быть прерван за счёт приобретённой лекарственной устойчивости, механизм развития которой включает модификацию и «недоступность» мишени, а также инактивацию препарата бактериальными ферментами.

Между мухой и кукурузой

Иногда приспособление бактерий происходит за счёт хромосомных мутаций с последующей селекцией (т.е. отбором) мутантов. Существует два пути распространения резистентных микроорганизмов в популяции: первый — при непосредственном размножении удачные комбинации наследственных признаков передаются дочерним клеткам. А второй реализуется за счёт горизонтального переноса трансмиссивных плазмид (R-плазмид) и транспозонов, несущих г-гены.

Транспозоны — это участки ДНК, способные к перемещению (транспозиции) и репликации в пределах генома, их ещё называют «прыгающие гены». Чаще всего транспозоны относятся к некодирующей части генома — той, которая не несёт информацию об аминокислотном составе белков, однако иногда они кодируют ферменты, а также отвечают за такие белки, как транспозаза, BORC1 и BORC2. В геноме человека транспозоны составляют до 45% ДНК, у плодовой мухи — не более 20%, а у растений (например, у кукурузы) — до 85%^{12,13}.

Плазмиды называют особые внехромосомные структуры, кольцевые фрагменты ДНК, находящиеся в цитоплазме бактерий. Закодированная в них генетическая информация обеспечивает патогенные микроорганизмы рядом дополнительных свойств, отсутствующих в хромосомной ДНК. И эти плазмиды бактерии способны горизонтально передавать друг другу, обеспечивая выживание популяции. Соединяясь друг с другом с помощью цитоплазматических мостиков (этот процесс называли конъюгация), микроорганизмы по сформированному каналу передают друг другу внехромосомный генетический материал, а с ним — все фенотипические свойства, в том числе устойчивость к антибиотикам.

терапия, направленная на восстановление вагинального биотопа. Организм и сам способен самостоятельно поддерживать влагалищный биоценоз, однако для этого нужно соблюдение определённых условий: правильная топография мышц тазового дна, отсутствие запоров, диета с употреблением йогуртов, биокефилов, квашеной капусты, хорошая трофика слизистых оболочек. При нарушенном биоценозе — в частности, после применения антисептиков — для восстановления нормальной микроэкологии влагалища важно нормализовать физиологическую кислотность вагинальной среды, заселить влагалище лактобактериями, перорально принимать про- и эубиотики — это известные на сегодня действенные пути лекарственной коррекции влагалищного биоценоза¹⁴.

9. Для профилактики бактериального осложнения при вирусных инфекциях я не назначаю антибиотик.

При неосложнённой вирусной инфекции антибиотики не применяют. В опросе Всероссийского центра изучения общественного мнения, проведённом в 2007 и 2011 годах, участвовали 1500 человек, и на вопрос: «Убивают ли антибиотики вирусы?» 46% опрошенных дали положительный ответ. Таким образом, почти половина общества считает, что вирусные заболевания следует лечить антибиотиками. Однако опрошенные не были врачами, и если их заблуждение можно оправдать незнанием, то врачу при безграмотном назначении оправдаться будет нечем¹⁵.

10. Я не лечу антибиотиками хронические ВЗОМТ вне обострения. И я не приравниваю тазовую боль к обострению ВЗОМТ.

Согласно рекомендациям по лечению ВЗОМТ, антибактериальная терапия показана только в случае признаков острого или обострения хронического воспалительного процесса. В начале лечения хронической стадии воспалительного процесса антибиотики не назначают.

Назначение антибактериальных препаратов при хронической тазовой боли, к сожалению, не редкость в практике. Однако, как продемонстрировало наглядное исследование, проведённое в Курске и ранее уже освещённое в журнале SP, лишь у 44% пациенток дежурно выставляемый диагноз «хронический

сальпингоофорит» оказывается правомочным (и то зачастую неполным). Болью в области таза могут сопровождаться различные патологические состояния — не только гинекологического профиля, но и многие другие: от рака до мочекаменной болезни, от геморроя до психических расстройств¹⁶.

11. Я объясняю пациенту, почему он должен неукоснительно пройти предписанный курс лечения.

Если инфекционный очаг недостаточно санирован, то может произойти хронизация или генерализация инфекции. Продолжительность терапии определяют с учётом типа инфекции, эффективности лечения, характера противомикробного действия препарата (бактериостатическое, бактерицидное). Несоблюдение предписанного курса может не только провалить всю терапевтическую тактику, но и оказаться опасным для других людей — не стоит забывать про неизбежное формирование новых антибиотикорезистентных штаммов.

12. Я запрещаю пациентам использовать антибиотик без назначения врача и объясняю почему.

Пациент, как правило, недостаточно осведомлён о принципах диагностики и лечения заболеваний. Без назначения врача самостоятельное применение антибиотиков обычно не только неэффективно, но и опасно: может, антибиотик и вовсе не нужен, а если и нужен, то его тип и дозировку правильно может выбрать только грамотный специалист. Следует напоминать пациентам о том, что неверный выбор препарата может оказывать прямое повреждающее (токсическое, органотропное) действие на органы, вызывать аллергические реакции, нарушать микробиом. Однако основная опасность имеет более отдалённые последствия — это развитие антибиотикорезистентности, когда препараты против бактерий становятся неэффективными.

Налетай, не скупись!

Что касается свободной продажи антибактериальных средств, то в большинстве стран Европы дела обстоят не лучше, чем у нас. Неофициальный опрос,



© Malgonzale Drevniak / Shutterstock.com

[Согласно данным исследований, при лечении бактериального вагиноза тактика «выжженной земли» неопустима. Необходима двухкомпонентная терапия.]

проведённый в 21 стране Восточной Европы, показал, что в 14 из них приобретение антибиотиков без рецепта — обычная практика. Лишь в каждой третьей стране действуют национальные стратегические планы по борьбе с устойчивостью к антибиотикам, созданы базы данных по учёту резистентных штаммов¹⁷.



Раньше, конечно, трава была зеленее и солнце ярче. Вот только мало кто согласился бы с радостью вернуться в доиндустриальную эпоху, когда свирепствовали эпидемии. Что будет с человечеством, если мы окажемся безоружны против стремительно развивающихся супербактерий и суперинфекций, вернёмся в «доантибиотиковую эру»¹⁸? Уже не только специализированная, но и массовая пресса пишет о случаях летальных исходов из-за чрезмерно стойких микробных культур. О гибели пациентов сообщают страны Европы (Великобритания, Германия, Польша), США, Индия, Китай. А в прошлом году этот список пополнила и Россия — в ноябре 2013 года конфе-

ренция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» началась с клинического разбора материнской смерти от сепсиса, вызванного супербактерией: сверхустойчивый представитель рода *Acinetobacter* оказался причиной сепсиса и гибели женщины в Ростове-на-Дону — первый в России официально подтверждённый случай материнской смерти от супербактерий.

Уже в ближайшие годы даже незначительные оперативные вмешательства могут оказаться опасными из-за самых банальных инфекций, а пневмония вновь, как ещё век назад, станет смертельной. Неизвестно, можем ли мы это предотвратить, но хвороста подкладывать в этот костёр точно не стоит. И поэтому каждый врач независимо от специализации должен непременно следовать разработанному кодексу. Действовать нужно прямо сейчас. Может быть, тогда нам удастся приостановить или даже — кто знает? — обратить вспять глобальную угрозу. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Для библиографических ссылок

- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Симоновская Х.Ю. Оптимизация контрацепции после кесарева сечения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 37—44.
- Зароченцева Н.В. Шейка матки у беременных: картина в норме и при заболеваниях // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 46—52.

**via
scien
tia
rum**

благотворная пауза сложной репродукции

Оптимизация контрацепции после кесарева сечения



Авторы: Виктор Евсеевич Рагзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ирина Михайловна Ордянец, докт. мед. наук, проф. той же кафедры (Москва); Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

Послеродовая контрацепция — одна из плохо решаемых проблем репродуктивной медицины в России. С появлением в семье ребёнка у женщины кардинально меняется образ жизни, появляется множество непривычных обязанностей, но при этом на фоне аменореи (вовсе не обозначающей ановуляцию) **нет контрацептивной настороженности**. Именно поэтому в России из каждых 10³ аборт один делают женщине в первый год после родов. И худшая из возможных ситуаций — аборт после кесарева сечения.

Вот почему в числе рекомендаций женщине после оперативного родоразрешения перед выпиской из родильного стационара должна значиться одна из важнейших — касающаяся рациональной контрацепции. В обязательном порядке и без исключений.

Кесаревых сечений в современном мире выполняют **много**, и этот показатель только растёт. В России с 1997 по 2006 год доля абдоминального родоразрешения ежегодно увеличивалась на 1%¹, и усреднённый по регионам показатель к настоящему времени достиг уже более 20%². Таким образом, в России за весь 2013 год было проведено около 380 тыс. абдоминальных родоразрешений — **каждый пятый россиянин** появился на свет оперативным путём. Однако и это далеко не предел — в некоторых странах Европы **порядка 40%** родов завершают кесаревым сечением.

Безусловно, причины этой печальной тенденции разнообразны: всё больше операций выполняют по относительным показаниям, а также по желанию женщины, в плановом порядке; сказывается растущая популярность и востребованность ВРТ, повышающих вероятность многоплодных и осложнённых беременностей и т.д. Но как бы то ни было, это те самые «предлагаемые обстоятельства», в которых приходится существовать российской службе родовспоможения. И не только существовать, но и находить новые возможности для эффективного решения возникающих проблем.

Интергенетика благополучия

Длительность оптимального интергенетического интервала — предмет многочисленных обсуждений и научных исследований. Бесспорно, если повторная беременность наступает раньше, чем через 2 года, даже после естественного родоразрешения, то протекает она со значительно повышенным риском невынашивания, кровотечений, послеродовых воспалительных заболеваний и материнской смерти³. Для следующей за кесаревым сечением беременности желательный интервал покоя составляет, по разным данным, от 3 до 5 лет. Современные рекомендации ВОЗ постулируют длительность оптимального интергенетического интервала 24 мес. Наступление новой гестации в первый год после оперативного родоразрешения категорически недопустимо.

Недавнее американское исследование⁴ позволило с точки зрения доказательной медицины обосновать идеальный интергенетический интервал длительностью **60 мес** (5 лет). Именно после такого периода минимален риск будущих осложнений. В анализ были включены 13 331 беременная. При интервале менее 6 мес вероятность разрыва матки возрастает в 2,7 раза (ОР 2,66; 95% ДИ 1,21–5,82), увеличивается общий риск смерти — в 1,95 раза (ОР 1,95; 95% ДИ 1,04–3,65), а опасность развития тяжёлых кровотечений, когда может понадобиться переливание крови, увеличивается в 3,1 раза (ОР 3,14; 95% ДИ 1,42–6,95).

Не менее рискован короткий интергенетический интервал и **для ребёнка**. Результаты масштабного (662 730 детей) исследования 2011 года⁵, проведённого в Калифорнии (США), позволяют утверждать, что при интергенетическом интервале менее 12 мес дети в гораздо большей степени **погвержены аутизму** (ОР 3,39; 95% ДИ 3,00–3,82).

Другое исследование (183 921 ребёнок)⁶ доказало положительную корреляцию сокращённого интергенетического интервала с развитием **шизофрении**; получены также чёткие доказательства связи с повышенной частотой такого сложно курируемого порока развития, как **гастрошизис**⁷.

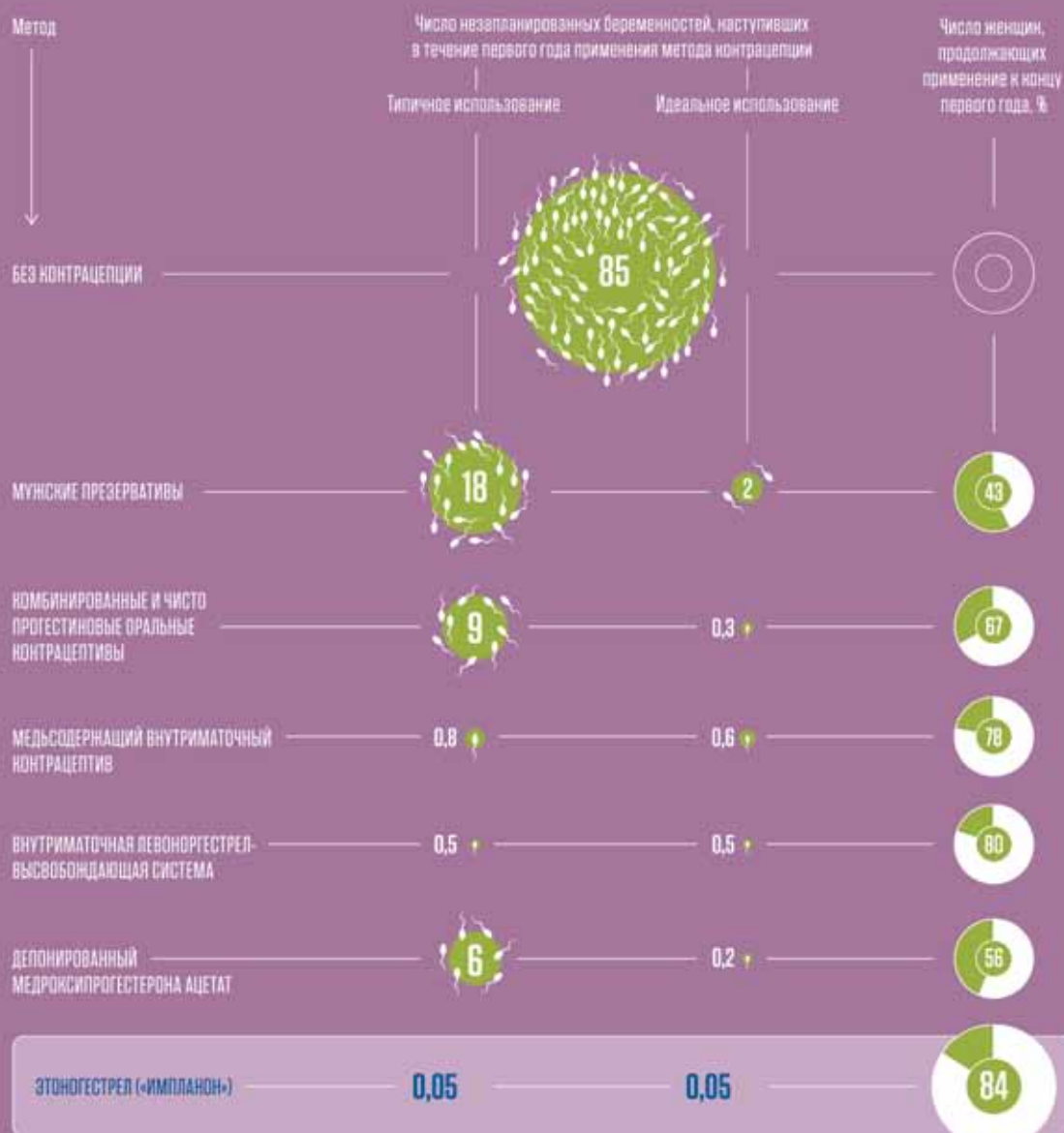
С точки зрения наличия рубца на матке требования к интергенетическому интервалу ещё более строги — он должен составлять не менее **3–4 лет**⁸. Соблюдение такой паузы позволяет стабилизировать сам рубец на матке, сократить риск разрыва матки в ходе следующей гестации, а также существенно уменьшить вероятность *placenta accreta*.

Эти научные данные сегодня, к сожалению, в практическом здравоохранении России учитывают явно недостаточно. Независимое анкетирование позволило выяснить, что каждая третья женщина после кесарева сечения была оставлена без внимания по этому вопросу. Только двое из трёх российских врачей обсуждают с женщиной необходимость соблюдения оптимального интергенетического интервала после оперативных родов, причём лишь половина из них (57%) рекомендуют выдержать паузу до 3 лет.

[Только двое из трёх российских врачей обсуждают с женщиной интергенетический интервал после оперативных родов, причём только половина из них (57%) рекомендуют выдержать паузу до 3 лет.]



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВЫБРАННОМУ МЕТОДУ КОНТРАЦЕПЦИИ⁹



Человеку свойственно идти путём наименьшего сопротивления. Удовлетворённость и приверженность методам пролонгированной обратимой контрацепции максимальна в первую очередь потому, что это **удобно**.

Имплантаты: шаг в Россию

С 2011 года в России доступны два препарата среди контрацептивных имплантатов — «Импланон НКСТ» и «Импланон» (биоэквивалентны). Суть их действия проста — после установки под кожу (внутренняя сторона плеча недоминирующей руки) имплантат с заданной скоростью высвобождает высокоселективный прогестаген этоноргестрел, представляющий по сути биологически активный метаболит дезогестрела (хорошо известного отечественным специалистам в качестве действующего вещества многих оральных контрацептивов).

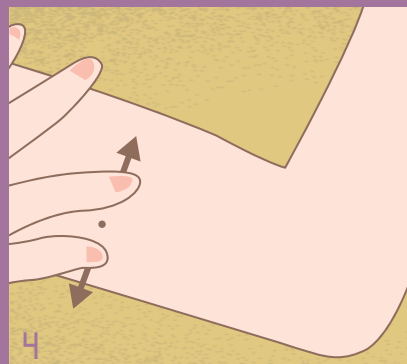
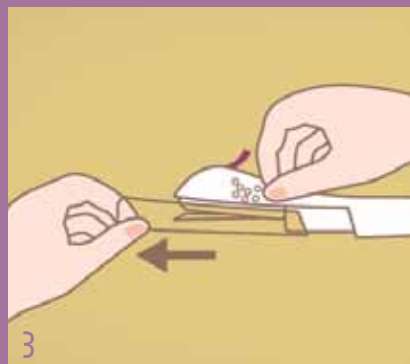
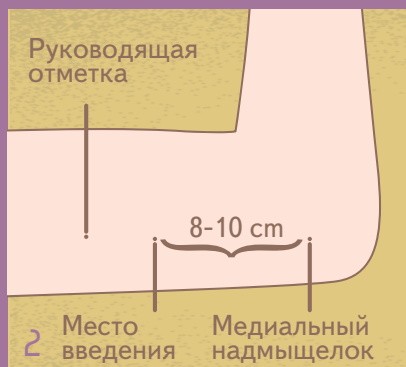
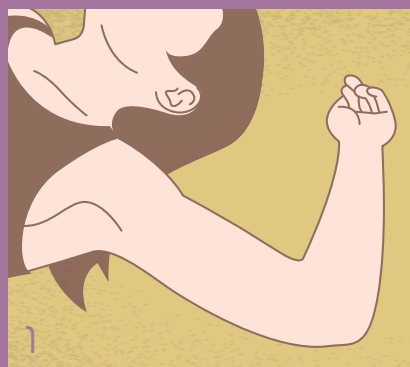
Постоянная концентрация в крови этоноргестрела блокирует овуляцию и дополнительно повышает вязкость цервикальной слизи, делая её непроницаемой для сперматозоидов. Именно этим объясняется эффективность методики, составляющая более 99,9% (индекс Перля 0,05⁹). Особенно ценно то, что для имплантационной контрацепции не приходится делать скидок на погрешности применения контрацептива пациенткой, как при использовании таблеток, пластырей, вагинальных колец, инъекций и других методик. Если имплантат установлен акушером-гинекологом, женщине на протяжении срока действия «Импланона НКСТ» больше ничего предпринимать не

нужно; контрацепция будет идеальной. Имплантат обеспечивает контрацептивную защиту сроком на 3 года. Одно из преимуществ имплантационной контрацепции, важное для определённых прослоек населения, — неабортный механизм действия.

Согласно Российским критериям приемлемости контрацепции¹⁰, имплантационная контрацепция может быть использована без ограничений практически во всех группах женщин, в том числе в период лактации и после кесарева сечения.

Многочисленные исследования подтвердили отсутствие клинически значимых влияний этоноргестрела в имплантационной контрацепции на метаболические параметры (масса тела, артериальное давление, показатели липидного и углеводного обмена, минеральная плотность костной ткани, гемостаз). Несмотря на то что препарат содержит только прогестиновый компонент, все данные о возможных влияниях на мать и новорождённого были оценены в высшей степени скрупулёзно. Выводы исследований таковы: «Импланон» не влияет на количество и состав грудного молока, а также на рост и развитие ребёнка, в связи с чем может применяться в послеродовом периоде на фоне кормления грудью.

[Согласно Российским критериям приемлемости контрацепции, имплантационная контрацепция применима без ограничений почти во всех группах женщин.]



1. Оптимальное положение пациентки: лёжа на спине, недоминантная рука супинирована, согнута в локте, предплечье поднято к голове. Такое положение не только максимально удобно для внедрения имплантата, но и позволяет контролировать наиболее важное условие — введение препарата непосредственно под кожу (слишком глубокая имплантация может осложниться парестезией).

2. Место введения — на внутренней стороне плеча, на 8–10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости — отмечают стерильным маркером. Вторую отметку ставят на несколько сантиметров проксимальнее по отношению к первой: во время установки она будет служить направляющей. Имплантат следует вводить непосредственно под кожу, чтобы не травмировать крупные сосуды и нервы, расположенные глубже в борозде между двуглавой и трёхглавой мышцами.

3. Из блистера извлекают стерильный одноразовый аппликатор. Держа его в области текстурированной поверхности, удаляют прозрачный защитный колпачок с иглы (посмотрев на её наконечник, можно увидеть белый имплантат внутри). Если колпачок легко не удаляется, данный аппликатор использовать не следует. Нельзя дотрагиваться до пурпурного слайдера до тех пор, пока игла

К примеру, публикация 2013 года сообщает о проспективном исследовании возможностей использования имплантата с этоноргестрелом у 40 лактирующих женщин в течение 6 мес. Результаты работы показали, что изучаемый препарат не влияет на развитие новорождённых¹¹.

«Импланон НКСТ» у кормящих женщин можно установить по истечении 6-й недели после родов (согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции, адаптированным для РФ в 2012 году) или 4-й недели (согласно инструкции производителя). Контрацептивные имплантаты без эстрогенового компонента можно считать методом выбора, в том числе для курящих женщин старше 35 лет, когда приём КОК не рекомендован.

После удаления имплантата фертильность восстанавливается быстро (в течение первого месяца после отмены). Это наилучший результат по параметру «обратимость» среди методик пролонгированной контрацепции; разумеется, если речь идёт о желании женщины реализовать свой репродуктивный потенциал.

О вероятности побочных явлений при использовании «Импланона НКСТ» можно судить по результатам мета-анализа, объединившего итоги 11 международных клинических исследований в период с 1998 по 2007 год¹². Из 942 пациенток у 56 (около 6%) было зарегистрировано 77 случаев нежелательных явлений, и только 10 из них были признаны «вероятно или достоверно связанными с применением препарата».

Весьма интересны исследовательские данные о применении «Импланона НКСТ» непосредственно после родов

в контексте риска тромботических осложнений. Именно этот период репродуктивной жизни женщины наиболее уязвим в отношении тромбоза, а идеальное время для начала контрацепции — ранний пуэрперий. Однако не всё столь предсказуемо: в рандомизированном контролируемом исследовании 2012 года удалось доказать, что при введении сразу после родов «Импланон» никак не влияет на параметры материнского гемостаза по сравнению с контрольной группой в течение шести критических недель послеродового периода, после чего вероятность тромбоза резко снижается и достигает среднепопуляционной¹³.

Такого рода исследования рисуют перспективы своевременного предупреждения беременности, поскольку аборт в России до сих пор остаются одним из способов так называемой «контрацепции». О постабортных осложнениях, в том числе тромботических, говорить не приходится.

После установки имплантата только 20% пользователей не чувствуют изменений менструального цикла; примерно половина женщин отмечают возникновение редких, частых или длительных кровотечений (в силу особенностей влияния прогестагенов на структуру и функции эндометрия, а также на состояние сосудистой сети). Осложнения непосредственно при введении имплантата наблюдали у 1% пациенток, при извлечении имплантата — у 1,7%, что наглядно демонстрирует безопасность процедуры, необходимой всего лишь раз в 3 года.

«Импланон» и «Импланон НКСТ» зарегистрированы и применяются в 97 странах, причём наиболее популярны они в США, Франции, Великобритании, Австралии.

полностью не введена подкожно, поскольку это приведёт к втягиванию иглы и преждевременному высвобождению имплантата из аппликатора.

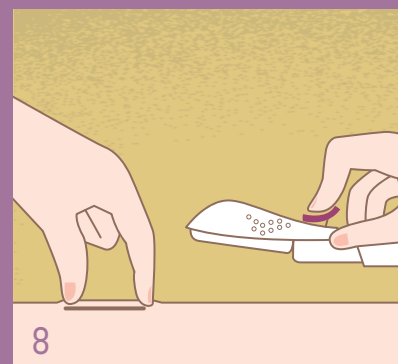
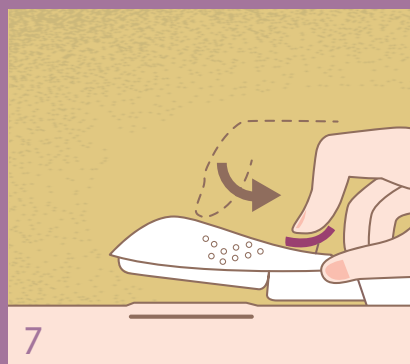
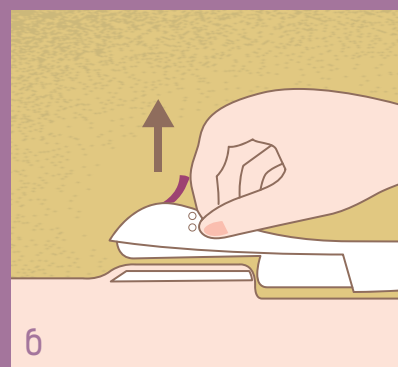
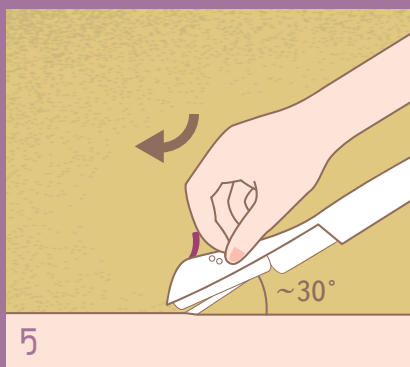
4. Большим и указательным пальцами свободной руки растягивают кожу над местом введения.

5. Наконечником иглы, расположенной приблизительно под углом в 30°, прокалывают кожу.

6. Аппликатор опускают в горизонтальное положение. Поднимая кожу наконечником иглы, плавно вводят иглу на всю её длину, при этом не следует оказывать давление с чрезмерной силой. Движение иглы удобнее наблюдать со стороны, идя, а не сверху.

7. Удерживая аппликатор в том же положении (это можно делать свободной рукой), слайдер разблокируют, слегка надавив на него вниз, и перемещают назад до тех пор, пока он не остановится, — после этого аппликатор можно снять. Если аппликатор не удерживать в неизменном положении во время процедуры или слайдер не полностью перемещён назад, имплантат не будет введён правильно.

8. После введения необходимо пропальпировать имплантат (стержень длиной 4 см) под кожей плеча. После окончания процедуры врач заполняет карточку пользователя и передаёт её женщине, а также делает запись на стикерах, прикрепляя их к медицинской карте пациентки.



Аборт как абсолютное зло

Аборт, особенно хирургический, в целом крайне негативно скажется на репродуктивных возможностях женщины. Однако аборт после кесарева сечения по степени своей вредности — ещё большее зло. Нагрузка на эндометрий и миометрий в период формирования рубца, неизбежная при беременности, усугубляется травматизацией нервно-мышечного аппарата при аборте. Результат — ослабление шансов на состоятельность маточного рубца, что отразится на исходе последующей желанной беременности и родах, о чём ведущие акушеры страны говорят уже более 15 лет (например, Краснопольский В.И., 1997, и др.): риск несостоятельности рубца на матке увеличивается в 1,3 раза, преждевременной отслойки плаценты — в 2,3 раза; риск угрозы прерывания беременности и перинатальных потерь также существенно растёт (Стрижаков А.Н., Пасынков М.А., 1989; Логута Л.С., Левашова И.И., Гурьева В.М., 1997).

В связи с этим задачу акушера-гинеколога в случае перенесённого кесарева сечения следует формулировать особенно категорично: не просто снизить риск для жизни женщины и будущего ребёнка, обеспечить **убедительный интергенетический интервал**, но и сберечь репродуктивный потенциал пациентки, устранив любую вероятность наступления нежеланной беременности и аборта.

Остановить овуляцию

Чтобы не оказаться в неприятной ситуации, когда «оба хуже» (с одной стороны — вынашивание беременности высочайшего риска для матери и ребёнка, с другой — аборт, во многих случаях нарушающий формирование полноценного рубца и также затрудняющий последующую фертильность), необходимо не допускать у женщины после кесарева сечения овуляторных циклов. После завершения периода лактационной аменореи (а чаще — и до его окончания, поскольку «подвиг» эксклюзивного грудного вскармливания, без допаивания, доступен далеко не всем) женщине нужна

[Сегодня следует постулировать, что систематическое и многократное использование абортов в качестве «аварийного выхода» из ситуации нежелательной беременности — преступный нонсенс.]

контрацепция, отвечающая всем особым требованиям после оперативного родоразрешения. Требования эти просты и строги.

- Надёжность — необходим высокий индекс Перля.
- Безопасность для новорождённого при грудном вскармливании — отсутствие эстрогенов.

- Обратимость — необходимая для 3–5-летнего интергенетического интервала длительность действия.
- Высокая комплаентность, т.е. неукоснительность соблюдения пациенткой правил применения метода. Очевидно, что чем проще эти правила, тем легче их соблюдать. Желательно, чтобы индекс Перля при идеальном и типичном применении различался незначительно.

Таким образом, в послеродовом периоде после абдоминального родоразрешения один из оптимальных вариантов — контрацепция без эстрогенов, т.е. чисто прогестиновая. Это три варианта: таблетированные формы, внутриматочные системы и **имплантационные методики**.

Последние в России применяют незаслуженно редко, несмотря на надёжную и пролонгированную профилактику несвоевременной беременности, а также невзирая на то, что многие женщины при неангажированном консультировании определяют для себя в качестве оптимального именно этот метод.

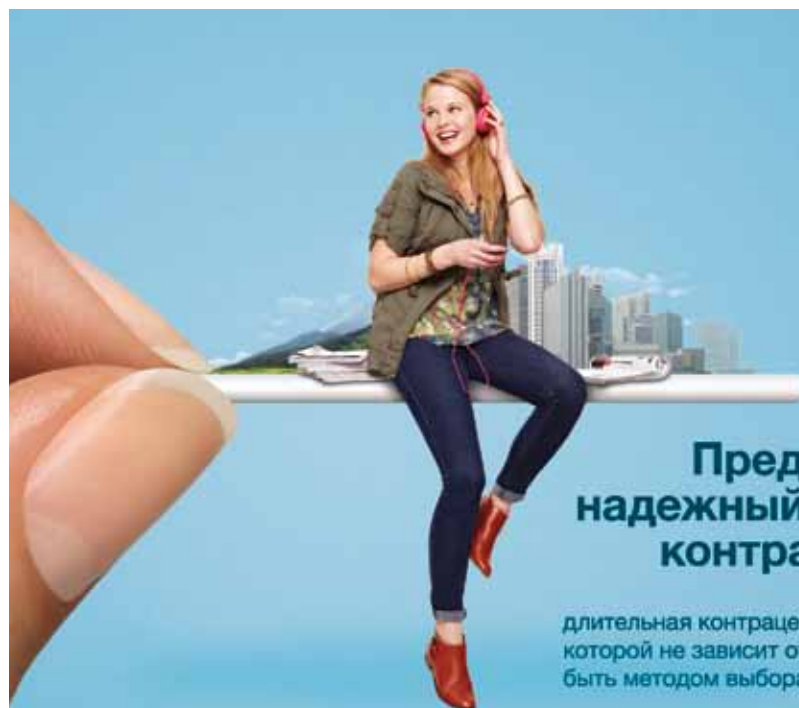
Что они выбирают?

Безусловно, использование любой контрацепции требует изменения жизненных привычек пациентки, и лучше, чтобы это влияние было минимальным — только тогда мы можем быть уверенными в том, что женщина будет пользоваться контрацепцией достаточно долго, сохраняя своё репродуктивное здоровье для последующего материнства и достигая нужной длительности интергенетического интервала.

Чтобы оценить степень приверженности различным методам контрацепции, в 2011 году было проведено наблюдательное когортное исследование с говорящим названием SCHOICE¹⁴ — «Выбор». В нём приняли участие женщины от 14 до 45 лет, получившие профессиональные консультации по выбору методов контрацепции на длительный срок. Результаты оказались предсказуемыми: большинство женщин отдали предпочтение пролонгированным обратимым методам (внутриматочным средствам и имплантируемой контрацепции) — 68% участниц, тогда как 32% пациенток выбрали прочие методы контрацепции. Однако это было лишь первым этапом работы.

Через 12 мес авторы повторно оценивали удовлетворённость участниц применяемым противозачаточным методом и готовность продолжить его использование. Всего по результатам двух этапов в работе были учтены данные о 4167 пациентках. Из них 86% женщин, выбравших один из методов пролонгированной обратимой контрацепции, остались довольны и продолжили применение, в то время как средства ежедневной и ситуативной контрацепции решили дальше использовать только 55% участниц. Таким образом, через 12 мес удовлетворённость методами обратимой контрацепции длительного действия была на треть больше, чем у КОК⁹.

Надо полагать, что столь заметная разница — следствие особенностей человеческой природы: легче «покрасить и забыть» на 3–5–7 лет, чем ежедневно принимать таблетку либо помнить о необходимости купить в аптеке запас для барьерной контрацепции.



Предложите женщине надежный и простой метод контрацепции на 3 года

длительная контрацепция на 3 года, эффективность которой не зависит от правильности применения может быть методом выбора, если женщина:



Не планирует беременность в течение следующих 3 лет.



Допускает нарушения при использовании контрацепции и хочет выбрать эффективный метод, который не зависит от правильности применения*



Относится к группе повышенного риска нежелательной беременности.

Имплантон НКСТ® удаляют не позже, чем через три года со дня введения. Через 3 года ИМПЛАНТОН НКСТ® необходимо удалить. Новый имплантат можно ввести сразу же после извлечения старого.

Введение и удаление препарата Имплантон НКСТ® должно выполняться в асептических условиях и только квалифицированным врачом-гинекологом, который хорошо знаком с методикой введения.

Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ИМПЛАНТОН НКСТ®

Имплантат, этоноргестрел 68 мг.

Противопоказания: беременность (в том числе предполагаемая); тромбоз (arterиальный и венозный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемическое или геморрагическое цереброваскулярное нарушение), наличие венозного или артериального тромбоза в течение последних 4 недель; острые или хронические заболевания печени, в том числе в анамнезе; тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени); в том числе желтуха, хронический гепатит; нарушения, в том числе в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия; детский возраст; кровотечения из влагалища тяжелой степени; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Имплантон НКСТ®.

Особые указания: В случае тромбоза имплантат следует удалить. Следует также рассмотреть возможность удаления имплантата в случае длительной невынашиваемости беременности или выкидыша. Хотя препарат Имплантон НКСТ® является контрацептивным гормональным средством, содержащим только прогестаген, рекомендуется оценить факторы риска, которые, как известно, увеличивают риск венозной или артериальной тромбоэмболии. Женщины с тромбоэмболическими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива. Контрацептивное действие препарата Имплантон НКСТ® связано с концентрацией этоноргестрела в плазме крови, которая в среднем пропорциональна количеству этоноргестрела в плазме крови и, следовательно, в течение времени после введения препарата. Клинический опыт у женщин с избыточной массой тела на протяжении длительного периода применения показал, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение трех лет применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу необходимо оценить возможность более раннего введения имплантата у женщин с избыточной массой тела.

Предупреждение анамнестической безопасности традиционных прогестаген-содержащих контрацептивных средств не столь эффективно, как при применении комбинированных ОК, что связано с частым возникновением операций во время применения этих методов. Данное утверждение не относится к применению прогестагенных контрацептивов с длительным сроком и имплантата с длительным сроком. Однако на то, что препарат Имплантон НКСТ® повышает вероятность, в случае нарушения у женщины беременности или выкидыша при дифференциальной диагностике следует учитывать анамнестическую безопасность.

Безопасность и эффективность препарата Имплантон НКСТ® были оценены для женщин репродуктивного возраста. Считается, что эффективность и безопасность у подростков и подростков-подростков будет аналогичной. Тем не менее, данные исследования у женщин в возрасте менее 18 лет не проводились. Применение данного препарата не показано до наступления менопаузы (последней менструации). Женщины должны быть информированы о том, что препарат Имплантон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем. Побочные действия. Возможны осложнения с применением препарата: наиболее частые нежелательные эффекты: вагинальные инфекции (вульвовагинит), головная боль, зуд, болезненность в молочных железах, боль в груди, нервные расстройства, увеличение массы тела.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имплантон НКСТ®



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловский, д. 7, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 916 21 00. Факс: +7 (495) 916 70 94
www.msdrussia.com

WOM-1063923-0006; 04.2013
На правах рекламы
Формат регистрационного удостоверения /ПТ-000317



Имплантон НКСТ®
Имплантат, 68 мг этоноргестрела

Реклама

LARC в новом тысячелетии

Обратимая контрацепция длительного действия в англоязычной научной литературе известна под аббревиатурой LARC — **Long-Acting Reversible Contraception**). К ней относят инъекционные методики, внутриматочные средства и подкожные имплантаты.

Первыми потенциал этой группы контрацептивов по достоинству оценили в британском Национальном институте здравоохранения и клинического мастерства (National Institute for Health and Clinical Excellence). Ещё в октябре 2005 года были опубликованы рекомендации, объединив-

шие опыт консультирования женщин и обучения медицинских работников по оказанию услуг в области LARC¹⁰. С 2008 года Департамент здравоохранения Великобритании активно участвует в популяризации этих методик, особенно среди молодёжи. С 2009 года консультация по обратимой контрацепции длительного действия вошла в национальные стандарты оказания первичной медицинской помощи [<http://www.pcc-cic.org.uk>].

Тогда же Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG) было принято решение считать методики LARC наиболее предпочтительными для планирования деторождения в США независимо от паритета. Уже в 2010 году такая позиция была сфор-

мулирована в критериях приемлемости контрацепции при адаптации документа ВОЗ (что нашло отражение и в Российских национальных критериях приемлемости контрацепции 2012 года). Эксперты CDC считают, что расширение доступа к обратимой контрацепции длительного действия следует считать **приоритетным направлением** в борьбе против нежеланных беременностей и аборт в стране, особенно среди подростков. Ещё в 2003 году ВОЗ объявила, что «...имплантаты представляют собой безопасные и наиболее эффективные формы контрацептивов среди всех существующих форм контрацепции».

Таким образом, методы LARC могут и должны шире использоваться в России. И если о внутриматочных системах российские врачи относительно хорошо проинформированы, то контрацептивные имплантаты, появившиеся в нашей стране относительно недавно, пока не получили должного распространения, однако в мире их успешно применяют уже второй десяток лет — с 1998 года.



Следует постулировать, что систематическое и многократное использование абортов в качестве «аварийного выхода» из ситуации нежеланной беременности — преступный нонсенс. Это недосмотр не только женщины, находящейся во власти так называемого «абортного менталитета» (а он воспитывался поколениями!), — это также и недосмотр врача.

Точно таким же недосмотром следует считать аборт после родов во время периода лактации. А вот аборт после кесарева сечения простым недосмотром назвать нельзя — по степени негативного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию его можно сравнить практически с терактом. Именно поэтому одним из важнейших компонентов консультирования женщин после кесарева сечения должно стать обсуждение вопросов эффективной и, что крайне важно, **удобной** контрацепции. И имплантационные методики здесь — одно из действительно удачных решений. **SP**



© Wavebreak Media / фотобанк Лорис

[Имплантационные методики в России применяют незаслуженно редко, несмотря на надёжную и пролонгированную профилактику несвоевременной беременности.]

Библиографию см. на с. 116—119.

Темы следующего номера:

Супербактерии: добро пожаловать в реальность! • Прогестерон и плод мужского пола: контраверсии • Микробиом: кладёшь новостей • Анатомия молочных желёз: новые данные • Свиной грипп: не повторить трагедию 2009 года • Российское исследование LACTABEST • Преждевременное излитие околоплодных вод: протокол • Запущенный рак молочной железы: клинический случай

С 2014 года в каждом номере журнала StatusPraesens публикуем клинический случай или разбор случая материнской смертности и клинический протокол.

Подписка на следующий номер журнала уже открыта!

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

Наши контакты:

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

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

Извещение	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2014 г.
Квитанция Кассир	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2014 г.



беременность: трудности шейки матки

Шейка матки у беременных: картина в норме и при заболеваниях



Автор: Нина Викторовна Зароченцева,
докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник
Московского областного НИИ акушерства
и гинекологии (Москва)

Копирайтинг: Римма Аветисян, Ирина Ипастова,
канд. мед. наук (Светлана Маклецова)

Современная женщина, отдавая предпочтение осознанному материнству в возрасте 30–35 лет, автоматически попадает в группу риска гестационных осложнений. Учитывая ранний сексуальный дебют, очень популярное пристрастие к никотину и отягощённый гинекологический анамнез, связанный с предшествующими абортми, высокой распространённостью папилломавирусной инфекции, **женщина XXI века практически лишена возможности пройти путь к беременности и родам без трудностей.** Тем серьёзнее оказывается стоящая перед акушером-гинекологом задача: вовремя обнаружить надвигающуюся угрозу осложнений, взяв на вооружение целый **арсенал диагностических методик**, среди которых не на последнем месте — кольпоскопия и ультразвук.

При этом именно беременность как мощный предиктор не только физиологических изменений порождает особые сложности для врача-практика. Что считать нормой применительно к шейке матки, а что — патологической картиной? Когда уже нельзя обойтись без деструктивных методов лечения? Вопросы один сложнее другого, тогда как отвечать на них во время беременности приходится с особой ответственностью.

Осветить эту непростую тему редакция SP попросила ведущего научного сотрудника Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, докт. мед. наук Нину Викторовну Зароченцеву, автора масштабного исследования с участием 700 беременных. Большая выборка — значимые результаты.

Авторы книги «La colposcopie»* Жак Маршетта (Jacques Marchetta) и Филипп Декам (Philippe Descamps) писали: «...Изучать шейку матки — значит открывать для себя увлекательную повесть, поскольку шейка матки может рассказать обо всей репродуктивной и половой жизни женщины, и её действительно можно читать как открытую книгу». Это и в самом деле так: на протяжении всей жизни женщины шейка матки чётко «подстраивает» свои морфофункциональные характеристики под возникающие нужды.

Один из ответственных периодов, конечно же, беременность, когда шейка матки меняется до такой степени, что её физиологические изменения чрезвычайно легко спутать с действительно патологическими. Правильно трактовать и чётко оценивать «аномалии» — сложность, с которой акушер-гинеколог сталкивается повседневно, поскольку данные статистики неумолимы — как минимум треть российских беременных имеют те или иные цервикальные нарушения: например, по данным МОНИИАГ, CIN можно найти у 34% обследованных в этом учреждении женщин при гестации¹.

Что нормально для беременности?

Нарастающий на протяжении гестации прессинг гормонального фона неминуемо и разнообразно сказывается на шейке матки. Все возникшие до беременности морфологические изменения становятся более выраженными и грубыми. Собственно, «грубее» во время кольпоскопии начинает выглядеть сама шейка матки даже в отсутствие каких-либо патологических процессов.

В целом цервикальные изменения при физиологической беременности (рис. 1) можно суммировать такими терминами: «пролиферация», «гипертрофия», «размягчение», «отёк». Многослойный плоский эпителий (МПЭ) утолщается; более выраженным становится в том числе и его базальный слой. Типична гиперплазия резервных клеток, а также про-

лиферация клеток парабазального слоя. Меняется также и цилиндрический эпителий: его клетки увеличиваются в размерах. Процесс размягчения имеет в основе деструкцию коллагеновых волокон и стромальный отёк тканей. Развиваются новые сосуды, расширяются имеющиеся — обильная васкуляризация необходима шейке матки для обеспечения растущих энергетических потребностей.

И всё это, конечно же, хорошо видно при кольпоскопии — настолько хорошо, что некоторым специалистам трудно не согласиться с таким эпителием в отношении внешнего вида шейки беременной матки, как «неприглядный». Граница зоны трансформации не просто заметна — она зачастую сильно смещена в сторону экзоцервикса — возникает *ectopia gravidarum* (рис. 2). Её находят у 22% беременных во II триместре и у 24% — в III. Сместённый цилиндрический эпителий сам по себе гипертрофирован вместе с расположенными в нём железами, поэтому в период гестации часто можно обнаружить отёчные гипертрофированные («высокие») сосочки с обильной васкуляризацией (см. рис. 1)², увеличенное число выводных протоков и повышенную продукцию слизи эктопированным цилиндрическим эпителием. При такой картине становится понятной «подозрительность» неопытного специалиста, который, увидев в окуляре кольпоскопа всё вышеперечисленное, задаётся вопросом о наличии раковых изменений. Тем более что по мере увеличения срока гестации эти изменения прогрессируют, ещё более затрудняя кольпоскопическую оценку.

[«...Изучать шейку матки — значит открывать для себя увлекательную повесть, поскольку шейка матки может рассказать обо всей репродуктивной и половой жизни женщины...»]

Кстати, высокие, обильно васкуляризированные сосочки при *ectopia gravidarum* нередко трактуют как **начальные формы экзофитных кондилом**. Уточнить диагноз помогает проба с 3% раствором уксусной кислоты, после которой в норме отёк и расширенные сосуды почти полностью исчезают (кондиломы реагируют активнее и становятся белыми).

А вот при пробе Шиллера йоднегативные участки могут проявиться по всей поверхности шейки матки в связи с неравномерным накоплением гликогена в гипертрофированном эпителии. Реакция на раствор Люголя очень выраженная, с равномерной тёмной окраской. Её тоже следует считать вариантом нормы.

Децидуоз: отзвуки большого проекта

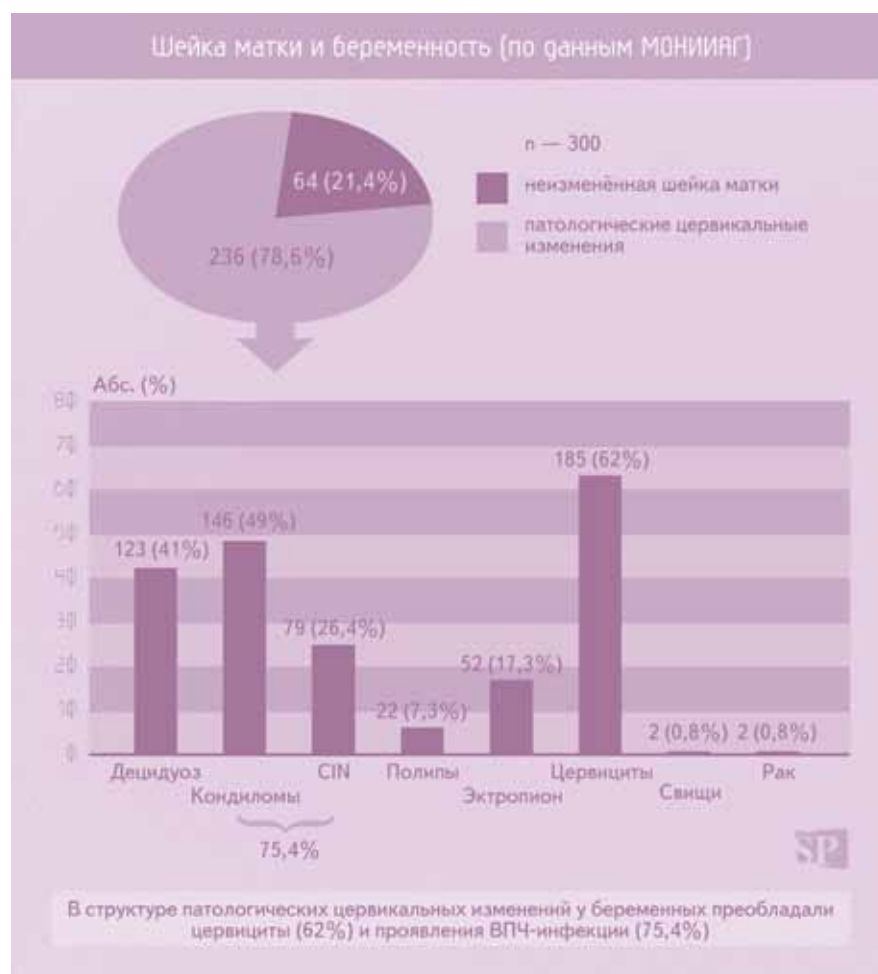
Особое место занимает **децидуоз шейки матки** — вариант нормы, впервые описанный немецким специалистом Г. Бауэром в 1855 году. Дело в том, что под влиянием **прогестерона** эндометрий тела матки, в первую очередь **фибробласты его стромы**, преобразуется в децидуальную оболочку. Децидуальные клетки, насыщенные гликогеном и другими энергетически богатыми веществами (важны для питания эмбриона на первое время), необходимы прежде всего для имплантации, поскольку секретируют пролактин и участвуют в процессе иммуномодуляции, а в родах образуют «зону отслоения».

До шейки матки как анатомической структуры тоже докатываются «отголоски» децидуальной реакции: фибробласты цервикальной **стромы** могут реагировать на прогестерон совершенно сходным образом³. Но так как шейка матки напрямую не задействована в грандиозном «проекте» имплантации зиготы и питания эмбриона, децидуальная ткань в ней

бессмысленна с точки зрения физиологии, но создаёт большие сложности для неопытного кольпоскописта.

Распространённость децидуоза у женщин со здоровой шейкой матки возрастает по мере прогрессирования беременности: 8% в I триместре, 12% — во II и 17% — в III. При заболеваниях частота децидуоза гораздо выше, особенно

* Книга была переведена на русский язык и издана под общей редакцией проф. В.Н. Прилепской под названием «Кольпоскопия. Метод и диагностика».



[Нарастающий на протяжении гестации прессинг гормонального фона неминуемо сказывается на шейке матки: выглядит она «пугающе».]

на фоне эктопии (46%) и после лечения предраковых состояний инвазивными методами (38%).

Следует различать две формы децидуоза шейки матки: опухолевидную и полиповидную (такое подразделение описано впервые автором статьи). До обработки растворами при малом увеличении очаги **опухолевидного децидуоза** (рис. 3) представлены узелковыми образованиями с аморфной поверхностью, имеющими форму шаровидных папул и папиллом розового или жёлтого цвета со множеством разветвлённых сосудов⁴. Изредка такие образования напоминают экзофитную опухоль. При **полиповидном децидуозе** очаги выглядят как вытянутые овальные и удлинённые опухоли

аморфной структуры, исходящие из цервикального канала. Нередко они бывают больших размеров, с обильной васкуляризацией мелкими анастомозирующими сосудами. Эти образования тоже можно принять за раковую опухоль или экзофитные кондиломы.

Большую помощь в дифференциальной диагностике оказывает **цитологический мазок** — в нём как раз обнаруживают децидуальные клетки. Биопсию проводят только в сомнительных случаях. Кстати, лечения децидуоза, как правило, не требует и исчезает самостоятельно в течение нескольких недель после родов, однако вплоть до завершения гестации необходим цитологический и кольпоскопический контроль.

Урожай проблем

И тем не менее, хотя шейка матки и приобретает при беременности вполне «законные», хотя и слегка пугающие кольпоскопические признаки, растущая частота истинных патологических изменений создаёт всё больше и больше проблем для женщин и врачей. Шейка беременной матки собирает в наши дни большой «урожай» самых разнообразных патологических процессов, — по данным автора настоящей статьи, **78,6% беременных¹** (пациенток МОНИИАГ) имели те или иные цервикальные заболевания. И для этого есть несколько причин — причём как объективных, так и тех, которые можно отнести на счёт **добросовестных заблуждений** врачебного сообщества.

В числе последних, к сожалению, распространённое суждение о том, что лечить заболевания шейки матки нужно всё-таки только после родов. К примеру, даже при диагностированной CIN женщине рекомендуют забеременеть, родить и только потом прибегать к деструктивным методам лечения. Однако гораздо более частая ситуация — **не-проведение** в прегравидарный период цервикального скрининга как такового. Результат более чем закономерен: сегодня всё чаще во время беременности обнаруживают инвазивный рак шейки матки. При этом очевидно, что злокачественный процесс за период гестации развиться не способен — это все те случаи, когда предрак или рак не выявлен на этапе прегравидарной подготовки. Неудивительно, что, по данным проф. А.Ф. Урманцевой (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), в структуре онкологической заболеваемости беременных первое место занимает именно рак шейки матки — 45%.

Не менее важную проблему порождают неопластические изменения как таковые на популяционном уровне. Поскольку цервикальный предрак и рак сам по себе всё чаще находят у молодых женщин (специалисты констатируют рост заболеваемости женщин до 30-летнего возраста⁵), естественным следствием выступает **рост популярности** инвазивных методов лечения. Таких пациенток становится всё больше, а дальнейшая беременность у них протекает в условиях **ампутированной шейки**

и последствий конизации. Безусловно, здесь на первый план выходит проблема невынашивания, которую нередко усугубляют сопутствующие сдвиги вагинального биоценоза либо полномасштабные инфекционные процессы.

В целом же в структуре заболеваний шейки матки, обнаруженных у беременных автором настоящей статьи, преобладали цервициты (62%), остроконечные кондиломы (49%), также выявляли CIN (27%), эктопии (19%) и полиповидные образования цервикального канала (7%). В процессе работы над исследованием автор наблюдал четыре случая инвазивного цервикального рака у беременных.

Гестация: заболевания шейки матки в объективе

Истинные полипы выявляют у 61% беременных с полиповидными образованиями цервикального канала, остальные 39% приходится на **децидуальные псевдополипы** (см. выше). Отличительная черта истинных полипов — наличие ножки, которая может быть как длинной и тонкой, так и короткой и широкой; для истинных полипов характерны частые деструктивные изменения, многообразие форм и размеров, а также рост по мере увеличения срока гестации.

Поскольку полиповидные образования обладают онкогенным потенциалом, они, по мнению автора, должны быть удалены непосредственно в течение беременности независимо от её срока при помощи хирургического метода — радиоволновой эксцизии полипа в режиме «разрез и коагуляция». Чётких показаний к полипэктомии несколько.

- Величина истинного полипа более 1 см (децидуальный псевдополип следует удалять при размере, превышающем 2 см, и наличии в нём деструктивных изменений).
- Прогрессирующий рост.
- Кровоточивость, нарушение целостности.

- Деструктивные и некротические изменения.
- Цитологический мазок III–IV типа.

При УЗИ истинные полипы цервикального канала имеют вид экзопозитивных образований с чёткой сосудистой ножкой и единичными сосудистыми локусами во внутренней структуре. Индекс резистентности кровотока истинных полипов составляет 0,66–0,71, индекс васкуляризации колеблется в пределах 0,46–1,24, индекс кровотока — 16,75–28,24.

Ультразвуковыми критериями децидуальных псевдополипов служит наличие экзопозитивных округлых образований без сосудистой ножки, с большим количеством сосудистых локусов во внутренней структуре. Гемоциркуляторные изменения при этом более выражены, чем у истинных полипов, о чём свидетельствуют индекс резистентности 0,5–0,55, индекс васкуляризации 1,33–2,01, индекс кровотока 30,3–44,51.

Кондиломы шейки матки во время беременности (рис. 4), как и полипы, увеличиваются в размерах, достигая не просто крупных, иногда — гигантских размеров. А вот на прогрессирование лейкоплакии гестация чаще всего не влияет: у 64% женщин очаги не изменяются в размерах, а на фоне противовоспалительного лечения даже уменьшаются. Поскольку у 44% беременных лейкоплакия шейки матки представлена тонкими формами, проба Шиллера довольно часто оказывается неспецифическим методом; более информативна проба с 3% уксусной кислотой.

Мнение автора относительно CIN у беременных (рис. 5), кардинально разнится с общепринятой, но при этом ошибочной точкой зрения о том, что гестация способствует прогрессированию неопластического процесса. С несправедливостью такого суждения соглашается и проф. Л.И. Короленкова, ведущий специалист РОНЦ им. Н.Н. Блохина по онкологическим заболеваниям у беременных: «...Мнение, что физиологическая иммуносупрессия при гестации приводит к бурному прогрессированию CIN, вплоть до развития инвазивного рака, **не подтверждают** большинство современных тематических исследований. Однако многие практикующие

Родовые травмы промежности: истинные причины

Принято считать, что разрывы промежности и шейки матки в родах обусловлены механическими факторами (крупный плод, быстрые роды). Однако существует ещё одна малоизвестная причина: риск травмы тазового дна в родах повышает **нарушенный биоценоз влагалища**^{6,7}. При этом эпизиотомия малоэффективна: рана рвётся и дальше и впоследствии плохо заживает. Кроме того, в условиях дисбиоза влагалища риск послеродового эндометрита возрастает десятикратно⁸.

Одна из возможных причин высокой вероятности повреждения мягких тканей родовых путей при нарушен-

ном вагинальном биоценозе кроется в снижении их эластичности под воздействием **ваголизinov**. Эти цитотоксические вещества, продуцируемые *Gardnerella vaginalis* (основной обитатель влагалища при бактериальном вагинозе), **разрушают эпителиальные клетки** и, безусловно, влияют на подлежащие слои тканей⁹.

Достичь вагинального нормоценоза перед родами (а также перед плановыми операциями, например при подготовке к кесареву сечению) крайне важно; с этой целью кроме антисептиков, усугубляющих дисбиоз при монотерапии, целесообразно применять средства, полностью вос-

становливающие микрофлору, например штамм бактерий *Lactobacillus casei rhamnosus*, препятствующих росту условно-патогенной микрофлоры¹⁰: лактобациллы способствуют быстрому закислению влагалищной среды до естественных значений (до 4,5 и менее)¹¹, в которой условные патогены расти и развиваться не способны — для их существования «идеальный» pH должен быть не ниже 5,0. *L. casei rhamnosus* входят в состав препарата «Лактожиналь», который в соответствии с инструкцией может быть использован при подготовке к родам и плановым гинекологическим операциям.

врачи оказываются во власти подобных предубеждений и настраивают пациентов на прерывание беременности для скорейшего выявления степени поражения и лечения...»¹².

По данным автора настоящей статьи, CIN под влиянием терапии во время беременности регрессирует у 49% женщин, ещё у 50% патологический процесс останавливается и лишь в единичных случаях развивается до инвазивного рака. Важно, что ведение женщин с CIN независимо от степени тяжести включало назначение иммуноактивных препаратов (вагинальных свечей интерферона-α-2b) на фоне выжидательной тактики с дальнейшим лечением шейки матки после родоразрешения.

По мнению автора, для раннего выявления заболеваний шейки матки, требующих динамического наблюдения и активного ведения, в программы обследования беременных при постановке их на учёт в женскую консультацию всё-таки необходимо включать:

- цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса;
- расширенную кольпоскопию;
- УЗИ (цервикометрию) с доплерометрией;
- обследование методом ПЦР для выявления урогенитальных инфекций.

Cervix uteri: открыта бактериям

У женщин раннего и среднего репродуктивного возраста гестация **довольно часто протекает на фоне папилломавирусной инфекции**. Так, при доброкачественных цервикальных заболеваниях и предраковых состояниях ВПЧ выявляют у 67% беременных, при неизменной шейке матки — у 34%¹. А между тем один из значимых патогенетических аспектов папилломавирусной инфекции — **иммунная гиподифункция**¹³ — обуславливает дополнительное негативное

влияние на шейку матки. На этот раз — со стороны вирусов и бактерий.

Персистенция ВПЧ в организме и ослабление иммунитета действительно связаны между собой, чему в авторской работе нашлось убедительное подтверждение. У беременных с доброкачественными заболеваниями или предраковым состоянием шейки матки содержание секреторного IgA было сниженным. Располагаясь на поверхности слизистых оболочек, а также в секрете мочеполовых путей, эти антитела обеспечивают иммунную защиту эпителия: они препятствуют прикреплению бактерий к поверхности эпителиальных клеток. Поэтому в условиях уменьшенной концентрации секреторного IgA фрагменты **бактериальных клеток проникают во внутреннюю среду организма**. Об этом свидетельствует также возрастающее по мере продолжительности гестации содержание в крови «антител тревоги» IgM, первыми реагирующими на «бактериальную атаку» и посылающих сигналы бедствия иммунной системе.

Таким образом, возникающая при персистенции ВПЧ в организме ослабленная иммунореактивность представляет собой благоприятную почву для развития урогенитальных инфекций: не случайно большинство предраковых заболеваний шейки матки у беременных протекает на фоне цервицитов (67%). Автор настоящей статьи настойчиво советует практикующим специалистам проводить бактериологическое обследование при взятии беременной на учёт, и эта рекомендация имеет под собой весьма веские основания.

Дело в том, что бактериальная обсеменённость способствует ВПЧ-ассоциированной трансформации цервикального эпителия — всё чаще об этом говорят с трибун научных конференций; сам же факт установили в 2011 году по результатам метаанализа, выявившим, что бактериальный вагиноз в 1,5 раза повышает риск возникновения CIN и цервикального рака^{14,15}. Основанная на этом практически ценная рекомендация отражена в Европейских стандартах диагностики и лечения ИППП, согласно которым независимо от того, есть клинические проявления при этом состоянии или их нет, лечение бактериального вагиноза

[CIN под влиянием терапии во время беременности регрессирует у 49% женщин, ещё у 50% патологический процесс останавливается и лишь в единичных случаях развивается до инвазивного рака.]

Знать врага в лицо

По статистике, дисплазию тяжёлой степени или рак шейки матки у беременных обнаруживают достаточно редко — не более чем у одной женщины из 1000. Автор настоящей статьи рекомендует проводить УЗИ в рамках первичного обследования при постановке беременной на учёт и объясняет, как на сонографической картине заподозрить **инвазивный рак шейки матки** (на примере четырёх наблюдаемых случаев).

Рак шейки матки на УЗИ с цветным картированием (доплерометрией) выглядит как очаг гипозоногенной структуры неправильной формы с неровными контурами; объём шейки матки при этом составляет 27,2–34,0 см³, что более чем вдвое (на 62%) выше аналогичного показателя у здоровых женщин (16,3–21,5 см³). Индекс васкуляризации также в 3 раза выше нормы — 8,89–9,63 против 3,07–3,59 (p<0,001), тогда как индекс кровотока — на 40% и составляет 37,37–38,85 (p<0,05).

Наиболее значимыми ультразвуковыми критериями, на которые следует ориентироваться, чтобы дифференцировать заболевание, служат:

- увеличение объёма шейки матки на 50% и более;
- пониженная эхогенность очага, его неправильная форма и неровные контуры;
- хаотично расположенные цветовые локусы в центре и по периферии опухоли;
- признаки локальной гипернеоваскуляризации: увеличение индекса васкуляризации в 2,5 раза и более, индекса резистентности — на 40% и более.

при **отягощённом анамнезе** проводить нужно. Таким образом, очевидно, что восстанавливать биоценоз влагалища на фоне доброкачественных болезней или предраковых состояний шейки матки — задача обязательная. Более того — восстанавливать его нужно вне зависимости от цервикальных поражений.

Выбор действующего вещества для противомикробной и при этом разрешённой при беременности терапии достаточно скромный, особенно если принимать во внимание не-

обходимость отдавать предпочтение **местному лечению**. При этом не нужно забывать, что после монотерапии противомикробными препаратами вероятность рецидива заболевания велика — почти у 50% пролеченных таким образом женщин повторный эпизод болезни возникает уже в первый год¹⁶, в связи с чем лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных в качестве обязательного второго этапа должно включать **восстановление биоценоза влагалища**. На сегодняшний день высокую эффективность в отношении

Наша любимая книга



В феврале 2014 года издательство журнала SP выпустило одну из самых любопытных книг в российской цервикологии — учебное пособие «Шейка матки, влагалище, вульва» под ред. проф. С.И. Роговской и Е.В. Липовой.

Цитируем главу 13 этого учебного пособия.

«...На фоне беременности возможна гипердиагностика степени дисплазии по результатам кольпоскопического исследования. Причины того в целом объективны, хотя это несколько не снижает врачебной ответственности.

- Постепенное увеличение гравидарной эктопии позволяет обнаружить участки неоплазии, ранее скрытые внутри цервикального канала, и это может имитировать прогрессию эпителиальных поражений.
- Беременность стимулирует плоскоклеточную метаплазию, которую сопровождает выраженная реакция эпителия на уксусную кислоту, а активная пролиферация как неоплазированного, так и метапластического эпителия усугубляет кольпоскопическую картину.
- Отёк и гипертрофия стромы значительно увеличивают размеры поражений, а снижение тонуса стенок влагалища и повышенная продукция эндоцервикальной слизи затрудняют визуализацию шейки матки.
- Повышенная васкуляризация придаёт шейке цианотичность и склонность к кровоточивости, а также имитирует патологическую сосудистую сеть.
- Децидуальные изменения могут затруднять трактовку и даже вызывать подозрение на инвазивный процесс за счёт плотной жёлто-белой окраски, грубых изменений рельефа поверхности и сосудов, внешне напоминающих атипичные».



Рис. 3. Опухолевидные децидуальные образования при беременности.



Рис. 4. Опухолевидные массы экзофитных кондилом при беременности.



Рис. 1. Беременность, II триместр. Шейка матки рыхлая, активная метаплазия, тонкий ацетобелый эпителий, пунктация.



Рис. 2. Ectopia gravidarum. Беременность, II триместр. Эктопия увеличена, наружный зев зияет, полнокровие, отёчность, густая слизь.

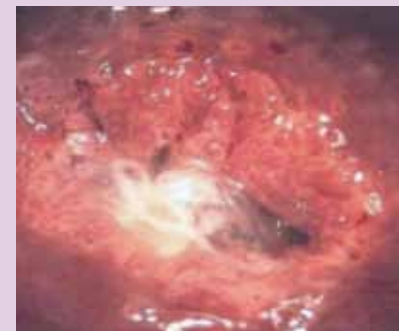


Рис. 5. Кольпотофотограмма (CIN I–II). Срок гестации 12 нед.

Приобрести книгу можно, обратившись в издательство: www.praesens.ru, +7 (499) 346 3902.

[На сегодняшний день высокую эффективность в отношении патогенных микроорганизмов показали пробиотики с лактобактериями, обеспечивающие стойкое восстановление нормальной микрофлоры.]

патогенных микроорганизмов показали пребиотики с **лактобактериями**, обеспечивающие стойкое восстановление нормальной микрофлоры.

Например, живые бактерии штамма *Lactobacillus casei rhamnosus* (входят в состав препарата «Лактожиналь») обладают высокими адгезивными характеристиками и способны продуцировать бактериоцины (лактоцин 160, вещество с высоким антибактериальным потенциалом). Эти микроорганизмы благодаря способности колонизировать влагалище уже на первые сутки после их интравагинального использования препятствуют росту условно-патогенной микрофлоры и создают благоприятные условия для увеличения пула собственных лактобацилл^{17,11}.

Особую устойчивость включённым в «Лактожиналь» лактобактериям придают их продукты жизнедеятельности, которые сохранены благодаря особенностям технологии изготовления препарата (отсутствие центрифугирования

лактобактерий). Это позволяет лактобациллам, оказавшимся в вагинальном «пространстве», почувствовать себя «как дома».

Применительно к цервикальным проблемам предпочтение *L. casei rhamnosus* обусловлено ещё и тем, что эти микроорганизмы, в отличие от многих других пробиотиков, проявляют ингибирующую активность в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в особенности *C. albicans* и *C. glabrata*¹¹. Это действительно важно, поскольку при заболеваниях шейки матки как минимум каждая третья беременная подвержена высокому риску кандидозной инфекции¹.

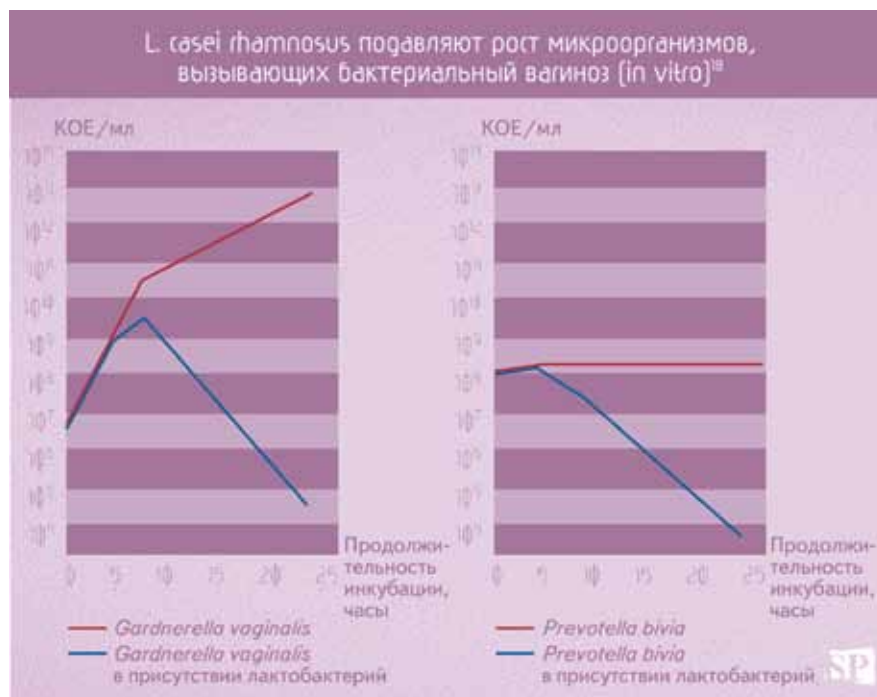
Ещё одна ценная особенность штамма *L. casei rhamnosus* состоит в том, что они резистентны к антибиотикам, которые рекомендованы CDC для лечения бактериального вагиноза, — клиндамицину и метронидазолу¹¹; а значит, эти лактобактерии могут быть использованы не только после антибиотикотерапии, но и одновременно с ней.

Где тонко, там и рвётся

После хирургических методов лечения цервикальных доброкачественных и предраковых заболеваний, в особенности CIN, беременные автоматически попадают в группу высокого риска по развитию гестационных осложнений — так, практически у каждой третьей перенёсшей операцию на шейке матки женщины возникает **истмико-цервикальная недостаточность** (у 36%)¹. Ввиду этого после инвазивных методов лечения главной проблемой ведения беременности оказывается недонашивание, а предупреждение неблагоприятного исхода для врача становится первостепенной задачей, которую довольно успешно удаётся решить при помощи хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности либо использования вагинальных пессариев.

В целом прогностическими критериями благоприятного течения беременности после операций на шейке матки служат:

- длина более 2,5 см;
- объём более 12 см³;
- благоприятное состояние архитектоники сосудистой сети: умеренная васкуляризация, равномерный симметричный кровоток, прямолинейный или слабоизвитой ход сосудов.



Как сказал великий классик Габриэль Гарсиа Маркес, «...то немного, что известно в медицине, известно лишь немногим медикам». И это сегодня в полной мере относится к проблемам шейки матки во время беременности. Улучшить оснащённость и поставить в амбулаторной сети акушерско-гинекологических ЛПУ хорошее кольпоскопическое и ультразвуковое оборудование — мало. Нужно чётко понимать, что возросшая диагностическая «зоркость» неминуемо повлечёт за собой вопросы по поводу того, как трактовать найденное.

Сегодня вопросов больше, чем ответов. Тем ценнее любые сведения, проливающие свет на пока ещё закрытые области наших ограниченных знаний. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Н О В О С Т И

Плацента: и здесь микрофлора

До настоящего времени было принято считать, что бактерии, найденные в плаценте, попадают туда только во время родового процесса, а в норме плацента стерильна. Однако уже в первую неделю жизни в каловых массах ребёнка могут быть выявлены микроорганизмы, не входящие в состав микрофлоры родовых путей. Откуда они? В 2012 году Кьерсти Аагаард (Kjersti Aagaard) из Медицинского колледжа Бэйлора (США, Техас) предположила, что истинным источником обнаруженной микрофлоры может быть плацента*.

Кьерсти Аагаард и её коллеги принимали участие в знаменитом проекте «Микробиом человека». Более 200 специалистов со всего мира изучали микробиомы — совокупности геномов бактерий, грибов и вирусов, локализованных на различных участках человеческого тела. Для подтверждения теории о происхождении плацентарной микрофлоры была выделена ДНК из 320 плацент; геном присутствовавших в образцах бактерий анализировали путём метагеномного анализа различных условно-патогенных бактерий, большую часть которых можно было отнести к одному из пяти филотипов: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria*.

Следующим шагом исследования стало сравнение микрофлоры плаценты и других участков тела: кожи, влагалища, ки-



© newphotoservice / Shutterstock.com

шечника, дыхательных путей и полости рта. Полной неожиданностью оказалось соответствие бактериального состава плаценты микробиому... **периодонта**^{9,10}. Учёные предположили, что микроорганизмы могут поступать в плаценту гематогенным путём, например при повреждениях дёсен во время чистки зубов. Дополнительно выяснилось, что на состав плацентарной микрофлоры влияет наличие инфекций мочевыводящих путей у беременной. Интересно, что при доношенной беременности и родах до 37-й недели гестации микробиом плаценты существенно отличался, — судя по всему, в ближайшие годы будет со всей определённо доказано, что **инфекции ротовой полости сопряжены с повышенным риском преждевременных родов**.

Полученные научные данные оказались настоящей сенсацией в профессиональном мире, и о грандиозности открытия в интервью уже высказался знаменитый перинатальный исследователь Роберто Ромеро (Roberto Romero; Детройт, Мичиган): «...Впервые в мире было проведено исследование, показавшее, что в плаценте, которую считали единственным стерильным оазисом в человеческом теле, живут колонии микроорганизмов»¹¹.

Тем не менее пока однозначного суждения о происхождении и функциях плацентарного микробиома нет. Не исключено, что у ряда женщин бактерии могут присутствовать в матке и до беременности и лишь случайно совпадают по составу с микрофлорой полости рта, а не кишечника, как, казалось бы, можно ожидать. Разумеется, нам далеко не всё известно о человеческом организме, и, пожалуй, следует согласиться со словами микробиолога Сета Борденштайна (Seth Bordenstein) из Университета Вандерbiltа (США, Теннесси): «Открытие плацентарного микробиома — это только начало развенчания мифа о стерильности организма»¹¹.

В настоящее время участники проекта «Микробиом человека» изучают изменение бактериального сообщества организма во время беременности, чтобы в перспективе было возможно управлять риском преждевременных родов. А пока что можно сделать вывод: контролировать состояние зубов имеет смысл ещё на этапе прегравидарной подготовки, поскольку основа для формирования плаценты закладывается на самых ранних сроках гестации.

* Очень сходные данные⁹⁻⁸ были получены на кафедре микробиологии и вирусологии №1 РостГМУ, чему будет посвящена публикация в ближайшем выпуске SP.

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Соловьёва А.В. Оленев А.С. Дискуссионные вопросы прегравидарной подготовки в России // StatusPraesens. — М.: Изг-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 [18]. — С. 55–63.

прегравидарная подготовка: от теории к практике

Дискуссионные вопросы прегравидарной подготовки в России



Авторы: Алина Викторовна Соловьёва, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН (Москва); Антон Сергеевич Оленев, канд. мед. наук, зам. главного врача, зав. филиалом 2 ГКБ №24 (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина, Ирина Ипастова, Татьяна Добрецова

Непростое перестроечное время 1990-х годов оставило в «наследство» поколение с мягко говоря невысокими показателями здоровья. А в условиях российской демографической ситуации проблема приобретает особую значимость. Каков портрет современной женщины, вступившей в репродуктивный период? Это различные соматические заболевания, ранняя половая жизнь, непостоянство в интимных отношениях, высокая инфицированность ИППП, «погоня» за дефицитом массы тела, вредные привычки. Поэтому рождение здорового ребёнка для многих россиянок — одна из таких задач, решение которых вызывает вполне определённые трудности.

А между тем большинство соматических заболеваний, особенно сосудистых, влечёт за собой разительные изменения на микроциркуляторном уровне, сдвигая гемодинамические показатели в неблагоприятную сторону, подрывает стрессоустойчивость организма к эндо- и экзогенным повреждающим факторам, истощает иммунитет. Вполне закономерно, что такой «багаж» в конечном счёте обеспечивает неизбежный *status quo*: высокий уровень заболеваемости, осложнённой беременностью и отклонений в развитии новорождённых¹.

По данным Росстата 2013 года, с теми или иными заболеваниями появились на свет **45,8% новорождённых**². И хотя этот показатель начиная с 2005 года отражает неплохую динамику, снижаясь в среднем на 1,5% в год, такая низкая скорость сокращения всё-таки вызывает тревогу. Однако намного тревожнее ситуация с пороками развития: в последние годы врождённые аномалии и хромосомные нарушения с завидным постоянством занимают вто-

рое место в структуре перинатальных потерь и инвалидизации.

Как всегда, когда речь идёт о социально значимых явлениях, истоки проблемы следует искать в **менталитете**. По существу, только женщины с высоким уровнем ответственности за здоровье будущего ребёнка обращаются к врачу по вопросам прегравидарной подготовки. При этом будущие матери, как правило, и к своему здоровью относятся столь же внимательно, а потому на этапе

[В России каждый третий ребёнок и 42% беременных страдают железодефицитной анемией разной степени тяжести. Распространённость предлатентного и латентного дефицита железа достигает 92%.]

планирования беременности не требуют каких-либо вмешательств, в том числе медикаментозной коррекции. Пациентки же, которым действительно нужна врачебная помощь, как правило, игнорируют не только профилактические осмотры, но и сам этап прегравидарной подготовки, а также настойчивые рекомендации врача. Поэтому «букет» различных болезней у таких женщин несколько не удивляет.

степени тяжести². Распространённость предлатентного и латентного дефицита железа существенно выше и доходит до 92%^{3,4}.

Динамика частоты железодефицитной анемии при беременности в последнее десятилетие не утешает — показатель увеличился в 6,3 раза². Настораживает и тот факт, что в большинстве этих случаев низкие цифры гемоглобина были диагностированы ещё в **прегравидарном**

зодефицитной анемии беременных могут играть употребление недостаточно богатых этим элементом продуктов питания и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта^{5–7}. Серьёзный вклад в развитие некоторых форм анемий принадлежит витаминам и микроэлементам (витамину В₁₂, фолиевой кислоте, марганцу, цинку и др.)⁸.

В целом же в XXI веке широкую распространённость получил новый термин **«алиментарные болезни»** (лат. *alimentares* — связанные с питанием) — болезни, обусловленные недостаточным/избыточным поступлением питательных веществ в организм. Более остальных подвержены таким состояниям как раз беременные, поскольку потребность в микронутриентах у них из-за усиления обменных процессов возрастает в 1,5–2 раза^{9,10}.

[В настоящее время нет рекомендаций ВОЗ в отношении использования различных предельных значений гемоглобина для анемии по триместрам.]

Эпидемия анемии

В числе экстрагенитальных заболеваний одну из самых серьёзных проблем акушерства по-прежнему представляет **железодефицитная анемия**. По данным Управления по охране материнства и детства МЗ РФ, в России каждый третий ребёнок и 42% беременных страдают этим заболеванием разной

периоде, но по разным причинам препараты железа пациентки не получали.

Столь высокая распространённость анемии может быть объяснена широким спектром причин недостатка железа. Поскольку железо доставляется исключительно с пищей, а всасывание происходит преимущественно в двенадцатиперстной и верхних отделах тонкой кишки, важную роль в развитии желе-

Точка отсчёта:
свои трудности

В условиях увеличивающегося объёма материнской крови и возрастающих потребностей плода в железе даже у женщин, не имевших дефицита железа ранее, содержание гемоглобина во время беременности заметно изменяется. Его концентрация уменьшается в течение I триместра, достигает самого нижнего значения во II триместре и начинает расти в III.

Одна из структур Всемирной организации здравоохранения, Информационная система по содержанию витаминов и минералов в продуктах питания (Vitamin and Mineral Nutrition Information System, VMNIS), в 2011 году опубликовала данные о концентрации гемоглобина для диагностики анемии¹¹. Документ, по сути, представляет собой компиляцию существующих рекомендаций ВОЗ в этой области и освещает **предельные значения гемоглобина и тяжесть анемии** (табл. 1). В настоящее время нет рекомендаций ВОЗ в отношении использования различных предельных значений гемоглобина для анемии по триместрам, однако признано, что в течение II триместра концентрации гемоглобина уменьшаются приблизительно на 5 г/л¹².

Даже в терминологии VMNIS подчёркивает, что определение «лёгкая сте-

Таблица 1. Уровень гемоглобина в норме и при железодефицитной анемии, г/л

Группа женщин	Норма	Степень анемии		
		Умеренная	Средней тяжести	Тяжёлая
Небеременные	120 и выше	110–119	80–109	Менее 80
Беременные	110 и выше	100–109	70–99	Менее 70

Таблица 2. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина в зависимости от проживания над уровнем моря

Высота над уровнем моря, м	Менее 1000	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500
Поправка к значению гемоглобина, г/л	0	-2	-5	-8	-13	-19	-27	-35	-45

Таблица 3. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина для курильщиков

Статус курения	Курение 0,5–1 пачка в день	Курение 1–2 пачки в день	Курение более 2 пачек в день
Поправка к значению гемоглобина, г/л	-0,3	-0,5	-0,7

пень тяжести» в отношении анемии не вполне уместно: анемия возникла на фоне **уже имеющегося** и прогрессирующего дефицита железа. А недостаточное содержание этого микроэлемента в организме беременной всегда приводит к каким-то последствиям даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, не говоря уже о клинически выраженной стадии болезни.

При установлении диагноза анемии необходимо учитывать дополнительные отягощающие факторы. Концентрации гемоглобина увеличивают проживание выше уровня моря и курение, поэтому распространённость анемии у людей, живущих в горах, и среди курильщиков будет недооценённой, если использовать стандартные предельные значения для анемии. Ввиду этого VMNIS представила рекомендованные поправки к концентрациям гемоглобина в зависимости от проживания над уровнем моря (табл. 2) и поправки для курильщиков (табл. 3).

В качестве терапии железодефицитной анемии современные практические руководства рекомендуют от 60 до 120 мг элементарного сульфата железа в день в течение как минимум 3 мес⁶. Учитывая, что такую дозировку достаточно трудно обеспечить алиментарными путями, большинство международных организаций здравоохранения рекомендуют в период гестации дополнительно принимать препараты железа¹¹.

Сила привычки

Не менее острая, чем анемия, проблема — **курение**. Как это ни печально, но распространённость табакокурения у женщин в нашей стране в последние 20 лет стремительно растёт. В 2009 году Росстат совместно с НИИ пульмонологии

и Минздравсоцразвития России в рамках глобального опроса о потреблении табака среди взрослого населения (GATS) провели исследование, в котором приняли участие мужчины и женщины в возрасте 15 лет и старше¹³. Для определения общероссийской репрезентативной выборки использовали методику многоступенчатого стратифицированного отбора. В общей сложности было проведено 11 406 интервью, и общая доля ответивших на вопросы составила 97,7%. Полученные данные показали, что 21,7%¹³ российских женщин регулярно потребляют табак. Больше россиянок курят табак только жительницы Польши (24,4%). Однако для наших со-

[В России курят почти 38% женщин 19–24 лет и 31% — 25–44 лет.]

отечественниц репродуктивного возраста 19–24 лет этот показатель был ещё выше — 38%, а 25–44 лет — 31%. Одну пачку сигарет в день выкуривают примерно 30% женщин в возрасте 19–24 и 40% — в возрасте 25–44 лет. Такую интенсивность курения нельзя сократить мгновенно — при беременности хранят «верность» вредной привычке около 50% курящих женщин.

Однако отказ от табакокурения в гравидарный период не решает проблему: организм курящей беременной или бросившей курить «накануне» зачатия вряд ли можно расценивать как здоровый¹⁴. Более того, такой группе пациенток необходима особая подготовка к гестации — назначение антиоксидантов и восполнение дефицита железа, поскольку воздействие вредных веществ табачного дыма сохраняется довольно долгое время.



© Kadda / Shutterstock.com



Горящая сигарета — своеобразная **химическая фабрика**, продуцирующая более 4 тыс. различных соединений, в том числе **более 40 канцерогенных веществ** и по меньшей мере 12 субстанций, способствующих развитию рака (коканцерогенов).

Угарный газ (CO) — побочный продукт любого процесса горения, и в табачном дыме он содержится в достаточно высоких концентрациях; его уровень высок в крови как у беременной, так и у плода¹⁵. Количество CO в дыме одной сигареты в 10–20 раз превышает содержание никотина. А между тем основной токсический эффект CO связан с высоким его сродством к гемоглобину, в 20 раз более сильным, **чем у кислорода**. В результате уменьшается доставка к тканям плода кислорода со всеми вытекающими последствиями¹⁶. Угарный газ, имитируя кислород, «блокирует» гемоглобин, тем самым усугубляя железодефицитную анемию.

Присутствие **металлов** в табачном дыме сигарет коррелирует с сортом табака и другими компонентами табачной продукции. В главном потоке (при вдыхании) всех типов сигарет обнаруживают **кадмий** (до 90,3 нг на сигарету), **свинец** (до 41,4 нг/мкг), **ртуть** (до 4,3 нг/мг), а также **никель** и хром¹⁷. Внутри клеток эти металлы запускают электроннообменные реакции, приводящие к окислительному стрессу¹⁸. Об этом также свидетельствует исследование С.С. Сильва и соавт. (2005), подтвердившее, что у курящих беременных снижается уровень β -каротина и токоферолов в крови¹⁹.

Сослагательное наклонение дискуссии

Таким образом, **две наиболее распространённые проблемы** прегравидарного периода — дефицит железа и последствия курения (даже в случае отказа от него) — **могли бы** иметь общий знаменатель в виде дополнительного введения с пищей необходимых микронутриентов, а именно: двухвалентного железа, суммы токоферолов (витамин Е), β -каротина, фолиевой кислоты (витамин В₆; это ещё и облигатная мера профилактики пороков развития

плода), витамина В₁₂, марганца и цинка. Этот перечень в принципе **можно было бы** продолжать, учитывая высокую распространённость самых разнообразных экстрагенитальных заболеваний современного поколения россиян репродуктивного возраста, в том числе болезни ЖКТ.

В целом всем больным и курящим женщинам **могло бы** быть полезным назначение витаминов и микроэлементов за 3–6 мес до зачатия. Однако сослагательное наклонение здесь не случайно — дискуссия о целесообразности введения в рацион женщин до и во время беременности витаминов не завершена до настоящего времени. И хотя в общем уместность витаминной поддержки как одной из составляющих прегравидарной подготовки и залога успешных исходов беременности имеет чёткое логическое обоснование, в мире пока **нет** единого мнения о рациональности употребления поливитаминов. Два лагеря — две правды.

Правда первая:

поливитамины не нужны

В 2006 году на Всемирном конгрессе FIGO (Куала-Лумпур, Малайзия) было сделано громкое заявление: «...мультивитаминно-минеральные комплексы имеют доказанную пользу только для их производителей и дистрибьюторов». Основания для этих слов были действительно вескими. Во-первых, предсказать лекарственное взаимодействие даже между тремя фармакологическими агентами чрезвычайно сложно, не говоря уже об одновременном влиянии четырёх, пяти и более компонентов, входящих в состав поливитаминовых комплексов. Во-вторых, докладчики опирались на ряд серьёзных научных публикаций, соответствующих строгим критериям доказательной медицины, свидетельствующих о том, что витаминная поддержка никоим образом не сказывается на исходах беременности. Важно, что речь идёт именно о поливитаминах, поскольку польза отдельных микронутриентов (в первую очередь фолиевой кислоты²⁰, витамина А²¹ и др.) была к тому моменту уже бесспорно доказана.

До настоящего времени публикации, бросающие тень сомнения на рациональность дополнительного применения микронутриентов беременными, появляются с завидным постоянством. Например, авторы одного из ретроспективных исследований 2014 года, в котором были проанализированы амбулаторные карты 35 914 беременных в **Дании**, делают вывод о том, что приём поливитаминов на ранних сроках беременности сопряжён с незначительным ростом вероятности гибели плода (ОР 1,12; ДИ 1,01–1,25)²². Из результатов другой работы, проведённой в **Канаде**, следует, что поливитаминовые препараты, содержащие железо, усугубляют течение токсикоза и отказ от этих средств в I триместре эффективно предотвращает утреннюю тошноту и рвоту ($p < 0,001$)²³. Наконец, под названием «Перестаньте впустую тратить деньги на витаминно-минеральные добавки» в конце 2013 года в одном из наиболее авторитетных медицинских журналов **США** была опубликована статья, авторы которой уверены, что эти средства не только не снижают заболеваемости, но и могут оказаться вредными, например при передозировке витаминов Е и А.

Правда вторая:

поливитамины нужны

Несмотря на горячее «распекание» поливитаминовых комплексов по поводу их неэффективности и/или вредности, результаты очень многих работ, напротив, свидетельствуют об обратном, — например, из 14 публикаций 2013–2014 годов, проиндексированных на PubMed по поиску «multivitamin supplementation pregnancy», 10 свидетельствуют о пользе поливитаминов при различных **экстрагенитальных заболеваниях** — от ожирения до ВИЧ-инфекции у матери. Однако и в отсутствие соматической отягощённости доказательная база пользы поливитаминов есть, и немалая.

Первой доказательной «ласточкой», сообщившей о пользе поливитаминов при беременности, стала работа группы **венгерских** специалистов (1992), изучавших влияние оригинального препарата «Элевит Пронаталь»* в период зачатия (в дозировке одна таблетка в сутки) на головокружение, тошноту и рвоту в I триместре²⁴. Это слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование охватило 1000 беременных, по 500 в основной и контрольной группах. Женщины приходили на приём с регулярностью 1 раз в месяц, на третьем визите у них подтверждали наступление беременности и следили за их состоянием до 12-й недели гестации. Оказалось, что получавших витаминно-минеральный комплекс **тошнота и рвота беспокоили в 2 раза реже**, чем тех, кто принимал плацебо (3 и 6,6% соответственно). Тем не менее запоры и диарея в основной группе возникали чаще, чем в контрольной (1,8 и 1,4% против 0,8 и 0,4%, соот-

Если два больше трёх

Железосодержащие препараты сильно разнятся по количеству и качеству содержащихся в них солей железа. Важно знать, что в организме поглощение железа клетками слизистой оболочки ЖКТ из солевых соединений происходит в двухвалентной форме, так как апоферритин в энтероцитах может связываться только с ионами Fe²⁺. Поэтому препараты на основе двухвалентного железа обладают большей биодоступностью и, следовательно, более предпочтительны, чем препараты трёхвалентного железа (по данным 2014 года)²⁵.

[К сожалению, в мире пока нет единого мнения о рациональности употребления поливитаминов беременными: два лагеря — две правды.]

* содержит витамины А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D₃, Е, биотин, пантотенат кальция, никотинамид, фолиевую кислоту (800 мкг); минералы — кальций, магний, фосфор, железо, медь, марганец, цинк.

ветственно), однако различия не были статистически значимыми.

Затем последовала ещё одна работа той же авторской группы, уже гораздо более масштабная (1998) — с участием 5500 женщин. Было показано, что приём витаминно-минерального комплекса с фолиевой кислотой в течение всей беременности почти двукратно **снижает частоту пороков сердечно-сосудистой, мочевыводящей и нервной систем** ($p < 0,0001$)²⁶. Впоследствии, в 2011 году, при анализе испытаний последних двух десятилетий выясни-

витаминов и микроэлементов **в I и II триместрах** позволило:

- вчетверо снизить частоту преждевременных родов до 33 нед;
 - в 7 раз уменьшить частоту рождения детей с экстремально низкой массой тела (менее 1500 г).
- Приём изучаемого препарата изолированно **во II триместре** также помог добиться хороших результатов:
- в 2 раза снизить риск досрочных родов до 33 нед;
 - 6-кратно уменьшить риск рождения детей с очень низкой массой тела.

сказываться на показателях службы родовспоможения.

Одна из последних публикаций 2014 года сообщает, что использование поливитаминов беременными в I триместре уменьшает риск преэклампсии. Учёные из Института здоровья Гриффит (Австралия), проводившие исследование и пришедшие к такому выводу, отмечают, что наиболее показательными были результаты у женщин с избыточной массой тела (95% ДИ 0,30–0,86) — риск этого серьёзного осложнения у них снизился на 55%, а у страдающих ожирением (95% ДИ 0,16–0,92) — на 62%³⁰.

[Использование поливитаминов беременными в I триместре уменьшает риск преэклампсии, причём у женщин с избыточной массой тела риск снижается на 55%, у страдающих ожирением — на 62%.]

лось, что в зависимости от дозировки фолиевой кислоты поливитамины могут уменьшать частоту пороков нервной трубки у плода ещё эффективнее — на 83–93%²⁷.

В конце прошлого века также были подведены итоги исследования **американских** коллег, изучавших полезность мультивитаминно-минерального комплекса* в I и II триместрах у женщин с уровнем дохода менее \$1005 ($n=1430$)²⁸. Результаты оценивали по перинатальным исходам — частоте преждевременных родов и рождению маловесных детей. Дополнительное получение женщиной

Доказательные данные продолжают поступать: например, в январе 2013 года был опубликован систематический обзор (анализ 115 публикаций достойного качества), в котором был сделан вывод о пользе поливитаминов, особенно по сравнению с обычным восполнением железа и фолатов. Тем не менее нельзя не упомянуть, что столь солидную работу опубликовали авторы из **Эфиопии**. И дело даже не в сомнениях в научной достоверности (PubMed индексирует лишь качественные работы), просто Эфиопия — одна из беднейших стран мира, где восполнение дефицита микронутриентов действительно может

Примиришь две правды

В первом приближении разрешить противоречия в вопросе «Нужны ли беременным витамины?» удалось известному нутрициологу Теду Грейнеру (Greiner T.) в 2011 году. Его систематический обзор базировался на простом житейском предположении — чем семья состоятельнее, тем разнообразнее и правильнее она питается. Цитируемый систематический обзор оценивал необходимость дополнительной витаминной поддержки у женщин с различным уровнем материального дохода. И оказалось, что **польза поливитаминов действительно есть**, но только для беременных из малообеспеченных стран и регионов³¹. К таковым, согласно классификации Всемирного банка (именно её в своей работе использовал Тед Грейнер), относят те, в которых годовой доход на душу населения составляет менее \$1005 (\$1006–3975 — ниже среднего, \$3976–12 275 — выше среднего, от \$12 276 — высокий). Любопытно, что в систематический обзор было даже включено исследование, проведённое в американском городе Камден, одном из беднейших городов США, — было доказано положительное влияние восполнения витаминов во время беременности на частоту перинатальной смертности, врождённых дефектов и низкого веса новорождённых.

* Беременные также принимали «Элевит Пронаталь»; сегодня это один из наиболее изученных комплексов для беременных.

Витамины не виноваты

В США в 2005 году была проведена научная работа, призванная выяснить, почему среди малообеспеченных женщин разных этнических групп зачастую невозможно выявить позитивные результаты применения витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой, и, несмотря на врачебные назначения, дети с пороками нервной трубки появляются на свет чаще, чем это происходит в популяциях с более высоким доходом, охваченных прегравидарной подготовкой.

Исследование объединило 867 малообеспеченных женщин разных рас, и на поверку оказалось, что у них вообще довольно низкая приверженность к применению таблетированных препаратов — от 72 до 79%. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов более низкую образованность представительниц этого класса, распространённость вредных привычек и частую смену половых партнёров²⁹.



© Kristina Folkes / Shutterstock.com

[При небольшом количестве российских долларовых миллиардеров, доход которых в сумме составляет около 26% ВВП страны, на территориях РФ в большинстве своём проживает население с заработной платой, соответствующей определению «ниже среднего» по классификации Всемирного банка.]

Логика выявленной закономерности проста, поскольку низкий финансовый достаток, как правило, сопровождается плохим питанием с употреблением преимущественно хлебобулочных изделий, тогда как доля овощей, рыбы, мяса, фруктов, кисломолочных продуктов и ягод — одним словом, содержащих витамины продуктов в рационе оказывается минимальной. Таким образом, приём поливитаминов людьми, имеющими низкий материальный доход, оказывается полезным.

Что касается России, среднемесячная заработная плата в 2013 году составила 21 069 руб., что в пересчёте на годовой показатель **выше среднего** по миру — \$7350 (по классификации Всемирного банка). Таким образом, в соответствии с результатами исследования Теда Грейнера о пользе поли-

витаминов исключительно в странах с низким доходом вывод как будто очевиден, если бы не одно «но». Для российского общества, к большому сожалению, характерно сильное расслоение по доходам, не свойственное ни одной европейской стране. Прежде всего это означает, что при небольшом количестве российских долларовых миллиардеров, доход которых в сумме составляет около 26% ВВП страны, на территориях РФ в большинстве своём проживает население с заработной платой, соответствующей определению «ниже среднего» по классификации Всемирного банка. И вероятность того, что дополнительное получение витаминов и минералов у них, и в особенности у беременных, окажется полезным, совсем не низкая.

Особенно если принять во внимание, что как минимум четверть женщин репродуктивного возраста курят, а девять из десяти имеют скрытый или явный дефицит железа.

Незаменимые — есть!

Дискуссия о витаминах в принципе невозможна без обращения к курсу биохимии. Витамины и коферменты нельзя рассматривать отдельно друг от друга, поскольку нельзя провести чёткого разграничения определённой группы природных биологически активных веществ на два таких класса. При этом химия соединений немыслима без освещения вопросов их строения и свойств, а отсюда неизбежен и выход на реакции, катализируемые ферментами. Таким образом, эти три феномена химии живой природы — витамины, коферменты и ферментативный катализ — не просто тесно связаны, они завязаны в один узел, и комплексное их описание вполне уместно.

Тем не менее в любом случае какая-то, хоть и ограниченная, классификация будет полезной, поэтому в понятия «витамины» и «коферменты» можно проставить следующие акценты и ввести некоторые определения. **Витаминами** следует называть группу низкомолекулярных органических соединений различной химической природы, необходимых для

[Организм человека или не синтезирует витамины вообще, или же синтезирует их в ограниченном количестве, поэтому для нормального функционирования ему нужно получать витамины извне.]

осуществления жизненно важных биохимических процессов *in vivo*. Природные соединения, которые не относятся к витаминам, но легко превращаются в них в организме человека, называют **провитаминами**. В свою очередь **коферменты** — органические природные низкомолекулярные соединения различной химической природы, необходимые для каталитического действия ферментов, осуществляющих химические процессы *in vivo*. В чём же различие между витаминами и коферментами? А в том, что, во-первых, понятие «витамины» — более широкое, а во-вторых, коферменты, как правило, производные витаминов.

Чрезвычайно важно, что организм человека или **не синтезирует витамины вообще**, или же синтезирует их в очень ограниченном количестве, поэтому для нормального функционирования ему остро необходимо получать витамины в готовом или почти готовом виде (в форме провитаминов) с пищей. Недостаток любого витамина, равно как и избыточное потребление, особенно в хроническом исполнении, крайне пагубен для человеческого организма.

Яркий пример — фолиевая кислота, которая нужна для окончательной сборки ферментов, удваивающих ДНК в процессе деления клетки. Без фолиевой кислоты деление клеток

затрудняется, что на примере эмбриона выражается в дефектах нервной трубки.

В целом беременность — период высочайшей клеточной активности как организма матери, так и растущего плода. По данным многих исследований, в период гестации «перегружены» ферментные системы не только эмбриона, но и материнских структур (в первую очередь тканей матки и плаценты). А поскольку ферменты не могут быть полноценными без витаминов, то материнский организм просто обязан располагать **запасами** этих эссенциальных веществ и получать их извне в достаточном количестве.



Ещё в 2006 году Минздравсоцразвития России утвердило «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности» (приказ №662 от 14 сентября 2006 года, ныне действующий и активно используемый при расчётах со стороны ФОМС), согласно которому восемь из 10 женщин должны получать витамины, в том числе «поливитаминные и мультиминералы»³². В реальной российской практике поливитаминные назначают даже чаще: например, в 2012 году в Волгограде по итогам анализа медицинской документации витаминно-минеральные комплексы фигурировали в назначениях у 99,9% беременных³³. Незыблемая уверенность российского акушера-гинеколога в пользу витаминов в период гестации имеет под собой множество оснований — от банальной перестраховки до сложившейся практики и личного опыта. Единственное, чего обычно не хватает в этой системе «знаний», — доказательные данные. А они, как выясняется, **не так уж и однозначны**. По крайней мере не настолько, чтобы назначать «витамины и мультиминералы» 99,9% российских беременных.

В уже процитированной работе волгоградских медицинских социологов³³ содержится и другой факт, чётко отражающий российскую действительность и непонимание сути таких назначений всеми участниками процесса: из 99,9% женщин витаминно-минеральные комплексы в течение всей беременности принимали 56,6% опрошенных, во вторую половину гестации — 28,3%, только в первую половину — 15%. Однако самое печальное, что в период планирования беременности витамины использовали только 9,2% женщин.

Таким образом, в то время, когда польза от многих (хотя и не от всех) витаминов доказана, только одна из 10 российских женщин прибегает к этому методу профилактики осложнённого течения и неудачных исходов беременности. Это вполне стыкуется с обобщёнными данными по частоте пререконцепционной подготовки, охват которой ведущие российские эксперты оценивают в 4%³⁴. А между тем именно в прегравидарный период существуют реальные возможности хоть как-то повлиять на качество репродукции, особенно если учесть в целом безрадостный «портрет здоровья», экологическое окружение и вредные привычки среднестатистической россиянки репродуктивного возраста. **SP**



- Предупреждает возникновение врожденных пороков развития²
- Помогает снизить частоту тошноты и головокружений при беременности³
- Покрывает суточную потребность в витаминах и минералах в период беременности и лактации⁴

[illegible]



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Шестакова И.Г. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 [18]. — С. 65–72.

заблудившийся эндометрий

Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом



По материалам доклада канд. мед. наук,
доц. Ирины Геннадьевны Шестаковой
(Москва)

Авторы-обозреватели: канд. мед. наук
Светлана Александровна Маклецова,
Юлия Альбертовна Бриль (StatusPraesens)

Проблема эндометриоза стоит в гинекологии особняком. «...Рак, от которого не умирают» — такие высказывания всё чаще можно услышать в связи с этой трудной во всех отношениях болезнью. Особенно невесёлое значение эндометриозу придают три особенности: его высокая распространённость (сегодня в мире более 170 млн женщин живут с этим заболеванием; недиагностированного эндометриоза ещё больше), тяжёлые последствия (до 40% в структуре причин бесплодия) и, самое главное, в среднем 10-летняя задержка с постановкой диагноза: от первых проявлений в виде тазовых болей до старта терапии может проходить до 17 лет, и это — мировые научные данные¹⁻³.

Проблема внутри проблемы — реализация репродуктивных планов женщины, страдающей эндометриозом. Как подготовить её к беременности? Как вести? Редакция журнала SP с удовольствием публикует освещение доклада «Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом» от чрезвычайно вдумчивого специалиста доц. Ирины Геннадьевны Шестаковой.

Статистика эндометриоза неумолима: распространённость заболевания в мире составляет 2–5%; его обнаруживают у 20–40% женщин из бесплодных пар и у 52% пациенток с хронической тазовой болью. Это настоящая современная **эпидемия**, охватившая около 176 млн представительниц женского пола, начиная с подросткового возраста, независимо от расовой принадлежности или социально-экономического статуса^{4,5}. Протекая годами и десятилетиями, сопровождаясь болью и бесплодием, эндометриоз тяжким бременем ложится на женщин репродуктивного возраста, самым серьёзным образом ограничивая их личностные, социальные и профессиональные возможности⁶⁻⁸.

Столь печальная картина требует от современной медицины согласованных действий по максимально быстрому **внедрению в практику** научных достижений в области диагностики и лечения эндометриоза. Именно поэтому своё выступление доц. И.Г. Шестакова начала с новости о действительно большом событии. В марте 2013 года Всемирное общество по эндометриозу (World Endometriosis Society) приняло первый Глобальный консенсус по ведению женщин с этим заболеванием⁹. Разработка этого документа продолжалась 1,5 года; в ней приняли участие 56 представителей из 34 международных медицинских и немедицинских организаций, в том числе (впервые

[«Эпидемия» эндометриоза, уже охватившая во всём мире около 176 млн представительниц женского пола, начиная с подросткового возраста, продолжает распространяться.]

в истории!) члены обществ самих пациенток; таким способом женщины, страдающие эндометриозом, получили возможность внести свой собственный вклад в подготовку отраслевых стандартов. Указанный консенсус наконец-то приводит к общему знаменателю ряд спорных вопросов, и по ходу своего выступления доц. И.Г. Шестакова неоднократно обращалась к этому важному документу.

Не рак, но...

Хотя эндометриоз, согласно своему классическому определению, характеризуется появлением сходной с эндометрием ткани **за пределами нормальной локализации**, некоторые авторы его определяют как «хроническое воспалительное заболевание»¹⁰. Именно **воспаление**, по своей сути несомненно и безусловно аутоиммунное, становится пусковым механизмом для реализации двух главных проявлений эндометриоза — боли и бесплодия.

Этиология эндометриоза до настоящего времени — сплошное «белое пятно». Очевидно лишь одно — многофакторность. Из многочисленных гипотез происхождения эндометриоза ни одна полностью не доказана, однако наиболее достоверны две — теория ретроградной менструации (перемещение по фаллопиевым трубам в брюшную полость менструальной крови с эндометриальными клетками) и теория целомической метаплазии (трансформация мезотелия брюшины под действием раздражающих факторов, в том числе ретроградно заброшенной менструальной крови) у женщин, имеющих иммунологические и генетические нарушения. Патогенез эндометриоза понятен несколько лучше; например, точно известно, что в неблагоприятном сценарии задействованы последовательные механизмы, перечисленные далее.

[Именно воспаление, по сути своей аутоиммунное, становится «автором» двух главных проявлений эндометриоза — боли и бесплодия.]

Локальный гиперэстрогенизм. В патологическом эндометриодном импланте под влиянием фермента **ароматазы** андрогены превращаются в эстрон и эстрадиол, которые стимулируют синтез местных факторов роста. Именно они заставляют очаги пролиферировать, стимулируют неоангиогенез. А неминуемый воспалительный процесс, направленный против эктопированного эндометрия, провоцирует развитие спаек.

Нечувствительность к прогестерону. Выраженный локальный гиперэстрогенизм самым существенным образом меняет чувствительность прогестероновых рецепторов к своему субстрату, причём не только в очагах эндометриоза, но и в нормально расположенном эндометрии («глухие» рецепторы). В результате этого, во-первых, в эндометрии изменяется экспрессия генов, ответственных за имплантацию, а во-вторых, развивается **недостаточность лютеиновой фазы**.

Неоангиогенез. Благодаря действию целого пула биологически активных веществ (таких, как активатор плазминогена, катепсин D, сосудистый эндотелиальный фактор роста [VEGF]) эндометриодные гетеротопии, подобно опухолевой ткани, обретают очень высокую инвазивность и колоссальную потенцию к ангиогенезу (вот почему эндометриоз — это «...рак, от которого не умирают»).

Аутоиммунное воспаление. В перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, особенно с тяжёлым, содержится огромное количество провоспалительных маркеров (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α и др.); эти цитокины секретируются **патологически** активированными макрофагами (в норме макрофаги препятствуют «приживлению» клеток эндометрия в нетипичном месте). Концентрация провоспалительных цитокинов возрастает и в системном кровотоке, что, по всей вероятности, и становится основой для формирования **синдрома хронической усталости** у женщин с эндометриозом^{11–13}. Указанный синдром, по данным Н. Синай (N. Sinaï) и соавт., выявляют у каждой четвёртой пациентки с эндометриозом, в то время как в общей женской популяции его распространённость составляет лишь 5%¹².

Откуда при эндометриозе бесплодие?

Эндометриоз становится непосредственной причиной целого комплекса неблагоприятных **для зачатия** факторов, многие из которых, по сути, выступают в роли «запрещающих» беременность механизмов; так, у 20–40% пациенток с бесплодием основная причина — именно эндометриоз.

- Хронический воспалительный процесс способствует развитию спаек в брюшной полости (классическое трубно-перитонеальное бесплодие).
- Ухудшенная чувствительность прогестероновых рецепторов к прогестерону формирует основу для недостаточности лютеиновой фазы и дефектов имплантации.
- Агрессивные субстанции, выделяемые эндометриодными гетеротопиями, подавляют продвижение яйцеклетки по маточной трубе.
- Иммунокомпетентные клетки, перевозбуждённые в ходе аутоиммунного воспаления, уничтожают сперматозоиды или существенно сокращают срок их жизни.

Как уже было сказано, для эндометриоза чрезвычайно типична **прогестероновая недостаточность** (скорее относительная, нежели абсолютная), а точнее — дисфункция лютеиновой фазы, механизм которой был описан ещё в 1949 году. Даже нормальных количеств эндогенного прогестерона не хватает для воздействия на «глухие» прогестероновые рецепторы, поддержания функционального секреторного эндометрия, а также для полноценной имплантации и дальнейшего роста эмбриона. Дисфункцию лютеиновой фазы обнаруживают, по разным данным, у 3–35% пациенток с бесплодием¹⁴. Именно по этой причине уже с 50-х годов XX века для лечения эндометриоза используют **прогестагены**. Следует отметить, что оптимальным будет выбор средства с более развитой способностью действовать на ослабленные прогестероновые рецепторы.

Лучше один раз увидеть

В своём дебюте эндометриоз протекает бессимптомно или имеет неспецифические проявления; как правило, до его обнаружения проходит не менее 7–12 лет^{1,2}. Такое огромное опоздание связано с диагностическими ошибками (по данным G. Hudelist, 74% пациентов как минимум 1 раз был поставлен ложный диагноз), а также с кратковременным положительным эффектом симптоматического лечения дисменореи, что преждевременно успокаивает больную и объяснимо уводит врача от дальнейшего диагностического поиска². Группа исследователей из Бразилии выявила действительно пугающую закономерность. Оказывается, чем моложе женщина на момент появления первых симптомов эндометриоза, тем больше времени проходит до раскрытия истинной причины патологического процесса³. Например, у больных 30 лет и старше среднее «запаздывание» правильного диагноза составляет 3,3 года (от 2 до 5,5 года), а у 19-летних пациенток — 12 лет (от 8 до 17!). Несомненно, это означает, что в наиболее ответственный период подготовки к материнству молодые женщины, пребывая в абсолютном неведении о своём заболевании, находятся «под ударом» бесконтрольно прогрессирующего эндометриоза.

Основными клиническими проявлениями эндометриоза служат боль (тазовая, при менструации или при половом акте) и бесплодие. Боль — самый частый симптом. Результаты исследования Н. Синай и соавт. заставляют всерьёз задуматься — из всех женщин, у которых случайно интраоперационно обнаружили эндометриодные гетеротопии, лишь 10,7% до хирургического вмешательства не предъявляли жалобы на болевой синдром¹⁵. Жалуются на боль девять из 10 женщин — и всё равно диагноз вовремя не ставят!

Таким образом, наличие столь важного диагностического признака (хотя и неспецифического) вовсе не гарантирует максимально быстрого выявления заболевания. Так, молодые пациентки с тазовой болью до выставления диагноза «эндометриоз» успевают обра-





титься к пяти и более специалистам — как к гинекологам, так и к врачам общей практики или хирургам.

Наверное, именно поэтому, согласно уже упоминавшемуся Глобальному консенсусу, жалобы на боль и бесплодие должны служить основой для окончательной диагностики заболевания **лишь в условиях низких ресурсов здравоохранения**. Гораздо более цивилизованный способ диагностики, регламентированный Глобальным консенсусом, — **лапароскопическое исследование с верификацией гистологических образцов**¹⁶, поскольку эндометриоз — диагноз в первую очередь «визуальный». Докладчик особо отметила, что многое здесь зависит от опыта врача — распознать эндометриондные гетеротопии по внешним признакам далеко не всегда легко и просто. Именно по этой причине большая часть специалистов считает целесообразным записывать ход лапароскопии на цифровой носитель, а в идеале сопровождать исследование биопсией. Без гистологического подтверждения количество ложноположительных

заключений по одной только лапароскопической визуализации может достигать 50% (особенно у женщин с минимальной или лёгкой стадией эндометриоза)¹⁷.

К сожалению, консенсус не подтверждает ценности менее агрессивных диагностических тестов, в частности маркера СА-125. Продолжаются исследования неинвазивных методов анализа^{18–20}, и они, безусловно, довольно перспективны, однако в настоящее время среди них нет ни одного, который с точностью позволял бы диагностировать заболевание.

Более 10 лет назад Американское общество репродуктивной медицины выделило стадии (или формы) эндометриоза, определяемые лапароскопически. Эту классификацию широко используют и в настоящее время. Однако стадия, установленная на основе эндоскопических находок, может не коррелировать с симптомами или репродуктивными исходами. И в этот вопрос последний консенсус внёс свои коррективы — отныне форму эндометриоза (минимальная, слабо

[Стадия жизни пациентки и её репродуктивные планы в первую очередь определяют выбор вариантов терапии эндометриоза. В каждом отдельном случае её целью может быть избавление от болевого синдрома, подготовка к беременности, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и т.д.]



выраженная, умеренно выраженная, тяжёлая) окончательно определяет лишь **вероятность наступления беременности**⁵. Таким образом, эндометриоз с минимальным болевым синдромом и стойким бесплодием, по современной классификации, будет отнесён к тяжёлой форме. И наоборот, при возможности спонтанной беременности у пациентки с сильнейшей диспареунией врач, тем не менее, должен будет отразить в диагнозе минимальную или слабо выраженную стадию.

Первым делом — хирургия

Безусловно, основная «целевая аудитория» для эндометриоза — женщины репродуктивного возраста, однако следует помнить, что эндометриоз может сохраняться после естественной или хирургической менопаузы.

Стадия жизни пациентки и её репродуктивные планы в первую очередь определяют выбор вариантов терапии — в каждом отдельном случае её целью может быть избавление от болевого синдрома, подготовка к беременности, в том числе и с помощью вспомогательных репродуктивных тех-

жёлые формы у женщин, планирующих ЭКО после операции).

Следует помнить, что у пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном периоде при тяжёлом эндометриозе, выраженных гетеротопиях и многочисленных спайках результатом операции может стать ятрогенная преждевремен-

[Молодые пациентки с тазовой болью до выставления диагноза «эндометриоз» успевают безрезультатно обратиться к пяти и более специалистам — к гинекологам, врачам общей практики или хирургам.]

нологий, профилактика кровотечения и т.д. Однако чаще всего смысл терапии при эндометриозе заключается ещё и в том, чтобы, облегчив выраженность симптомов и улучшив качество жизни, создать условия **для спонтанного наступления беременности**. Полное же излечение эндометриоза, к сожалению, на современном этапе развития науки невозможно в принципе.

В консенсусе осталось неизменным то, что основой и диагностики, и лечения эндометриоза в первую очередь служит хирургическое вмешательство (с лапароскопическим доступом); в дальнейшем необходима **послеоперационная медикаментозная терапия**. Эксперты единодушно согласились с требованием максимально иссекать эндометриозные поражения, особенно глубокие²⁰. Однако даже после удаления эндометриозных очагов частота рецидивирования болезни колеблется от 10 до 55% в течение первых 12 мес²¹; в последующем периоде возникает у 10% женщин ежегодно²². Интересно отметить, что первые операции оказывают, как правило, лучший эффект: так, купирование боли в течение первых 6 мес после начальной экцизии отмечают у 83% женщин, а после повторных операций — лишь у 53%²³.

Ещё одно нововведение: консенсус рекомендует сразу после оперативного вмешательства при тяжёлом эндометриозе с выраженной симптоматикой провести экстренное ЭКО, пока сохраняется овариальный резерв. Именно такие пациентки — целевая группа для назначения агонистов ГнРГ (тя-

жая менопауза. В таких случаях перед оперативным вмешательством рекомендуют оценить овариальный резерв (определение антимюллера гормона или как минимум ФСГ) и провести **криоконсервацию яйцеклеток или эмбриона**. При низком овариальном резерве обширная резекция или удаление даже одного яичника может привести к преждевременной менопаузе, и хотя операция избавит женщину от болевого синдрома, одновременно будет утрачен и овариальный резерв.

Тип прогестерона имеет значение

Прогестагены не излечивают от самого заболевания, но тем не менее являются эффективным средством для **симптоматического** лечения эндометриоза. Доказательств преимуществ какого-либо конкретного прогестерона при эндометриозе на данный момент нет (и этот факт особо отражён в консенсусе), однако терапия любым из них должна быть **длительной**. И хотя эта группа препаратов безопаснее (и доступнее), чем агонисты ГнРГ, однако побочные эффекты — главный ограничивающий фактор при длительном приёме прогестеронов. Вот почему постоянно с начала 1950-х годов идёт поиск более безопасных и при этом эффективных лекарственных препаратов.

Доц. И.Г. Шестакова особо обратила внимание слушателей на то, что при подборе препарата очень важно учи-



© Pinesub / Fotolia.com

[Фармакотерапия эндометриоза даже после операции должна быть длительной: год и более. Если же речь идёт о подготовке к беременности, срок медикаментозного лечения может быть ограничен 3–6 мес в зависимости от возраста пациентки и её овариального резерва.]

тывать три фактора: степень сродства с рецепторами прогестерона (1), что определяет гестагенную активность, способность связываться с рецепторами других стероидных гормонов (2) как причину появления нежелательных эффектов, а также невливание на возможность овуляции (3).

В частности, взаимодействие прогестагенов с различными типами стероидных рецепторов изучили Г.Т. Сухих и соавт. (2010). Они выяснили, что дидрогестерон при своей высокой селективности к прогестероновым рецепторам **интактен по отношению к рецепторам других гормонов** (эстрогеновым, андрогеновым, глюко- и минералокортикоидным), и это может стать основой для длительной и эффективной терапии²⁴.

Безусловно, часть прогестероновых средств, например депо-формы медроксипрогестерона ацетата, левоноргестрела, прекрасно зарекомендовали себя в лечении хронической тазовой боли, при рецидиве заболевания, однако имеют немалое число побочных эффектов и **подавляют овуляцию**, по причине чего неприемлемы для женщин, стремящихся к материнству.

Для подготовки пациентки к беременности нужен препарат с чистой гестагенной активностью, однако если он обладает и свойствами иммуномодуляции, как тот же дидрогестерон, это значительно повышает шансы пациентки стать матерью^{25,26}.

Теоретические выкладки нашли своё подтверждение в критериях доказательной медицины. Согласно данным Кокрейновского обзора, который включил в себя 69 клинических исследований с участием 16 327 пациенток, дидрогестерон имеет преимущество перед микронизированным прогестероном в обеспечении лютеиновой фазы цикла и показывает лучшие результаты в наступлении беременности²⁷.

Назначение 30 мг дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы в терапии бесплодия показало более значимый эффект по сравнению с 600 мг микронизированного прогестерона²⁸.

Эндометриоз — болезнь хроническая, а значит, медикаментозная терапия даже после хирургического лечения должна быть длительной: год и более. Если же речь идёт о подготовке к бе-

ременности (спонтанной или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий), срок лечения может быть ограничен 3–6 мес в зависимости от возраста пациентки, её овариального резерва и выраженности симптомов. В такой ситуации оптимальным и логичным служит циклический режим прогестеронотерапии (с 14-го по 25-й день цикла): беременность у пациенток с минимальными и умеренными формами эндометриоза может наступить спонтанно — приём препарата во вторую фазу цикла позволит компенсировать имеющуюся лютеиновую дисфункцию.

Доц. И.Г. Шестакова обратила внимание слушателей на то, что такой режим терапии идеально подойдёт женщинам с врождённо коротким циклом (21 день), будет профилактировать ретроградный заброс крови и увеличит продолжительность цикла. Непрерывный приём (с 5-го по 25-й день) в дозировке 20–30 мг в сутки также может быть назначен врачом: такая терапия, не подавляя овуляцию, позволяет пациентке спонтанно забеременеть.

For example

В заключение своего выступления доц. И.Г. Шестакова привела два интересных случая из собственной клинической практики.

Пациентка Ю., 25 лет, около месяца назад перенесла экстренную лапароскопическую резекцию правого яичника (острый болевой синдром на фоне впервые обнаруженной эндометриoidной кисты размером 6 см с микроперфорациями). У больной были выявлены минимальные признаки наружного эндометриоза, и она, чувствуя себя в целом здоровой, имея регулярный менструальный цикл, узнала свой диагноз именно после экстренной диагностической лапароскопии. Женщина состояла в браке около года, они с супругом всерьёз о детях не задумывались, однако в общем пациентка была заинтересована в беременности. Из анамнеза стало также известно, что матери пациентки в возрасте 47 лет после длительного безуспешного медикаментозного лечения аденомиоза, сопровождающегося маточными кровотечениями, провели гистерэктомию.

Какой вид терапии будет предпочтителен в этом случае? С этим вопросом докладчик обратилась к залу, предоставив специалистам возможность выбрать из четырёх вариантов ответа наиболее правильный. Предложенные варианты были следующими:

1. Агонисты ГнРГ.
2. ЭКО.
3. Аналоги прогестерона в циклическом режиме.
4. Комбинированная гормональная контрацепция.

Комментируя ответы слушателей, доц. И.Г. Шестакова отметила, что для каждого способа медикаментозного лечения есть своя «ниша», своя таргетная группа и свои показания. В рассмотренном случае показаний для терапии агонистами ГнРГ (это в первую очередь выраженные боли и рецидив эндометриоза) не было; лечение с помощью КОК нецелесообразно, поскольку женщина планировала беременность. Для использования вспомогательных репродуктивных технологий пациентка слишком молода, у неё был сохранён

Разрушительный иммунный ответ

Современное представление о механизме эндометриоза неотделимо от такого понятия, как «асептическое воспаление», ответственность за которое лежит в том числе и на иммунных клетках **брюшины**. Перитонеальные макрофаги неусыпно следят за состоянием брюшной полости, — обнаружив «заблудившиеся» клетки эндометрия, наши естественные защитники проявляют вполне физиологическую реакцию, пытаются от них избавиться. Однако макрофаги бессильны против закрепившихся эндометриoidных очагов — мощи для их ликвидации у гистофагоцитов не хватает, в результате чего **воспаление затягивается**, создавая тем самым дополнительные условия для неоангиогенеза и усиления болевого синдрома.

Для полноценной защиты организма воспаление иногда нужно спровоцировать, а иногда (именно такое длительное асептическое) — притормозить. Направляют иммунный ответ Т-хелперы, выбрасывая пул либо **провоспалительных** цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2 и др.), либо **противовоспалительных** (ИЛ-10). Особый белок — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) — регулирует работу всех участников Т-клеточного иммунитета и их баланс.

При эндометриозе секреция прогестерона нарушается, а рецепторы к нему теряют свою чувствительность. В условиях прогестеронового дефицита снижается и количество ПИБФ, в результате чего деятельность Т-хелперов становится неуправляемой: ФНО-α вырабатывается в избыточном количестве, а противовоспалительные цитокины, наоборот, в крайне недостаточном²⁶. Такой «крен» иммунного ответа в провоспалительную сторону называют Th₁-типом реакции. Асептическое воспаление при этом затягивается, проявляясь в том числе эмбриотоксическим эффектом.

В этой связи внушает оптимизм одна из последних новостей: Дж. Шекерез-Барто (J. Szekeres-Bartho) и соавт.²⁶ (2009) в своём исследовании показали, что у женщин с различными стадиями наружного генитального эндометриоза цитокиновый баланс смещён в сторону Th₁-ответа. Вероятнее всего, именно с этим связаны нарушения процессов оплодотворения и имплантации у таких пациенток, особенно при малых формах заболевания, когда отсутствует механическое препятствие для наступления беременности. Исследователи добавляли дидрогестерон **к культуре перитонеальных клеток**, в результате чего иммунный ответ изменялся в сторону Th₂-типа реакции, который необходим для успешного зачатия и вынашивания беременности. Авторы исследования полагают, что **терапевтическое подавление асептического воспаления** до развития клинических симптомов эндометриоза может иметь решающее значение.

овариальный резерв, и операция была проведена успешно, а значит, желанная беременность может наступить спонтанно, на фоне **циклического приёма аналогов прогестерона**, например дидрогестерона («Дюфастон»), что и стало лучшим выбором в этой ситуации.

нистами ГнРГ и «возвратную терапию» комбинированным эстроген-гестагенным средством для заместительной гормональной терапии. Интраоперационно были также обнаружены гетеротопии на сигмовидной кишке, по поводу чего спустя полгода пациентка перенесла

[Для подготовки к беременности нужен препарат с чистой гестагенной активностью, однако если он обладает и свойствами иммуномодуляции, то это значительно повышает шансы пациентки стать матерью.]

Пациентка А., 38 лет, страдает первичным бесплодием в течение последних 10 лет. В возрасте 35 лет у неё, помимо бесплодия, возникли выраженные тазовые боли. При лапароскопии у больной иссекли очаги ретроцервикального эндометриоза, а после операции её назначили 6-месячный курс лечения аго-

лапароскопическую резекцию кишки с участием хирурга-проктолога. Следует отметить, что маточные трубы у женщины были проходимы. После повторной лапароскопии она принимала КОК в течение 12 мес.

Спустя год пациентка обследовалась перед ЭКО. Придя на консультацию на

14-й день цикла, женщина была всецело поглощена желанием родить ребёнка и даже принесла с собой препарат рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ): «Доктор, я вас очень прошу! Может быть, это — мой единственный шанс». Результаты обследования не выявили противопоказаний к беременности, ультразвуковая фолликулометрия позволила обнаружить доминантный фолликул размером 22 мм, и пациентке сделали инъекцию рекомбинантного ХГЧ с последующей поддержкой лютеиновой фазы дидрогестероном. И после этой инъекции применения вспомогательных репродуктивных технологий не потребовалось: у женщины наступила долгожданная беременность, в течение которой ни угрозы выкидыша, ни риска преждевременных родов не возникало. Пациентка была родоразрешена с помощью операции кесарева сечения, показанием к которому послужило тазовое предлежание плода мужского пола. Этот случай наглядно продемонстрировал, что эндометриоз — всё же не приговор.

Возвратная терапия — что это?

Главная цель медикаментозного лечения эндометриоза (и, что крайне желательно, послеоперационного) агонистами ГнРГ — не подавление овариальных циклов как таковых, а **достижение аменореи**, что позволяет, во-первых, заблокировать локальную продукцию эстрогенов в эктопических очагах и подвергнуть их регрессу, а во-вторых, прекратить ретроградный менструальный заброс, что предохранит от образования новых очагов. Таким образом, фактически речь идёт о достижении так называемой «псевдоменопаузы». Согласно рекомендациям FDA, лечение агонистами ГнРГ следует продолжать **не более 6 мес.** Однако профилактика рецидивов эндометриоза требует более длительных курсов. Вазомоторные симптомы, урогенитальные и психоэмоциональные расстройства, свойственные медикаментозной «псевдоменопаузе», — явления, безусловно, крайне неприятные, однако гораздо более тяжёлым осложнением такого лечения может стать потеря минеральной плотности костной ткани. Минимизировать подобные риски позволит подключение **возвратной (add-back) терапии** комбинированными эстроген-гестагенными препаратами для ЗГТ²⁹ через 3 мес от начала лечения агонистами ГнРГ.

Исследователи из Китая для оценки эффективности предотвращения потери минеральной плотности костной ткани провели метаанализ 13 исследований с участием в общей сложности 785 больных эндометриозом³⁰. Пациентки были разделены на две группы, полностью сопоставимые по уровню эндогенных эстрогенов и по выраженности боли (по шкале ВАШ). В первую группу вошли 377 женщин — одновременно с лечением аГнРГ им проводили возвратную терапию. Во вторую группу включили 408 пациенток — им add-back-терапию не проводили. Результат: в группе возвратной терапии потери костной ткани были минимальными по сравнению с таковыми в группе без возрастной терапии.



Древнегреческие врачи уверяли своих современников, что «...боль — это сторожевой пёс здоровья». Справедливости ради стоит отметить, что это утверждение не потеряло своей актуальности и по сей день. Помня о боли как об основном (и зачастую о первом и единственном) симптоме эндометриоза, специалисты должны проявлять настороженность в отношении этого заболевания и продолжать свой диагностический поиск даже в случае успешной ликвидации болевого синдрома с помощью симптоматических средств.

Максимально ранняя постановка правильного диагноза освободит женщину от необходимости «хождения по мукам», а применение современных эндоскопических хирургических технологий и профилактика рецидивов заболевания с помощью медикаментозной терапии позволят сделать жизненный путь пациентки с эндометриозом менее тернистым. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Открой свет жизни

Иллюстрация: Александр

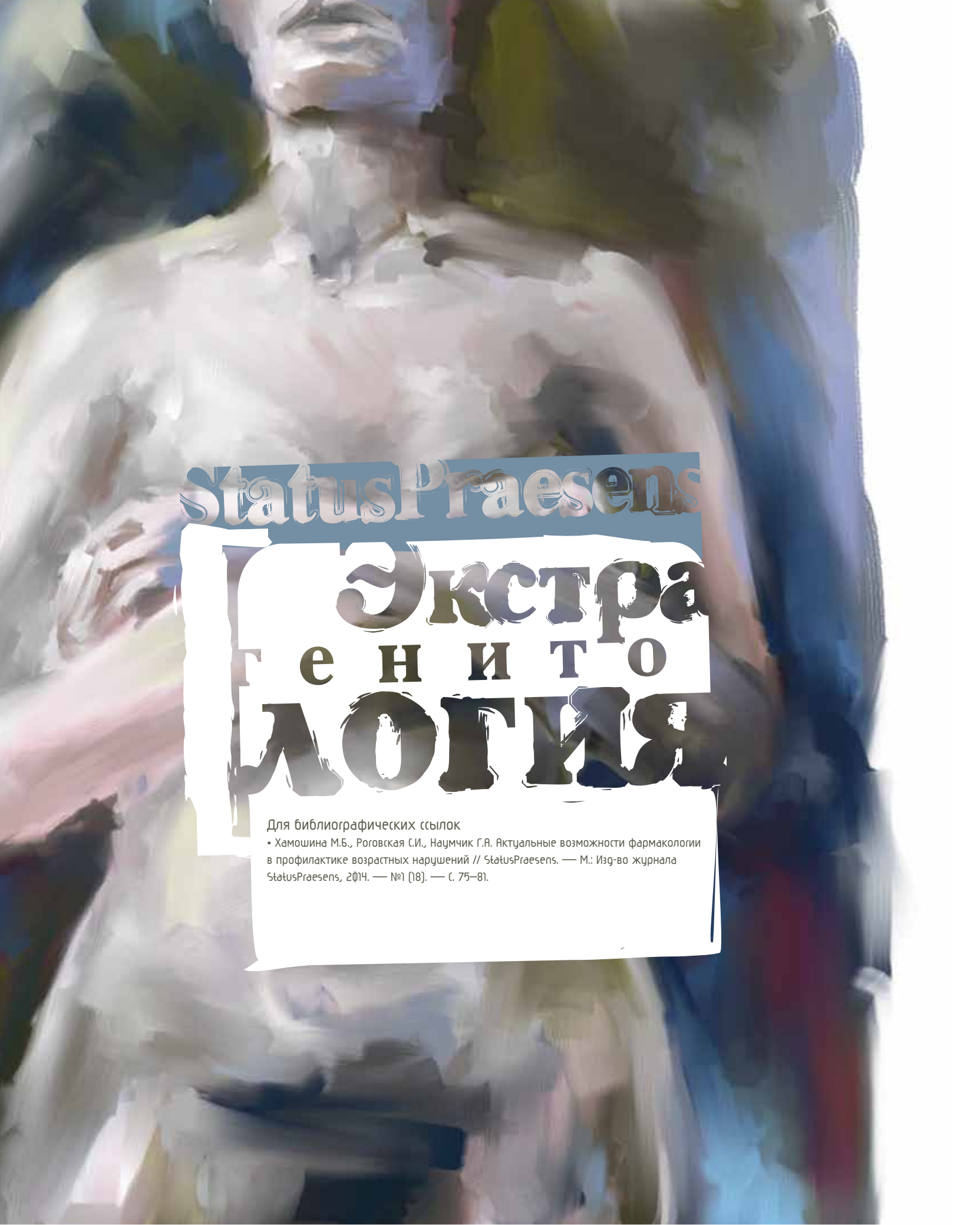
2013/06-01/07

дюфастон®
дидрогестерон
Созданный светом

ДЮФАСТОН®, МНН: дидрогестерон. **Регистрационный номер:** П N011903/01. **Показания к применению:** прегестероновая недостаточность. Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз, бесплодие, обусловленное яичниковой недостаточностью; угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона); предменструальный синдром; дисменорея, нерегулярные менструации; вторичная amenoreia (в комплексной терапии с эстрогенами); дисфункциональные маточные кровотечения. Заместительная гормональная терапия для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с дисгормональными, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при искусственной менопаузе. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. **С осторожностью:** кожный зуд во время предшествующей беременности. В настоящее время нет данных об отрицательном действии дидрогестерона у женщин с хронической почечной недостаточностью. **Применение во время беременности и лактации:** препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению). Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Близкое вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** препарат может применяться внутрь. Эндометриоз: 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное яичниковой недостаточностью): 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла в течение 6, или минимум, следующий друг за другом циклов. Лечение рекомендуется проводить в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном аборте. Угрожающий аборт: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный аборт: 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисменорея: 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла. Нерегулярные менструации: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Amenoreia: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (при острых кровотечениях): 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов - по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов - по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестеронный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг. **Побочное действие:** головная боль/мигрень, повышение чувствительности молочных желез, аллергические реакции, такие как кожный зуд, зуд, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** при случайном приеме в дозе, значительно превышающей терапевтическую, рекомендуется промывание желудка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** индукторы микросомальных ферментов печени (фенитоин, рифампицин) могут ускорить метаболизм дидрогестерона и снизить эффект. **Особые указания:** у некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предупреждены путем увеличения дозы препарата. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Пациентка должна тщательно обследоваться при наличии в анамнезе прогестерон-зависимой опухоли (например, миомы матки), а также в случае не протектирования во время беременности или в течение предшествующей гормональной терапии. Пациенткам с тяжелой обструктивной гиперлипидемией, гипертензией, сахарным диабетом или синдромом мальабсорбции не следует принимать данный препарат. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.** ИТМ от 14.02.12.

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life



StatusPraesens

Генитология Экстра

Для библиографических ссылок

• Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 75–81.

современная женщина отказывается стареть

Актуальные возможности фармакологии в профилактике
возрастных нарушений

По материалам выступлений проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, докт. мед. наук, проф. Марины Борисовны **Хамошиной** (Москва); докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАПО (ветланы Ивановны **Роговской** (Москва); канд. мед. наук, доц. кафедры дерматовенерологии и косметологии ТГМУ Галины Александровны **Наумчик** (Владивосток)

Автор-обозреватель: Ирина Дмитриевна **Ипасова**, StatusPraesens (Москва)

В древние века из-за войн и эпидемий люди редко доживали до старости и зачастую даже не достигали 25-летнего рубежа. Сегодня средняя продолжительность жизни представителей вида *Homo sapiens* в масштабе всей планеты, по данным ООН, даже с учётом неблагоприятных стран возросла до 62 лет¹.

В России усреднённый «человеческий век», по итогам 2013 года, составил 70 лет, причём дольше жить стали именно женщины (76 лет) по сравнению с мужчинами (65 лет)². Конечно же, Россия — не рекорсмен, потому что в Европе женщины наслаждаются жизнью в среднем до 80 лет, а мужчины — до 70. Более того — к середине текущего века, по прогнозам, мировая продолжительность жизни увеличится до 76,9 года, и людей этого возраста станет в 3 раза больше. Очевидно, что это напрямую коснётся женской части человечества, что, впрочем, происходит уже сейчас.

При этом самое любопытное заключается даже не в длительности жизни, а в том, что современная женщина, использующая все достижения медицины и косметологии, действительно **выглядит моложе и здоровее**. Причём не только внешне — она в самом деле отказывается стареть и достигает в этом заметных успехов.

Простой факт — большую половину жизни (и наиболее осознанную!) современный человек проводит на фоне физиологических процессов увядания организма. Тем не менее, как показал социологический опрос жителей Великобритании 60–93 лет, 94% (!) из них ведут активную социальную, трудовую и интимную жизнь, путешествуют — одним словом, получают удовольствие¹. С учётом тенденции старения общества в ряде стран даже были приняты законопроекты: например, в Великобритании — об увеличении предельно допустимого возраста для различных

профессий, в России — защищающий население, в том числе пожилое, от дискриминации по возрасту при приёме на работу.

Тема здорового долголетия стала мотивирующей и для одного из тематических мероприятий, прошедших в рамках форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»*, где авторитетные специалисты врачебного сообщества — проф. Марина Борисовна **Хамошина**, проф. Светлана Ивановна **Роговская** и доц. Галина Александровна **Наумчик** — с позиций гинеколога и косметолога рассуждали об одной из наи-

* Прошёл в Москве 27 февраля — 1 марта и собрал 2103 специалиста. В числе организаторов: Российский университет дружбы народов, Медиабюро StatusPraesens и Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (РАГИН).



Марина Борисовна Хамошина, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, докт. мед. наук, проф. (Москва)

более действенных мер профилактики и борьбы с проявлениями старения. Как и следовало ожидать, предупреждение женского увядания было разобрано с трёх очевидных позиций:

1] общего здоровья, болезней и качества жизни (поражение органов-мишеней);

2] гинекологического здоровья с позиции «истощения» уrogenиального эпителия;

3] профилактики возрастных изменений кожи.

Кстати, третьим аспектом сами женщины, как оказалось, озабочены гораздо больше, чем первыми двумя.

Возраст 35+: готовимся к старости, проглевая молодость

В современном мире женское население «стареет» почти что стремительно — средний возраст россиянок только за период с 2011 по 2013 год увеличился с 41,1 до 41,8 года³. А между тем сами женщины настроены на продление молодости — в возрасте 35+ они заинтересованы в карьерном росте, внешней привлекательности, ведут активную сексуальную жизнь и даже не отказываются от деторождения после 40-летнего рубежа.

Проф. Марина Борисовна Хамошина, открывая секционное заседание «Гормоны: красота и здоровье. Современные возможности союза гинеколога и косметолога», сообщила, что, по данным официальной статистики, в России в 2012 году каждый 12-й аборт был проведён в возрасте 45+: искусственно прервали нежеланную беременность 5427 45–49-летних женщин, и в том числе 152 — после 50 лет⁴. Более того, рождаемость у перешагнувших 35-летний рубеж даже превысила таковую у молодых россиянок до 20 лет, что сви-

детельствует об остроте и актуальности проблемы контрацепции и прегравидарной подготовки современных женщин, в том числе старшего репродуктивного возраста.

А между тем с первыми клиническими проявлениями генетически запустившегося процесса старения женщины сталкиваются примерно в 35 лет, когда в результате эндокринных сдвигов изменяются характеристики менструального кровотечения, хотя менструальный цикл ещё сохраняет свою регулярность. Проф. М.Б. Хамошина подчеркнула, что именно возраст 35+ выступает условной точкой отсчёта для дальнейших возрастных изменений — со стороны сексуальности, вероятных гинекологических расстройств, перестройки механизмов регуляции эндокринных процессов с возможным развитием метаболического синдрома (андроидного ожирения, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности), остеопении и остеопороза. А раз все процессы будущего старения стартуют с 35 лет, то именно в этот период оптимально начинать научно обоснованное противодействие столь нежелательным явлениям⁵.

Угасание многих функций женского организма с возрастом имеет одно простое объяснение — снижается интенсивность синтеза и секреции половых гормонов. Именно повсеместным расположением рецепторов к эстрогену и прогестерону обосновывают многообразие клинических проявлений старения со стороны мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, мышечной, костной, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, кожи, волос, половых органов и молочных желёз.

Таким образом, в условиях столь широкого рецепторного поля органом-мишенью при недостаточных функциях половых стероидов становится почти каждый элемент систем женского организма. Оно и неудивительно, поскольку старение как процесс предполагает вовлечённость абсолютно всех органов и тканей.

Для терапии возрастных нарушений, возникающих в менопаузе и перименопаузе, согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, 2008), показаны следующие средства⁶.

От чего зависит наступление менопаузы?

Главная детерминанта наступления менопаузы — уменьшение яичникового резерва (числа примордиальных фолликулов). Изначальные ресурсы огромны — к моменту рождения в корковом слое обоих яичников находится около 2 млн ооцитов. К менархе число примордиальных фолликулов сокращается в результате апоптоза и составляет 200–300 тыс. «Истощение» фолликулярного аппарата происходит постоянно, причём процесс усиливается к концу репродуктивного периода, и к перименопаузе их количество составляет всего 1 тыс. Впоследствии происходит естественная «смерть» фолликулов (атрезия); при этом сначала погибает сама яйцеклетка, позже подвергается жировому перерождению и вакуолизации фолликулярный эпителий, жидкость фолликула всасывается, полость его запустевает и облитерируется прорастающей в неё соединительной тканью.

Иногда число фолликулов может достигать критических значений уже к 38–45 годам; в этом случае говорят о наступлении ранней менопаузы. У некоторых женщин запасы фолликулов не истощаются и в 40 лет, — соответственно, менструальная функция у них угасает значительно позже.

- Прогестагены во второй половине цикла или внутриматочные средства с левоноргестрелом, если основной симптом — нарушение менструального цикла.
- Комбинированные препараты для менопаузальной (заместительной) гормональной терапии или эстрогены в сочетании с левоноргестрелсодержащей внутриматочной системой — при появлении вазомоторных симптомов.
- Низкодозированные оральные контрацептивы — независимо от потребности в защите от нежеланной беременности и необходимости контроля менструального цикла.

Поддерживая концентрацию этинилэстрадиола/эстрадиола и прогестагена в сыворотке крови, низкодозированные оральные контрацептивы (как наиболее простой и удобный из предложенных **способов предупреждения и устранения ранних возрастных нарушений**) доказанно обладают следующими лечебно-профилактическими эффектами (в скобках приведены уровни доказательности).

- Повышают качество жизни (А).
- Улучшают внешность (А).
- Купируют клинические проявления и предупреждают осложнения, связанные с дефицитом эстрогенов и прогестерона (В).
- Благоприятно действуют на основные звенья патогенеза некоторых гинекологических заболеваний (А).
- Предупреждают аборт и его осложнения (А).
- Обеспечивают гормональную реабилитацию после гинекологических заболеваний и абортов (В).
- Повышают эффективность прегравидарной подготовки к возможной беременности (А).

Одно из микродозированных комбинированных гормональных средств проф. М.Б. Хамошина отметила отдельно, поскольку от остальных оно отличается, во-первых, динамическим режимом поступления гормонов (что **имитирует колебания половых стероидов в естественном менструальном цикле**) и, во-вторых, особым эстрогенным компонентом — эстрадиола валератом, который имеет «солидное досье», полученное в исследованиях эффективности и безопасности препаратов для менопаузальной гормонотерапии. Необходимо отметить, что этот биоидентичный эндогенному эстроген действительно обладает ценным свойством — он **не подавляет работу яичников и синтез эндогенного эстрогена**, что даёт ему очевидные преимущества в терапии различных возрастных расстройств. В остальном же эстрадиола валерат оказывает ожидаемое эстрогенное действие (в том числе на уровне вагинального и уроэпителия, чем не может «похвастаться» этинилэстрадиол), благодаря чему успешно устраняет многочисленные общие нарушения, связанные с недостаточной функцией половых желёз⁷.

На сегодняшний день в многочисленных клинических исследованиях, посвящённых изучению свойств комбинированного препарата на основе эстрадиола валерата*, доказаны многие его положительные влияния на **органы-мишени**. Во-первых, было обнаружено многогранное **нейропротективное** воздействие на функцию ЦНС за счёт улучшения мозгового кровотока, положительного влияния на нейромедиаторный

* В России препарат зарегистрирован под наименованием «Клайра»; гестагенный компонент представлен диеногестом.



© bikeriderlondon / Shutterstock.com

Человек стареет с головы

В марте 2014 года Медпортал.ру представил публикацию под интригующим названием «Восемь фактов о деменции»⁸. На самом деле это дайджест публикаций на тему «Долголетие грозит старческим слабоумием», прогнозирующий, что численность страдающих деменцией к 2040 году возрастёт в мире с 24 до 81 млн. К известным факторам риска этого заболевания, таким как различные соматические заболевания, депрессивные расстройства, избыточная масса тела, дефицит эстрогенов и анемия, авторы статьи добавили ещё один — снижение умственной нагрузки. Результаты работы английских неврологов (2013) доказали, что занятие умственным трудом отодвигает наступление **старческого слабоумия**.

Само исследование⁹ охватило довольно большой промежуток времени — почти 20 лет (в среднем наблюдение за одним пациентом продолжалось 8,5 года). У половины из 294 пожилых людей с течением времени развились старческое слабоумие или умеренные когнитивные нарушения, часто предшествующие деменции. Изучая посмертно нейродегенеративные изменения головного мозга, учитывая при этом возраст, пол, интенсивность интеллектуальной деятельности обследуемых, учёные пришли к выводу, что люди, интеллектуально активные в конце жизни, на 32% реже страдают когнитивными нарушениями по сравнению с теми, кто поддерживал средний уровень умственной нагрузки. У тех же, кто был наименее активен в интеллектуальном эквиваленте, старческая деменция возникала на 48% чаще.

обмен, улучшения интеграции нейронов, а также трофического и антиоксидантных эффектов, что в сумме обуславливает хорошее самочувствие, работоспособность (и, конечно, положительно сказывается на сексуальности). Во-вторых, эта комбинация способствует снижению **менструальной кровопотери** и уменьшению риска **гиперплазии** вну-

менения кожи за счёт улучшения её регенеративных свойств и кровотока.

Таким образом, сегодня с твёрдой уверенностью можно говорить о расширении anti-age-возможностей комбинированной гормональной контрацепции — профилактическом воздействии по всем направлениям старения организма. Согласно рекомендациям ВОЗ,

[Профилактическое воздействие по всем направлениям старения организма — один из аспектов применения комбинированных эстроген-гестагенных средств.]

тренней оболочки матки, который свойственен женщинам старшего репродуктивного возраста из-за развивающегося у них дефицита прогестерона. В-третьих, благодаря быстрому переходу эстрадиола валерата в эстриол женщины отмечают улучшение **сексуальной функции**; у них реже возникают жалобы, связанные с дистрофией и атрофическими изменениями вагинального эпителия, столь типичными в постменопаузальный период (см. далее). Кроме того, комбинированный контрацептив с эстрадиола валератом предупреждает **остеопороз**, практически в 3 раза снижая его частоту.

Не менее значимы широкие **эстетические возможности**: комбинированный оральный контрацептив с эстрадиола валератом корректирует возрастные из-

низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы (в особенности содержащие эстрадиола валерат) могут быть использованы некурящими женщинами в отсутствие у них факторов риска, связанных с гиперкоагуляцией, или других противопоказаний¹⁰.

Трудовые будни эпителия

Одно из основных «слабых мест» (*locus minoris resistentiae*) в старшем репродуктивном возрасте — эпителий половых путей, в первую очередь влагалища, вульвы и шейки матки. Причина возникающих нарушений та же — **дефицит эстрогенов**. Именно он выступает «автором» множества гинекологических расстройств, причём атрофические изменения вульвовагинального эпителия и уротелия — далеко не единственное проявление эстрогенового дефицита. Предраковым поражением шейки матки, изменениям вагинального эпителия, их связи с эстрогенами и был посвящён доклад проф. **Светланы Ивановны Роговской** «Гормоны и эпителий влагалища».

Неопластические процессы в климактерическом периоде несомненно связаны с эстрогеновой недостаточностью, что влечёт за собой прекращение митотической активности парабазального эпителия и, следовательно, трансформацию влагалищного эпителия. Вследствие недостаточного количества гликогена из вагинального биотопа частично или полностью элиминируется его основной

компонент — лактобактерии, и освободившуюся экологическую нишу тут же занимают условно-патогенные микроорганизмы, создавая благоприятные условия для вагинального дисбиоза, который выступает самостоятельным фактором риска **цервикальных неоплазий**, по данным метаанализа 2012 года¹¹, увеличивая их вероятность на 51%.

Цервикальным неоплазиям на фоне дефицита эстрогеновых влияний у женщин старшего возраста способствуют и другие обстоятельства. Атрофированный эпителий легко травмируется; микротравмы и микротрещины при этом могут достигать слоя низкодифференцированных клеток и даже базальной мембраны. А поскольку пролиферативная активность эпителиальных клеток в условиях дефицита эстрогенов снижена, то заживление происходит преимущественно с участием низкодифференцированных клеток.

Протективное действие экзогенно вводимых эстрогенов в климактерическом периоде в отношении предраковых и раковых процессов сегодня нашло подтверждение в масштабном исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)¹², авторы которого в течение 9 лет наблюдали 308 036 женщин, чтобы оценить риск различных факторов в развитии CIN III, карциномы *in situ* или инвазивного рака шейки матки. Согласно результатам этой грандиозной работы, **менопаузальная гормональная терапия снижает вероятность онкологических заболеваний в 2 раза**. По данным другого исследования, проведённого на базе онкогинекологического центра Центральной клинической больницы в Праге (2010), длительное применение гормональных препаратов снижает риск и некоторых других заболеваний¹³.

- Предупреждает рак яичников и эндометрия; при этом защитный эффект увеличивается по мере длительности применения средств — каждые 5 лет на 20%.
- Уменьшает риск рака молочных желёз и яичников у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Проф. С.И. Роговская в своём докладе подвела итог многолетней дискуссии: приём комбинированных гормональных контрацептивов не увеличивает вероятность цервикального рака. Рекомендации



Светлана Ивановна Роговская, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАПО (Москва)





Долой морщины!

Обсуждение одной из наиболее животрепещущих проблем для современной женщины, предъявляющей высокие требования к своей внешности, прошло в рамках доклада «Современные возможности коррекции возрастных изменений кожи. Взаимодействие косметолога и гинеколога». Как отметила доц. **Галина Александровна Наумчик**, представитель Школы инъекционных технологий проф. Я.А. Юцковской, девять из 10 пациенток косметологического кабинета приходят именно с целью убрать внешние признаки старения кожи. Однако сегодня накопилось достаточное количество данных, чтобы утверждать: достичь видимых результатов **только** от косметических процедур невозможно.

Дело в том, что на состояние кожного покрова (толщину, эластичность, гигроскопические свойства, кровоток, барьерную функцию, рост волос) определяющее влияние оказывают, конечно же, женские половые гормоны — преимущественно эстрогены¹⁵. Главная их задача в коже — регуляция следующих процессов:

- Прлиферация и дифференциация клеток эпидермиса.
- Функционирование и митотическая активность фибробластов.
- Усиление синтеза фибробластами коллагеновых и эластических волокон.
- Регуляция образования и деградации коллагена.
- Сохранение водного баланса кожи.

Многоплановость указанных влияний имеет один результирующий вектор — **упругость и эластичность кожи**.

Дефицит эстрогенов сразу же отражается на коже в виде очевидных признаков естественного старения: она истончается, появляются мелкие поверхностные морщинки, сухость и лёгкое шелушение, чрезмерная статичность, склонность к травматизации и доброкачественным образованиям. Таким образом, можно уверенно утверждать, что для кожи лица, шеи, рук и декольте термины «старение» и «дефицит эстрогенов» следует во многом признать синонимичными.

Вывод прост: без адекватных уровней женских половых гормонов невозможно поддерживать структурную це-

[Для кожи лица, шеи, рук и декольте термины «старение» и «дефицит эстрогенов» следует во многом признать почти синонимичными.]

CDC и IARC (International Agency for Research on Cancer, Международная ассоциация по проблемам рака) 2010 года чётко постулируют: «...**риск инвазивного рака шейки матки** при приёме гормональных комбинированных средств для перорального использования **не повышается**, а явное учащение рака *in situ* представляет собой следствие более частой диагностики заболевания, поскольку таким женщинам чаще выполняют Пап-тест»¹⁴. В целом же докладчик резюмировала, что в сложившихся в России условиях перед назначением гормонального контрацептива цитологическое исследование в виде Пап-теста всё же необходимо*.

Как бы то ни было, атрофия вульвовагинального и цервикального эпителия требует адекватной коррекции: до наступления менопаузы — с помощью комбинированных контрацептивов (оптимально с биоидентичными эстро-

генами, например с эстрадиола валератом, входящим в состав «Клайры»), в перименопаузальный период — с помощью средств менопаузальной гормонотерапии.

Что касается вульвовагинального и уроэпителия, положительные влияния эстрадиола валерата и его метаболитов (в первую очередь эстриола, избирательно действующего именно на эпителиальную выстилку влагалища и уретры) будут чрезвычайно востребованы женщиной, не желающей смиряться с возрастом.

- Исчезнут неприятные признаки атрофического вагинита, в том числе сухость влагалища, зуд и жжение.
- Сократится риск циститов, как острых, так и хронических рецидивирующих.
- Женщина получит возможность вести полноценную сексуальную жизнь.

Не менее важно с точки зрения качества и продолжительности жизни, что такая терапия будет снижать риск цервикальных неоплазий.

* Подробнее см. статью С.И. Роговской «Эстрогены и эпителий: риски и польза» [StatusPraesens. 2014. №6 [17]. С. 41—46].

лостность и функциональные возможности кожи. Именно поэтому уход за ней не должен ограничиваться исключительно косметическими процедурами, и результаты исследования, в котором оценивали эффективность микродозированного гормонального средства с эстрадиола валератом в коррекции возрастных изменений кожи, свидетельствуют об этом как нельзя лучше. Это одна из первых работ в России, когда группа авторов, специализирующихся в дерматологии и косметологии, изучала состояние кожного покрова при восполнении эстрогенного дефицита¹⁶.

В зависимости от возраста участницы исследования сформировали три группы: 35–40 лет, 40–45 лет, 45–50 лет. Критериями исключения из исследования послужили данные анамнеза: перенесённый инфаркт миокарда, инсульт, заболевания сосудов, системные болезни (сахарный диабет и др.). Непрерывно в течение года все женщины принимали комбинированный гормональный препарат, включающий эстрадиола валерат и диеногест («Клайра»). За время наблюдения четырежды (до начала исследования, через 3, 6 и 12 мес) проводили диагностические тесты состояния кожи, пациенток осматривали дерматолог-косметолог и гинеколог-эндокринолог.

На момент начала исследования характеристика кожного покрова была следующей:

- Жалобы на сухость предъявляли 56,5% женщин.
- Уровень гидратации был снижен у всех пациенток.
- Показатели себуметрии (свидетельствующие о жирности кожи) были увеличены у 31% женщин.
- У 59% пациенток кожа имела щелочную реакцию, что указывает как на ослабление антибактериальной и антифунгицидной функций с повышением риска инфекционных осложнений, так и на обезвоживание кожи.

Итак, после адаптации организма к приёму препарата у всех участниц произошли значительные улучшения: повышение увлажнённости кожи почувствовали уже через 6 мес женщины 35–40 лет, в возрасте 40–50 лет эффект был чуть менее выражен. Повышение эластичности (растяжимость и способность обратно вернуться к первоначальным параметрам) отметили в середине исследования пациентки из групп 35–40 и 40–45 лет, в группе 45–50 лет результат заставил себя ждать несколько дольше и в целом оказался менее заметным. Через 12 мес приёма «Клайры» у всех участниц уменьшилась жирность кожи и её придатков, у подавляющего большинства (84%) восстановилось кислотно-щелочное равновесие. Что касается структурных изменений кожи, то и здесь у женщин всех возрастных групп произошли видимые улучшения: коллагеново-эластиновые волокна были ровные, правильно распределённые по всей поверхности дермы, что говорит об улучшении их функционирования.

Поскольку за время эксперимента никаких косметологических процедур женщинам не проводили, пояснила доц. Г.А. Наумчик, авторы не могли ожидать исчезновения морщин и выравнивания цвета лица, и тем не менее на фотографиях женщин до и после приёма изучаемого препарата заметно, что тон кожи улучшился, а выраженность некоторых морщин за счёт повышения тонуса кожи стала меньше.

Кроме состояния кожи также оценивали и качество жизни. С этой целью использовали два вида опросников —

WHQ (Women's Health Questionnaire) и широко применяемый в странах Европы и США SF-36 (The short form-36). Результаты показали, что гормональная поддержка женщин 35–50 лет позволяет снизить частоту и выраженность депрессивных и физических расстройств, улучшить память и концентрацию внимания, восстановить нормальный сон. Кроме того, терапия благоприятно отражается на сексуальной функции и общем состоянии здоровья, способности выдерживать физические нагрузки, энергичности, эмоциональном состоянии и др. Однако лучше всего о пользе гормонотерапии отзываются сами участницы опросов — довольными остались 95,1%.



Сегодня женщина отказывается стареть — это неоспоримый факт, который виден невооружённым глазом в современном обществе. Похоже, время классических «бабушек» постепенно отходит в прошлое. В наши дни женщина старшего возраста всё чаще следит за собой, выглядит ухоженной, а паспортный возраст расходится с визуальным на десятилетия. Сегодня это чрезвычайно типично для западных стран, однако тот же процесс уже замечен и у нас. И хотя среднестатистическая российская пенсионерка выглядит несколько старше западной, да и продолжительность жизни у неё меньше, разница хорошо заметна, если срав-

[Лучше всего о пользе гормонотерапии возрастных нарушений отзываются сами участницы опросов — довольными остались 95,1% из них.]

нить поколения: в начале XXI века женщина 60 лет в России гораздо в меньшей степени «бабушка» при сравнении со своей матерью в том же возрасте. И это — яркое свидетельство того, какие перспективы открывает наука перед женщиной, не желающей мириться с возрастом и активно предупреждающей старение.

Вот почему в рамках проблемы профилактики возрастных изменений как таковой рассматривать комбинированные эстроген-гестагенные средства в качестве сугубо контрацептивного препарата сегодня было бы уже не вполне верно. Скорее всего в ближайшие годы мы станем свидетелями того, как с лечебных аспектов контрацепции акценты плавно сместятся в сторону так называемой anti-ageing-терапии («анти-эйджинг»). Именно поэтому anti-ageing-контрацепция — также очень вероятное будущее, поскольку затрагивает она сразу три аспекта старения: предупреждает поражение органов-мишеней, поддерживает вагинальный эпителий и регулирует состояние кожи. А что ещё нужно женщине для молодости и здоровья? **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

равнение на грудь!



Споры о том, в чьей зоне ответственности сегодня молочные железы, не утихают до сих пор. И это несмотря на то, что Приказ МЗ РФ №572н, казалось бы, расставил все точки над «i», оставляя молочные железы под опекой акушера-гинеколога. На поверку же оказалось, что из 100 женских консультаций (в Москве!) только восемь имеют такого специалиста. Тем не менее практика показывает, что молочные железы невозможно оставить без внимания сразу нескольких отраслевых специалистов — маммологов, акушеров и гинекологов, онкологов, врачей лучевой диагностики и пластических хирургов.

О том, насколько высок интерес практикующих врачей к этой проблеме, сколь востребованы современные знания и междисциплинарное взаимодействие, можно судить по тому факту, что за 2 дня работы III Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы», прошедшего 23–24 мая 2014 года в Москве, мы зарегистрировали 1249 делегатов, представляющих 67 регионов РФ (от Владивостока до Калининграда и Крыма), шесть стран ближнего зарубежья и 201 город. Невзирая на погожие майские выходные, залы заседаний были переполнены. И послушать-посмотреть было на что!

Состоялись 18 секционных заседаний, мастер-классы и круглые столы, прозвучало 93 доклада.

Традиционно мероприятие начал утренний pre-course с разбором клинических случаев запущенного рака молочной железы. Кстати, даже в столь ранний час в зале было более 400 делегатов. Проф. А.Г. Кедрова была весьма убедительна и представила сразу два случая, вызвавших много вопросов в рамках разгоревшейся дискуссии.

Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака молочной железы. При этом за последние 10 лет сформировалась печальная тенденция к «омоложению» рака: доля пациенток в возрасте 19–39 лет с этим диагнозом возросла на 34%. С этого начала свой доклад проф. Н.И. Рожкова, президент Российской ассоциации маммологов. Уже не вызывает сомнения, что именно маммологический скрининг, своевременный и всеохватывающий, снижает смертность женщин от рака на 50%. В каждой стране есть собственные нюансы скрининговых программ (например, возраст женщин и годичная кратность обследования), однако неизменной остаётся цель их внедрения — раннее выявление клинически скрытых форм рака молочной железы. Об этом говорил в своём докладе член-корр. РАМН А.Д. Каприн, много внимания уделивший и новейшим технологиям диагностики рака, и молекулярно-биологическим исследованиям, УЗИ и рентген-диагностике.

Ярким и незабываемым акцентом Форума стали принятие правил маммологического скрининга и торжественная линейка, где известная писательница и сторонница благотворительного движения против рака Д. Донцова вручила символы признания заслуг номинантов — пионерские галстуки — настоящим лидерам-пионерам российского скринингового движения.

Настоящий аншлаг (переполненный зал, делегаты, стоящие даже за дверью) был на секционном заседании «Молочные железы и гинекологические болезни: врачу — не пропустить, женщине — не бояться»; на заседании, посвящённом проблемам грудного вскармли-



**III Междисциплинарный форум
МЕДИЦИНА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Москва, 23–24 МАЯ 2014 г.**



вания, были представлены контраргументы терапевтических тактик ведения лактационного мастита, вызвавшие оживлённую дискуссию, не оставившую равнодушным ни одного из присутствовавших в зале делегатов; а проф. А.А. Сотников доложил новые данные об анатомии молочной железы, требующие пересмотра существующих подходов к операциям на этом органе и объясняющие до сих пор необъяснённые, хотя и давно известные особенности синтеза и выведения грудного молока.

Невозможно в столь сжатом формате рассказать обо всём, чем запомнился Форум. Но мы по-прежнему уверены, что лучшая форма получения передовой информации — 100%-е погружение в атмосферу образовательного мероприятия. Затронутая тема оказалась настолько интересной, что мы обязательно снова вернёмся к её обсуждению и на других образовательных мероприятиях. Кстати, впереди одно из самых любимых нашей аудиторией мероприятий — VII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы», который пройдёт 6–9 сентября 2014 года в Сочи. Присоединяйтесь!

Фотоотчёт о мероприятии можно посмотреть на сайте www.praesens.ru.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Маклецова С.А., Вершинская О.А., Руднева О.Д. Бактериальный вагиноз у беременных: нерешённые вопросы // StatusPraesens. —

М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 85–91.

• Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю. Фитотерапия в XXI веке: статус, доказательность, безопасность // StatusPraesens. —

М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 94–101.

сложные вопросы без ответов

Бактериальный вагиноз у беременных: нерешённые вопросы



Авторы: канд. мед. наук Светлана Александровна **Маклецова**; Ольга Анатольевна **Вершинская**, Ольга Дмитриевна **Руднева**, StatusPraesens (Москва)

Вагинальный биоценоз при беременности — тема крайне контраверсионная. И прежде всего из-за особой устойчивости нормальной микрофлоры влагалища к нарушениям микробного баланса. Поскольку гестационные механизмы предполагают ряд изменений эпителия (и влагалищной среды в целом), обеспечивающих чрезвычайно комфортные условия для доминирования вагинальной лактофлоры, бактериальный вагиноз во время гестации возникает реже (29,8%)¹, чем у женщин вне беременности. Именно эта особенная устойчивость диктует прогрессивному врачу **политику невмешательства** во «внутренние дела» вагинального биоценоза без особой необходимости.

Однако есть и другая сторона вопроса: если дисбаланс вагинальной микрофлоры всё же возник, его последствия могут быть более чем серьёзными. Бактериальный вагиноз достоверно сопряжён с повышенным риском **досрочного завершения беременности**². Другая опасность — риск восходящего проникновения инфектов и послеродовых осложнений^{3–6}, доказанная угроза родовых травм. Бактериальный вагиноз опасен и для плода — растёт риск внутриутробного инфицирования и септических осложнений у новорождённых.

При подобных осложнениях всегда возникает довольно здравая мысль о том, что устранение дисбаланса вагинального

биотопа в целом не потребовало бы каких-либо особых временных или финансовых затрат. Однако «после драки кулаками не машут». Так, может быть, в биоценоз всё-таки стоило вмешаться?

Бактериальный вагиноз и эндометрий

Опасность вагинального дисбиоза во время гестации была ещё в 2003 году наглядно продемонстрирована масштабным метаанализом⁷, объединившим результаты 18 клинических исследований с внушительным количеством преждевремен-

[Бактериальный вагиноз в период вынашивания плода достоверно сопряжён с повышенным риском досрочного завершения беременности.]

А что говорят ведущие российские специалисты?



Проблеме бактериального вагиноза и необходимости его лечения было посвящено одно из выступлений эксперта международного уровня докт. мед. наук, зав. лабораторией микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, проф. Алевтины Михайловны **Савичевой** (в рамках секционного заседания по

вопросам осложнённой гестации) на II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 3–5 апреля 2014 года). В числе наиболее серьёзных последствий нарушения вагинальной экосистемы докладчик обозначила всё тех же фигурантов: самопроизвольный аборт на раннем сроке, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. По мнению проф. А.М. Савичевой, если необходима терапия, то крайне важно **не опоздать** с её началом — оптимально назначать лечение в I или в начале II триместра, но не позднее 20 нед гестации.

Однако если при чёткой симптоматике всё довольно очевидно, то надо ли что-то делать при **бессимптомном** течении заболевания, когда пациентка ни на что не жалуется? Отвечая на этот вопрос, проф. А.М. Савичева апеллировала к мировым рекомендациям — Европейским стандартам диагностики и терапии ИППП⁸ и протоколам CDC⁹: при отсутствии симптомов, когда диагноз выявлен только с помощью микроскопии, антимикробную терапию следует отложить до манифестации бактериального вагиноза. Согласно этим рекомендациям, медикаментозное вмешательство следует считать оправданным при наличии:

- жалоб со стороны пациентки и клинических проявлений заболевания;
- отягощённого анамнеза беременной (к таковым, по мнению докладчика, могут быть отнесены выкидыш во II триместре гестации, преждевременные роды), даже если вагиноз протекает бессимптомно;
- предстоящей операции.

[Тематика преждевременных родов, столь актуальная сегодня для нашей страны, заставляет вновь и вновь обращаться к вопросу: нужно ли лечить бактериальный вагиноз при беременности?]

но родивших женщин — 20 232. Метаанализ назывался «Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов». Риск несвоевременного родоразрешения оказался тем выше, чем раньше возник дисбиоз при гестации — у 1400 пациенток с бактериальным вагинозом, выявленным на 16-й неделе беременности, риск в 7 раз превышал таковой у обследуемых с нормоценозом. При обнаружении вагиноза до 20-й недели и на сроке 20–37 нед вероятность преждевременных родов оказалась больше в 4–2 раза (соответственно) — тоже очень существенно⁷.

Сведения об опасности бактериального вагиноза для вынашивания беременности до положенного срока продолжают поступать. Одни из самых свежих, 2013 года, были опубликованы в журнале PLoS ONE* — работа А. Свидзинского и соавт¹⁰. Авторы изучали образцы эндометрия, полученные в результате кюретажа полости матки **после замершей беременности**. Накануне выскабливания проводили диагностику бактериального вагиноза методом FISH** (диагностическая точность 95% при чувствительности 83% и специфичности 97%). Корреляция оказалась довольно впечатляющей: при замершей беременности заболевание обнаружили более чем у 40% женщин, при этом у половины из имеющих достоверный влагалищный дисбиоз **на эндометрии была найдена плотная биоплёнка**, организованная *Gardnerella vaginalis*.

Процитированное исследование выводит проблему бактериального вагиноза на новый уровень, постулируя его критическую для беременности потенциальность распространяться в верхние отделы полового тракта (в эндометрий и даже выше — к фаллопиевым трубам, где авторы исследования также нашли гарднереллёзную биоплёнку).

Обсуждая результаты, А. Свидзинский в качестве одной из вероятных гипотез взаимосвязи бактериального вагиноза и досрочного завершения беременности выдвинул два важных тезиса. Во-первых, он делает вывод о том, что «...мнение о перманентной стерильности эндометрия теперь уже нельзя считать вполне обоснованным». Во-вторых, на роль одного из ключевых механизмов неблагоприятного исхода беременности на фоне бактериального вагиноза автор выдвигает **непосредственную близость** к эндометрию и амниону бактериальной биоплёнки, сформированной *Gardnerella vaginalis*. В результате пока не изученных механизмов хрупкое равновесие может сдвигаться, и ранее невидимые для иммунной системы бактерии (плотно «упакованные» в биоплёнку) становятся причиной **провоспалительного ответа эндометрия**, что несовместимо с продолжением гестации.

Провоспалительные цитокины активируют НК-клетки и фагоцитарную активность макрофагов, находящихся в эндометрии и децидуальной ткани, что может оказать прямое повреждающее воздействие на течение беременности.

Именно тематика преждевременных родов, столь актуальная сегодня для нашей страны, заставляет вновь и вновь обращаться к вопросам: нужно ли лечить бактериальный вагиноз во время беременности и чем лечить оптимально?

* PLoS ONE — рецензируемый научный журнал (свободного доступа, выпускаемый Общественной научной библиотекой с 2006 года.

** Подробнее см. статью «Правила антибиотикотерапии: зачем и почему» на с. 23.

Тактические манёвры

Единой и принятой во всём мире лечебной тактики при сочетании бактериального вагиноза и беременности до сих пор не существует. Безусловно, CDC⁹ имеет свою точку зрения, однако в текущем году этой точке зрения исполнится 4 года. Можем ли мы сегодня руководствоваться выводами из научных доказательств 4-летней давности, когда накоплен действительно немалый объём новых сведений и данных?

Как бы то ни было, CDC постулирует, что лечение бактериального вагиноза во время гестации следует проводить в двух ситуациях: когда присутствуют клинические проявления дисбиоза (женщина предъявляет **жалобы**) и при **бессимптомном** течении бактериального вагиноза — но только в случае **«отягощённого анамнеза»**.

К сожалению, точных разъяснений по поводу анамнестической отягощённости CDC не приводит, а потому в российских реалиях мы можем предполагать столь широкий спектр состояний (от преждевременных родов в анамнезе до экстрагенитальных заболеваний), что практически каждая беременная могла бы быть отнесена к этой нечётко очерченной группе. Таким образом, возможно, для России и стоило бы принять такую точку зрения, **если бы не соображения противоположного толка**: в США с 2007 года, если женщина не жалуется на выделения из половых путей, никаких дополнительных исследований не проводят. При этом, что самое важное, официальная статистика не зарегистрировала ухудшения исходов беременностей на уровне популяции¹¹. Так что в настоящее время вопрос о том, лечить или не лечить бессимптомный бактериальный вагиноз у беременных, точного ответа не имеет.

Контраверсии диагностики

Вопросов о целесообразности лечения **клинически выраженного** бактериального вагиноза у беременных не возникает — его, несомненно, лечить следует. Однако и тут не всё просто: не прекращаются дискуссии и научные поиски рациональ-

ной и достоверной диагностики. Критерии Ньюджента¹² постепенно вытесняются доступными и простыми критериями Амсея¹³, на очереди — высокоточные методы ПЦР в реальном времени, позволяющие оценить вагиналь-

базы», каковой служит слущенный эпителий), а по FISH-анализу осадка первой порции мочи.

Тем не менее свои контраргументы есть и у привычных критериев Амсея. По последним данным, чувствитель-

[Рекомендованные CDC в 2010 году терапевтические подходы не смогли стать «панацеей» в случае бактериального вагиноза вне беременности — рецидивы возникают действительно часто.]

ную микрофлору буквально поштучно, а мировой лидер в изучении бактериальных сообществ (уже упоминавшийся проф. А. Свидзинский) предлагает революционную методику диагностики бактериального вагиноза не по мазку (бессмысленно ориентироваться на численность бактерий у «кормовой

ности и специфичность метода не снижается даже при использовании всего двух критериев из четырёх, т.е. диагноз можно ставить только при наличии специфических белей и увеличении pH^{14–16}. Однако этот факт для нашей страны нельзя назвать упрощающим диагностику, — увы, справедливости



© Wavebreak Media / Фотобанк Лорис

ради стоит признать, что метод Амселя в России до сих пор не реализован в полной мере: к рН-метрии прибегают крайне редко, аминную пробу делают далеко не везде (вероятно, тому виной «непреодолимые» сложности в выполнении задачи «найти и держать в смывовой склянке с КОН»), а микроскопию нативного мазка почти нигде не проводят¹⁷.

с антибиотиками: клиндамицином (300 мг дважды в день) или метронидазолом (250 мг или 500 мг трижды или дважды в день соответственно) перорально в течение 7 дней. Скрининг и лечение проводят в начале II или III триместра гестации. Применение метронидазола в I триместре в мировой практике приводит к нежелательным побочным эффектам; в российских же условиях

ные средства, среди которых выделяют повидон-йод, деквалиния хлорид, хлоргексидин в свечах (все препараты — местно)¹⁸.

При этом даже рекомендованные CDC в 2010 году терапевтические подходы не смогли стать «панацеей» в случае бактериального вагиноза вне беременности — рецидивы возникают не так уж и редко: у 30% пациенток через месяц после окончания терапии, у 70% — спустя полгода и почти у всех (90%) — по истечении года^{19–21}. Одним из объяснений подобного «поражения» лечебной тактики, рекомендованной Центром по контролю и профилактике заболеваний в США, считают специфическую особенность микроорганизменных биоплёнок (в основном образованных *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*) восстанавливать свою повреждённую структуру.

В исследованиях²² был обнаружен любопытнейший факт — возникающее под воздействием метронидазола (*in vitro*) отверстие в биоплёнке способно затягиваться уже спустя 2 сут. Возможно, именно с этим феноменом связаны частые рецидивы бактериального вагиноза. А вот лактобациллы, проникая в биоплёнку, вполне успешно вызывают её истончение и приводят к гибели патогенов. В исследованиях продемонстрирована оправданность двухэтапной терапии — совместного применения антибиотика и пробиотического препарата²².

Восстановление нормальной лактофлоры влагалища следует считать **основной целью** лечения бактериального вагиноза, поскольку именно лактобактерии играют ведущую роль в поддержании стабильности влагалищной среды. Изолированная терапия (антибактериальная, антисептическая) не способна обеспечить эффективную профилактику возможных рецидивов заболевания и даже наоборот повышает частоту дисбиотических нарушений. Казалось бы, парадокс, но на самом деле всё очень последовательно — назначаемые препараты, устраняя нежелательные агенты, попутно усугубляют уже имеющийся дисбаланс вагинальной микрофлоры.

Таким образом, действенная профилактика бактериального вагиноза после завершения курса антибиотикотерапии обязательно подразумевает восстанов-

[Возникающее под воздействием метронидазола (*in vitro*) отверстие в биоплёнке способно затягиваться уже спустя 2 сут. А вот лактобациллы, проникая в биоплёнку, вполне успешно вызывают её истончение и приводят к гибели патогенов.]

Чем и как лечить?

На настоящий момент в мире всё большую популярность приобретает **двухэтапная** лечебная стратегия, при которой за привычной противомикробной терапией следует восстановление нормального пула лактобактерий.

Те же международные протоколы CDC⁹ для лечения бактериального вагиноза **во время беременности** рекомендуют следующие терапевтические схемы

этот препарат запрещён во время I триместра и лактации, а во II и III триместре его назначение возможно только по жизненным показаниям. Аналогичная ситуация складывается с вагинальным кремом клиндамицина: допустимо использовать его в I триместре, только когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода (РАС). Таким образом, отечественные эксперты убедительно рекомендуют во время I триместра гестации назначать альтернатив-

При изолированном кандидозном поражении

Основной терапевтической тактикой **при вульвовагинальном кандидозе** у беременных признано местное применение азолов (клотримазола и др.; доказательность А). В качестве альтернативы разрешено использование антибиотиков.

Отечественные рекомендации включают:

- интравагинальное назначение азолов; курс лечения может достигать 7 дней (Институт здоровья семьи, Москва, 2009);
- до 12 нед — натамицин 100 мг в сутки в течение 3–6 дней (РОАГ, 2013; РОДВК, 2012);
- после 12 нед — клотримазол (суппозитории 100 г или 1% крем 1 раз в сутки в течение 7 дней; РОДВК, 2012).

Согласно Международным протоколам CDC⁹, в период гестации следует применять только местные азолы в течение 7 дней. По данным IUSTI (2011), у 70–90% пациенток эффективным оказывается нистатин (курс лечения — 2 нед), но использовать его разрешено исключительно в случае нечувствительности микроорганизмов к азолам. А вот тинидазолы Международным союзом по борьбе с ИППП отнесены к категории доказательности C¹⁸.

Один за всех и все за одного!





ление рН влагалищной среды и **нормального пула лактобацилл**. Для этих целей используют различные препараты, содержащие живые лактобактерии (в составе вагинальных капсул)^{23,24}, аскорбиновую кислоту²⁵, а также гель молочной кислоты²⁶. Положительный эффект на микроэкологию влагалища показан также для лактулозы: одновременно с восстановлением содержания кишечных лакто- и бифидобактерий она почти трёхкратно повышает «поголовье» вагинальной лактофлоры.

Неизменные спутники

Бактериальному вагинозу, как характерному дисбиотическому процессу, «одиночество» не грозит, особенно при беременности. Более чем у половины пациенток заболевание сопровождается расстройством функций кишечника, обусловленным дефицитом нормофлоры, а каждая четвёртая страдает от **одновременного кандидозного поражения**^{27,28}.

[Оптимальным могло бы быть средство, способное пролечить женщину «одним выстрелом», причём не только за счёт воздействия на большинство инфекционных агентов, вызывающих бактериальный вагиноз и кандидоз, но и в связи с отсутствием выраженного влияния на состав нормальной лактофлоры.]

Сопутствующую инфекцию традиционно связывают с дисбиозом различных микроэкосистем организма, и грибковое поражение половых путей на фоне бактериального вагиноза — пример **единого дисбиотического процесса**.

В норме влагалищный биотоп здоровых женщин вполне легитимно содержит небольшие количества спор или псевдомицелия грибов рода *Candida* — их численность не должна превышать 10^4 КОЕ/мл. Важно, что при бактериальном вагинозе количество кандид может увеличиваться на 30–35%²⁹ без развития симптоматики, однако нередко, особенно во время беременности, бактериальный вагиноз напрямую сочетается с вульвовагинальным кандидозом — по различным данным отечественных исследований, с частотой от 9 до 27,7%^{30–32}. Для практикующего врача важно, что при сочетании обоих инфекционных процессов монотерапия антимикотиками не даст выраженного эффекта, а изолированное лечение дисбиотического процесса не обеспечит пациентке облегчения симптоматики.

Спектр препаратов, разрешённых к применению во время беременности, довольно узок, в том числе у пациенток с инфекционными поражениями. Выбирать терапевтическую схему следует с учётом безопасности и высокой клинической эффективности. В целом во время гестации предпочтительны лекарственные средства **для местного применения**: практически полное отсутствие системной абсорбции позволяет снизить риск побочных эффектов, а благодаря прямому введению в очаг инфекции становится возможным и снижение курсовой дозы препарата.

Оптимальным могло бы быть средство, способное пролечить женщину «одним выстрелом», причём не только за счёт воздействия на большинство инфекционных агентов, вызывающих бактериальный вагиноз и кандидоз, но и в связи с отсутствием выраженного влияния на состав нормальной лактофлоры. Одним из решений может стать использование «Тержинана», сочетающего активность в отношении разнообразных патогенных микроорганизмов с противогрибковым воздействием^{17,29}. Его эффективность при нарушениях микроэкологии влагалища у беременных убедительно доказана ведущими российскими учёными.

В проспективном когортном рандомизированном исследовании под руководством светлой памяти проф. Игоря Олеговича **Макарова**, одного из авторитетнейших акушеров-гинекологов страны, изучали сравнительную эффективность местной терапии бактериального вагиноза у **бб беременных** (на фоне сопутствующего ожирения). Пациентки первой группы в качестве местной терапии получали комплексный препарат на основе неомидина, вторая группа применяла суппозитории с клиндамицином; женщины третьей группы использовали препарат хлоргексидина биглюконата. Уже на 2–3-и сутки после начала терапии исследователи наблюдали ослабление симптоматики, а клиническую эффективность в целом оценивали на 14-е сутки после завершения курса лечения. Микробиологическое исследование подтвердило значительное снижение числа условно-патогенных микроорганизмов и нормализацию биоценоза, однако при последующем наблюдении именно у пациенток, принимавших «Тержинан», отмечали минимальную частоту рецидивов³³.

Акад. Владимир Николаевич **Серов** и соавт. также изучали нарушение нормоценоза влагалища у беременных, но преимущественно во II триместре³⁴. Проведённое ими исследование охватило 85 пациенток (срок гестации от 13 до 27 нед включительно) с диагнозом «бактериальный вагиноз» (при отсутствии сопутствующих инфекций, передаваемых половым путём, тяжёлых экстрагенитальных или эндокринологических заболеваний). Выбранная терапия* позволила достичь ощутимых успехов — у 96,5% (82 женщин) отмечено устранение патогенных микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом. Причём крайне важно и даже неожиданно, что у 80 пациенток удалось нормализовать уровень лактобацилл (титр 10^6 – 10^8 КОЕ/мл), из чего авторы сделали вывод о **минимальном влиянии** «Тержинана» на лактобациллярный пул.

В рамках указанного исследования учитывали также течение беременности, родов и послеродового периода. Было показано, что у всех беременных, получавших лечение бактериального вагиноза во II триместре гестации, ранний послеродовой или послеоперационный период протекал без гнойно-септических осложнений, а обследование новорождённых не выявило инфекционно-воспалительных заболеваний.



Врачебная тактика при **бессимптомном** бактериальном вагинозе беременных до сих пор остаётся весьма контрверсионной. С одной стороны, нужно учитывать опасность такого «соседства» в плане осложнений в течение гестации как на ранних (нарушение имплантации и инвазии трофобласта), так и на более поздних сроках (преждевременные роды). С другой стороны, природа в физиологических условиях беременности сама заботится о благополучии растущего плода, и во многих ситуациях лучше ей не мешать. Так что вопрос о целесообразности лечения лабораторно выявленного вагинального дисбиоза остаётся открытым. Приглашаем к дискуссии. **SP**

* Препаратом «Тержинан».

Библиографию см. на с. 116–119.

ТЕРЖИНАН
10

ТЕРЖИНАН
6

Разрешен к применению со второго триместра беременности

**Быстрый старт
Отличный результат**

000 «Русфик»
Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦНТ
E-mail: info@rusfic.com, тел./факс: +7 495 258 20 06

**BOUCHARA
RECORDATI**

Реклама

Благодаря Альберу Камю мы узнали, что «...мор имеет обыкновение повторяться». Однако, как писал классик, эпидемия обычно застаёт людей врасплох. Так, «чёрная смерть» (бубонная чума) в XIV веке унесла жизни более трети населения Европы, «белая чума» (туберкулёз) послужила причиной гибели четверти взрослых европейцев.

Согласно мировым данным, человечество находится на грани инфекционной катастрофы. Сегодня над нами нависла новая смертельная опасность, окрашенная в красный цвет. Именно поэтому задачей нашего Интернет-ледокола стал поиск правды о «красной чуме».

internet Ледокол



© Иванов Виталий / ИТР-ТАСС

Ганс Х. Грам в 1884 году описал бактерии, которые не накапливают синий кристаллический краситель, зато после промывания даже обычной водой великолепно окрашиваются контрастным сафранином в розовый или красный цвет. Эти бактерии получили название грамотрицательных — они имеют более мощную и непроницаемую клеточную стенку по сравнению с грамположительными и более устойчивы к атаке соответствующих антител. Среди них — *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* и *Pseudomonas*, ещё совсем недавно считавшиеся низковирулентными и опасными лишь для людей с ослабленным иммунитетом.

Новая «красная чума»

<https://www.mja.com.au/journal/2013/198/5/gram-negative-resistance-can-we-combat-coming-new-red-plague>

Эта одна из самых знаковых публикаций 2013 года вышла в The Medical Journal of Australia, где авторы впервые вводят термин «красная чума», имея в виду красный цвет окраски грамотрицательных бактерий, к которым принадлежат почти все известные на сегодня супербаки. Их родина — Индия: именно там были впервые выявлены мультирезистентные штаммы микроорганизмов. С тех пор проблема супербактерий распространилась далеко за пределы страны, добравшись чуть ли не до любого уголка земного шара. Так, учёные с Зелёного континента констатировали: «...выделенные в Австралии микроорганизмы обладают практически всеми механизмами лекарственной устойчивости грамотрицательных бактерий, существующих в мире».

К настоящему времени свойства бактерий, «окрашенных в красный», опаснейшим образом изменились. Неизвестно, сколько атак противомикробной терапии (далеко не всегда обоснованной) приняли на себя бактерии-оппортунисты, но, обретя мощное оружие — защитные ферменты, — обороняться они научились отменно! Согласно оперативным сводкам учёных из разных стран, антибиотикоустойчивые «супербактерии» переходят в контратаку на всё человечество. И люди умирают от «банальных» инфекций. От пневмонии, энтерита и снова, как и 100 лет назад, от «родильной горячки».

Комментарий SP. К сожалению, распространение устойчивости микроорганизмов к антибактериальным средствам не зависит ни от национальных традиций, ни от государственных границ. Угроза растёт — и российскому акушеру-гинекологу о ней следует знать как можно больше.

Для следующего выпуска SP редакция готовит статью по докладу ВОЗ 2014 года «Мир вступил в постантибиотиковую эру».

В своём материале Ф. Дэвид (F. David) и соавт. связывают эту негативную тенденцию с неадекватным применением антибиотиков, в частности с внутривенным введением вместо перорального приёма при неосложнённых инфекциях мочевых путей, так называемой «антибиотикопрофилактикой», истощением запасов препаратов резерва в связи с использованием всей мощи противомикробной артиллерии при тяжёлых инфекциях и т.д. Авторы призывают скоординировать действия на правительственных уровнях для совместной борьбы с угрозой.

«Красный» уровень тревоги

Комментарий SP. Журнал SP не устаёт напоминать своим читателям об исключительной необходимости сменить идеологию антибиотикотерапии в условиях приближающейся катастрофы. И конечно, антибиотикам не место в ряду лекарств, свободно продающихся в аптеке. Подробнее см. статью «Врач и антибиотик: правила поведения» на с. 31.

<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>

В 2013 году CDC опубликовала данные о надвигающейся угрозе антибиотикорезистентности в США. Главной целью этого доклада было повысить осведомлённость населения о той опасности, которую таит в себе устойчивость бактерий к противомикробным средствам.

Авторы доклада уверены, что исходы болезней, вызванных мультирезистентными штаммами, для лиц высокого риска могут быть столь же фатальными, как и рак. По оценкам CDC, ежегодно в США более 2 млн человек за-

Амёба как троянский конь

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180131>

Антибактериальные стратегии по искоренению мультирезистентных бактерий в больницах малоэффективны. Вероятно, к ним следует добавить мероприятия, направленные против простейших! К этому выводу пришли исследователи из Университета Ага Хана (Карачи, Пакистан), изучив 120 проб окружающей среды, собранных на территории университетской клиники. Оказалось, что все 120 образцов содержат бактерии с лекарственной устойчивостью, а почти половина из них — амёбу рода *Acanthamoeba*. Амёбы «дают приют» бактериям и переносят их в себе. Вот почему меры, направленные против *Acanthamoeba*, могут быть эффективны и против супербактерий.

Комментарий SP. Тот факт, что амёбы сами по себе весьма патогенны, известен давно. Однако в 1980 году микробиолог Тим Руботэм открыл ещё один страшный секрет. Многие бактерии, даже будучи поглощёнными амёбой, великолепно себя чувствуют: они живы, вполне упитанны и прекрасно защищены от антибактериальных атак. Хочется верить, что со временем будет найден способ рассорить этих партнёров навсегда. То же относится и к тандему *Trichomonas vaginalis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Смертельная атака из засады

<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=34>

Хотя грамотрицательных супербактерий большинство, но и среди грамположительных есть свои «бактерии-убийцы». Например, представительница нормальной микрофлоры *Clostridium difficile*, которая способна буквально «добить» ослабленного пациента после курса противомикробной терапии по поводу любой госпитальной инфекции. Приём антибиотиков необычайно возбуждает клостридию, в результате чего размеры её колоний в кишечнике (а также в женских половых путях) увеличиваются в геометрической прогрессии. А вызванные ею антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит ежегодно становятся причинами смерти 14 тыс. американцев.

Для контроля за такими инфекциями-ассоциациями *C. difficile* с лекарственно устойчивыми грамотрицательными возбудителями была создана группа HAIC (Healthcare Associated Infections Community).

Комментарий SP. Появление супербактерий называют мстостью природы за человеческую изобретательность. Отныне только разумный подход к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний позволит защитить человека. Нам остаётся, как сказал Герберт Уэллс, «...приспособиться к изменившимся условиям или погибнуть как вид».

Ультрабактерии vs супербактерии. Надежда?

<http://www.nature.com/scientificamerican/journal/v309/n2/full/scientificamerican0813-24a.html>

Учёные решили найти союзников для борьбы с супербактериями среди... самих бактерий! Группа микробиологов во главе с Даниэлем Кадаури из Ратгерского университета сосредоточила своё внимание на двух бактериальных хищниках — *Micavibrio aeruginosavorus*, буквально «сседающей» другие микроорганизмы, и *Bdellovibrio bacteriovorus*, которая проникает внутрь бактериальной клетки и размножается в ней. Таким образом, живут они как и остальные паразиты — за счёт другого организма-хозяина.

Изучение ультрамикрпрокариот, и в частности их паразитических представителей, к которым относят упомянутых *Micavibrio aeruginosavorus* и *Bdellovibrio bacteriovorus*, началось около 20 лет назад. К настоящему времени учёные пришли к выводу, что хищные бактерии представляют собой экологический фактор, который управляет микробным разнообразием (Юркевич Э., 2007) в естественной природе и может быть применён в медицинских целях.

Комментарий SP. Главное, чтобы учёные просчитали и изучили все аспекты взаимодействия с такими «союзниками»! Здорово было бы привлечь их на свою сторону — здесь кроется одна из возможностей борьбы с супербактериями. Не менее важно понять, как разойтись с ними «полюбовно» и сохранить дружеские отношения после того, как все супербактерии в организме будут уничтожены.

болевают указанными инфекциями и не менее 23 тыс. из них умирают.

В своем отчёте CDC выделила три уровня угрозы, исходящей от инфектов с лекарственной устойчивостью. Наивысший уровень опасности признают за *Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Высокую опасность представляют метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), *Acinetobacter*, *Campylobacter*, флуконазол-резистентные штаммы

Candida (хоть и не бактерия, но её лекарственная устойчивость также вызывает серьёзную обеспокоенность у специалистов), ванкомицин-резистентный *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*. И наконец, относительный уровень опасности — ванкомицин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, эритромицин-устойчивые стрептококки группы А, клиндамицин-резистентные стрептококки группы В.



фитоконтраверсии

Фитотерапия в XXI веке: статус, доказательность, безопасность



Авторы: канд. мед. наук Светлана Александровна **Маклецова**,
Хильда Юрьевна **Симоновская**
(StatusPraesens, Москва)

Копирайтинг: Ирина Курочкина, Татьяна Рябинкина

В 2011 году независимая компания Online Market Intelligence провела социологическое онлайн-исследование, в котором приняли участие 2233 респондента из крупных российских городов. Они отвечали на вопрос: «Каким методам нетрадиционной медицины вы доверяете?» Лидером по степени доверия россиян стала **фитотерапия** — оказалось, что в неё верят 54,8% всех респондентов: 46% мужчин и 63% женщин. Согласно результатам другого социологического опроса, выполненного в 2012 году Некоммерческой исследовательской службой «(реда)», **современной медицине в целом** абсолютно доверяют 15% и доверяют с оговорками — 28% жителей России. Итого суммарный кредит доверия не превышает 43%.

Вывод прост: если говорить о комплаентности, то для средств растительного происхождения она очевидно выше, чем для препаратов классической фармакологии. Однако насколько эффективны фитосредства с научной точки зрения, можно ли считать их не просто «меньшим злом», а поистине достойной альтернативой? Вопрос не так прост, как может показаться.

Доказательная медицина всё прочнее входит в нашу повседневную клиническую работу, и всё чаще мерилom эффективности того или иного вмешательства становится убедительность накопленной доказательной базы. Опыт (свой собственный, коллег, научной школы — уже не так важно), **не во-**

шедший в мировую систему анализа данных, нередко остаётся за бортом современного алгоритма принятия клинических решений (decision making).

Любое вмешательство и назначение доказательная медицина проверяет на прочность. Подобную проверку уже **не** выдержали, например, папаверин в све-

чах и никотиновая кислота для внутримышечного введения (независимо от схем назначения, которые всегда отражали всего лишь традиции конкретного ЛПУ). По-прежнему сомнительны с точки зрения доказательности многие методы физиотерапии, гомеопатия, хотя в этих направлениях идёт небезыңтересная работа.

А вот фитотерапия для методов доказательной медицины — действительно крепкий орешек. И главное затруднение вовсе не в том, чтобы доказать эффект; всё сложнее. Чтобы добиться повторяемости результата, нужно быть уверенным в **однородности входящих условий**: таких-то больных с таким-то диагнозом лечили таким-то препаратом в такой-то дозе.

Доза — именно здесь кроется камень преткновения фитотерапии. Ведь указания о дозировании фитосредств часто весьма расплывчатые: «...принимать настойку по 1 ст.л. 3 раза в день», «...пить отвар по половине стакана утром и вечером». Приблизительность дозирования в сочетании с неоднородностью растительного сырья по качеству делает получение результатов с нужным уровнем убедительности по меньшей мере затруднительным.

И современное здравоохранение развитых стран реагирует на эти сложности фитотерапии жёстко и рационально.

Фитосредства в Европе: особый контроль

До настоящего времени оборот растительных препаратов в странах Европы регулировал закон 1968 года, принятый во времена, когда на рынке присутствовали лишь единичные наименования таких лекарств, не имевшие к тому же широкого клинического распространения. Формулировки этого документа были весьма мягкими, и значительных препятствий для разработки и реализации фитосредств он не создавал. Фактически существовала ниша в законодательстве, позволяющая эксплуатировать всеобщее стремление к «натуральному» и «естественному» и поставлять пациентам средства с неизвестной эффективностью и недоказанной безопасностью.

В 2004 году для содружества европейских стран был принят (однако вступил в действие не сразу, в 2011 году) закон с говорящим названием Herbal Directive (2004/24/EC). Его нормы позволяют продавать только растительные лекарства, прошедшие регистрацию в Управлении по контролю лекарств и медицинской продукции Великобритании (MHRA). Чтобы получить регистрацию, препарат должен отвечать ряду требований.

- Обладать данными о безопасном использовании на протяжении не менее 30 лет, из которых не менее 15 лет — в Евросоюзе.
- Иметь сертифицированные состав и дозировку.
- Пройти **испытания**, подтверждающие его эффективность и безопасность, а также обосновывающие показания, противопоказания, побочные эффекты и срок годности.

Однако и этого чиновникам Евросоюза показалось мало. Согласно новому законодательству, сфера применения растительных лекарств была ограничена такими относительно лёгкими состояниями, как простуда, мышечные боли, расстройства сна и т.п. Ограничения коснулись не только тра-

Опасности траволечения

Пресловутое стремление к «природному» и «натуральному» может сыграть с больным человеком поистине злую шутку даже в том случае, если сырьё и полученный из него препарат безупречны по качеству. К примеру, столь любимый в народе сок из свежих листьев алоэ опасен для пациентов с воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей, геморроем, маточными кровотечениями. Гипертоникам и людям с повышенной возбудимостью ЦНС нежелательны средства на основе лимонника и женьшеня. Клюква может вызвать обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Мочекаменная болезнь — противопоказание для употребления хрена, чеснока и даже шалфея.

При беременности во избежание атипичных реакций следует ограничить использование алоэ, женьшеня, полыни, зверобоя, травяных чаёв с душицей, ромашкой, чабрецом, листьями малины и т.д. Впрочем, вне гестации пациенткам гинеколога также следует внимательно относиться к фитотерапии: тот же зверобой **снижает эффективность гормональных контрацептивов**, а женьшень, гинкго и индол-3-карбинол повышают риск кровотечения при использовании варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия.

Для врача подспорьем при назначении пациентке терапевтических комбинаций с фитокомпонентами должен стать ресурс www.farmugroza.ru (информирует о возможных нежелательных эффектах сочетания) и книга «Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии» под ред. проф. Радзинского¹.

Даже однокомпонентные фитосредства надлежащего качества могут быть небезопасны в случае извращённой реакции на них у пациента. На сегодняшний день в мире поллинозом (аллергической реакцией на пыльцу растений) страдает около 10% населения; при этом у горожан заболеваемость в 4–6 раз выше, чем у сельских жителей. С каждым годом аллергиков становится всё больше: в начале XX века поллинозом страдало менее 1% населения Европы, а сегодня — каждый 6–10-й человек. Таким образом, если в семье рецепт подошёл бабушке, вовсе не обязательно, что внука лечить тоже безопасно.



диционных для Европы растительных препаратов, но также средств китайской народной медицины и Аюрведы.

Формулировки Herbal Directive могут показаться слишком суровыми лишь на первый взгляд. Исследование 2009 года, проведённое в Великобритании для MHRA, показало, что на протяжении 2007–2008 годов 26% взрослых жителей страны принимали хотя бы один растительный препарат. При этом 58% респондентов выразили уверенность в безопасности этих лекарств лишь на том основании, что они «натуральные». В действительности лекарственные растения имеют серьёзные противопоказания и оказывают побочные эффекты, а также могут агрессивно взаимодействовать с синтетическими препаратами. Достаточно вспомнить историю: до появления химического синтеза как такового многие смертельные яды имели растительное происхождение, т.е. были «натуральными».

1 мая 2011 года закон Herbal Directive вступил в силу: завершился 7-летний переходный период, отведённый для переустройства деятельности фармацевтических фирм фитотерапевтического сектора и подготовки необходимой документации. Описываемые нововведения Herbal Directive (2004/24/EC) распространяются на препараты, позиционируемые как лекарственные средства (как рецептурные, так и безрецептурные).оборот пищевых добавок (БАД) регламентируют документы Directive 2002/46/EC и Regulation (EC) №1924/2006, и там требования менее жёсткие, но тоже обязательные к соблюдению.

Вступившая в силу директива поставила процедуру регистрации растительных препаратов в один ряд с лицензированием синтетических лекарств. К настоящему времени поданы заявки на регистрацию 211 таких препаратов, из которых более половины уже приобрели новый статус. За тот же период 2011–2013 годов эксперты MHRA опубликовали более 10 предупреждений о небезопасности применения некоторых традиционных лекарственных средств на растительной основе и подсчитали, что каждый пятый образец традиционных индийских лекарственных средств на растительной основе, приобретённый через интернет-магазины, содержит свинец, ртуть, мышьяк.

Столь осторожное отношение к фитотерапии в развитых странах имеет под собой более чем серьёзное обоснование, поскольку весь процесс производства и использования фитотерапевтических средств (от сбора лекарственного сырья до домашнего хранения средства, купленного в аптеке) слишком подвержен влиянию **малопредсказуемых внешних обстоятельств**. Сложностей у фитотерапии в её классическом понимании действительно много.

Проблема точности

В целом эффективность фитотерапии зависит от многих факторов: соблюдения правил сбора растительного сырья, условий хранения и приготовления препаратов, учёта всех показаний и противопоказаний при их назначении. И, пожалуй, главная сложность состоит в невозможности обеспечения постоянной концентрации действующих веществ в готовой лекарственной форме. Причины для этого многочисленны и труднопреодолимы.



Неравномерность условий произрастания. На химический состав растений напрямую влияют метеорологические условия, влажность почвы и воздуха, вид местности (долинная, гористая) и другие климато-географические факторы. Например, растения одного вида, произрастающие на разных почвах, нельзя считать равнозначными по качеству и эквивалентными по содержанию активных веществ. Не менее важно время сбора растительного сырья, причём следует учитывать не только вегетативную фазу растений, но и фазу Луны и время суток, что в классических травниках обычно указывают отдельным разделом.

Сложности соблюдения технических условий (переработки, хранения, очистки). В ходе сортировки растений убирают примеси, повреждённые листья, некачественные плоды. Однако, например, производители фитопрепаратов на основе корня солодки говорят, что фильтруют лишь до песка, оставляя более мелкие частицы. Не менее принципиальны способы сушки и хранения лекарственного сырья. Цветки и зелёные части обычно сушат в тени, на сквозняках, а корни, плоды и семена — на солнце. Сохраняют растения в сухих ящиках. Ароматическое сырьё необходимо хранить в герметически закрытой посуде. Такие правила строго соблюдают далеко не все производители, а значит, выпускаемая ими продукция будет от партии к партии различаться по концентрации активных веществ.

Ухудшение экологической обстановки. Загрязнение окружающей среды промышленными предприятиями, автомобильным и железнодорожным транспортом, использование в хозяйстве



© Rapidge / iStock

[Важно учитывать, что БАДы не предназначены для лечения; при заболеваниях их применяют не вместо, а только наряду со специфической терапией, иногда — в качестве компонента лечебной диеты.]

пестицидов, техногенные катастрофы — всё это оказывает существенное негативное влияние на дикорастущие растения. С 1995 года аптекам Москвы запретили принимать у населения лекарственные травы, собранные в Московской области, поскольку в регионе не осталось экологически чистых мест, а собирать растения в городе, вблизи крупных дорог, железнодорожных путей и сельскохозяйственных угодий опасно. Можно считать, что аптечные фитопрепараты лучше заготовленных самостоятельно, поскольку профессиональные собиратели-заготовители работают в экологически благополучных районах, однако надеяться на безупречность человеческого фактора в ситуации, когда речь идёт о безопасности и здоровье, не очень разумно.

Выводы из всего этого можно сделать довольно неутешительные: вариативность фитосредств по качеству и безопасности выливается в **возможную** неоднородность и даже неоднозначность конечных клинических эффектов, хотя в целом польза ряда растительных препаратов доказана, и разнообразные средства растительного происхождения уже давно и прочно заняли свою клиническую нишу, в том числе в гинекологии.

Проверку на прочность выдержали

Доказательная медицина, безусловно, не обходит фитосредства своим внима-

нием, и **примеры** эффективных, конечно же, есть. Правда, с уровнем доказательности С.

Подтверждены положительные эффекты фитоэстрогенов из следующих растений: красного клевера и клопогона (цимицифуги кистевидной). Исследование, проведённое в стенах Санкт-Петербургской ГМА, показало, что экстракт **красного клевера** нивелирует проявления климактерического синдрома, устраняя нейровегетативные (приливы жара, сердцебиение, ознобы) и психоэмоциональные нарушения у пациенток². Такое действие красного клевера было подтверждено клиническим испытанием на базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова³.

Плацебо-контролируемые исследования женщин, находящихся в менопаузе и принимающих экстракт **цимицифуги кистевидной**, показали, что он подавляет симптомы климактерия (как и препараты конъюгированных эстрогенов) и достоверно снижает их выраженность и частоту^{4,5}. В борьбе же с проявлениями предменструального синдрома большей эффективностью обладает экстракт другого растения — **витекса священного**, который, кроме того, успешно применяют на протяжении многих лет в терапии масталгий. Согласно результатам плацебо-контролируемых испытаний, у 86% пациенток с циклической масталгией на фоне лечения снижается содержание пролактина в крови, у 65% — уменьшается вероятность мастодинии и восстанавливается менструальный цикл^{6,7}. При непереносимости или противопоказаниях к приёму агонистов дофамина назначение лекарственных препаратов на основе витекса священного оказывается достойной альтернативой.

Корень солодки и по сей день — предмет мощных научных исследований; правда, основное внимание уделяют активному веществу корня солодки голой — глицирризиновой кислоте⁸. Сегодня насчитывают уже более 37 клинических испытаний этой перспективной молекулы (в исследования в общей сложности вошли более 1700 пациентов). Она достоверно купирует воспалительные реакции и уменьшает частоту рецидивов при ВПЧ-инфекции^{9,10}, генитальном герпесе^{11–13}, ускоряет зажив-

ление при опоясывающем лишае^{13,14}, снижает риск инфицирования новорождённого при герпетической инфекции¹⁵. Более того, идут исследования возможностей применения глицирризиновой кислоты как противовирусного средства при ВИЧ-инфекции.

Широкое употребление получили всевозможные противовоспалительные отвары, и один из самых популярных — **отвар ромашки**. Препараты из цветков этого растения оказывают успокоительное, антисептическое, противосудорожное, болеутоляющее, вяжущее, противовоспалительное и кровоостанавливающее действие. Более того, отмечено, что отвар ромашки регулирует менструальную функцию, расширяет сосуды головного мозга, обладает антигрибковым и иммуностимулирующим действием. В гине-

слепое плацебо-контролируемое исследование проведено университетом Пенсильвании: специалисты оценивали действие ромашки при генерализованном тревожном расстройстве. Пациенты (n=60) принимали 220 мг фармацевтической ромашки либо плацебо с запахом ромашки, содержащее лактозу. Согласно выводам работы, участники исследования, принимавшие ромашку, показывали значительно более низкие результаты в тесте на уровень тревожности по сравнению с группой плацебо³.

Всемирная любовь к **алоэ**, вечнозелённому растению из семейства лилейных, тоже имеет под собой убедительные основания — сок и экстракт растения обладают доказанными антиаллергическим, противовоспалительным и противовирусным действиями.

[Приблизительность дозирования в сочетании с неоднородностью растительного сырья по качеству делает получение результатов с нужным уровнем убедительности по меньшей мере затруднительным.]

кологии его назначают внутрь при альгодисменорее и воспалительных заболеваниях женских половых органов, наружно — для спринцевания при кольпите, вульвите и эндоцервиците¹⁶.

Было выполнено довольно много клинических испытаний для оценки эффективности ромашки при тревожных состояниях. Рандомизированное двойное

Алоэ успешно применяют как слабительное средство при запоре и хронической атонии кишечника, у женщин в климактерический период, а также местно при лечении заболеваний шейки матки¹⁶.

И тем не менее сложностей всё равно много, а в центре по-прежнему остаётся **проблема точного дозирования**.

Вторая производная: БАД

Решением проблемы дозирования могли бы стать биологически активные добавки — БАДы. Согласно официальному определению, БАДы — это природные (идентичные природным) вещества, не зарегистрированные как лекарства. Они могут служить дополнительным источником соединений, которых в рационе человека не хватает, и включать в том числе растительные компоненты; БАДы по своему замыслу должны оказывать мягкое терапевтическое, профилактическое действие. Важно учитывать, что БАДы не предназначены для лечения; при заболеваниях их применяют не вместо, а только наряду со специфической терапией, иногда — в качестве компонента лечебной диеты.

По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ), большинство россиян (60%, в основном женщины и люди среднего возраста) заблуждаются в отношении БАДов, считая их просто дополнением к пище. Кроме того, распространено мнение о том, что БАДы — синоним слова «витамины» (16% респондентов, чаще молодёжь). Однако самое важное, что каждый четвёртый россиянин (23%) иногда принимает БАДы (2% делают это регулярно). В целом же 76% респондентов признались, что не имеют опыта употребления биологически активных добавок. Уровень потребления БАДов выше в крупных городах, женщины применяют эти средства вдвое чаще мужчин, а с возрастом заинтересованность в использовании заметно возрастает — так отражается в статистике лишь возрастающее с годами стремление человека к вечной молодости и здоровью.

Однако у БАДов есть один большой минус. В России при регистрации они не подлежат обязательным клиническим испытаниям. Именно поэтому дистрибьюторы БАДов предпочитают вкладывать средства не в проведение исследований, а в рекламу и продвижение своего продукта. Причём игнорируются исследования не только эффективности, но и безопасности. В России «барьер регистрации» в случае БАДов легко преодолить, поэтому на российском рынке сегодня существуют некоторые «пи-

Отравленная трава

Наглядный пример влияния экологической обстановки на лекарственные растения представляет исследование, проведённое в Волгоградской области¹⁷. Были изучены тенденции накопления тяжёлых металлов в лекарственном растительном сырье в типичных местах массового сбора (0–5 км от черты города). Выводы получились неутешительными. Главными загрязняющими веществами оказались тяжёлые металлы, причём их уровень в большинстве обследованных растений превышал предельно допустимую концентрацию (ПДК): например в листьях крапивы — в 1,09–1,44 раза (6,546–8,614 мг/кг). Зверобой, тысячелистник, пустырник и корни одуванчика содержали меди в 1,1–1,6 раза больше ПДК, а содержание цинка в зверобое и горце почечуйном в зонах сбора было выше нормы в 1,2 раза. При всём при этом практически у всех обследованных растений отсутствовали внешние признаки угнетения тяжёлыми металлами.

ФИТОНИРИНГ — СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ФИТОТЕРАПИИ*



ВЫРАЩИВАНИЕ** И РЕНТАБЕЛЬНОСТЬ В СРАВНЕНИИ С РАСХОДАМИ НА ПРИОБРЕТЕНИЕ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ



Вывод

ПРОГРАММНОЕ
УПРАВЛЕНИЕ
И ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЕ
ПРОИЗВОДСТВО
ОБЕСПЕЧИВАЮТ
БЕСПРЕЦЕДЕНТНОЕ
ДЛЯ ФИТОТЕРАПИИ
КАЧЕСТВО ГОТОВОГО
ПРЕПАРАТА.

* Разработана и запатентована компанией «Бионорика СЕ» (Германия), производителем высококачественных растительных и лекарственных препаратов.

** Закладка посевных площадей, культивирование, уборка урожая, сушка, очистка и упаковка, фиксированные расходы предприятия, выручка.

*** Это рынок, на котором покупатель мгновенно получает запрошенный товар, а продавец мгновенно получает платёж.

Источник: <http://kurs-kotirovka.ru/invest/chto-takoe-spotovyyrynok/#ixzz33aK2RUGs&>.

Вывод

Дорого,
но это единственный
путь гарантировать
стандартизованный
препарат на выходе.



© Iqego / Shutterstock.com

[У БАДов есть один большой минус. В России при регистрации они не подлежат обязательным клиническим испытаниям. «Барьер регистрации» в случае БАДов легко преодолим.]

щевые добавки», запрещённые в других странах (например, к таким относилась гуаровая камедь).

В целом же, несмотря на всё это, в последние годы официально разрешённое производство и оборот БАДов динамично растут даже во всех экономически развитых странах, где «барьер регистрации» преодолеть не столь просто. Хотя в России некоторые усилия уже предприняты. В «Концепции государственной политики в области здорового питания населения РФ» от 1998 года БАДы впервые определены как средства быстрого устранения дефицита эссенциальных нутриентов в рационе. Сейчас сформирована законодательная, нормативная и методическая база, обеспечивающая безопасность БАДов; в частности, их касается закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов»^{18,19}. **Официальные формулировки в инструкциях к БАДам** были приняты санитарным за-

конодательством России и производителями изменены быть не могут. Итак, БАДы могут быть использованы:

- для оптимизации углеводного, жирового, витаминного или иного обмена веществ при различных функциональных состояниях;
- для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека;
- для снижения риска заболеваний;
- для нормализации микрофлоры пищеварительного тракта;
- в качестве энтеросорбентов²⁰.

Один из достойных представителей группы БАДов, положительно оценённый с позиций доказательной медицины, — препарат на основе шелухи семян подорожника блошного (*Plantago psyllium*) и плодов сливы домашней (*Prunus domestica*)²¹. Его успешно используют в лечении запоров при беременности. Нарушение работы пищеварительной

системы у беременных опасно серьёзными осложнениями: возрастает риск преждевременного разрыва плодных оболочек, родового травматизма и послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний²². Более того, «натуральность» препарата значительно повышает приверженность этой группы пациенток к его приёму. Использование подорожника блошного при запорах подкреплено основательной доказательной базой — уровень В^{23,24}. Кроме того, сушёные плоды сливы домашней также превосходно работают как слабительное²⁵.

В 2010 году этот препарат был апробирован в России у 50 беременных с запорами. Уже через 10 дней его приёма микробиоценоз толстой кишки пришёл в норму, а отдалённые результаты оказались ещё интереснее — у пациенток восстановился биоценоз влагалища²⁶. К слову, у этого БАДа требования к дозированию были не столь жёсткими, потому что основной его эффект обеспечивают пищевые волокна.

Ясные перспективы трудного пути

Несколько последних десятилетий наконец-то привнесли в фитотерапию истинную научность. Руководителю одной из немецких компаний*, занимавшихся фитосредствами ещё с 1930-х годов, пришла в голову мысль стандартизировать **весь процесс** выращивания и производства растительного сырья и средств на его основе. Так родилась концепция **фитониринга**, один из важных компонентов которой — многоступенчатые фармакологические и клинические **испытания** получаемых **лекарственных средств**, и этим они в корне отличаются от БАДов.

Например, выращивание витекса священного (основа для препаратов «Мастодион», «Диклодинон») происходит на огромных плантациях острова Майорка: стабильный климат, хорошие почвы без истории использования в сельском хозяйстве, высокая инсоляция обеспечивают однородность производимого сырья. Той же цели служат отбор семян, стандартизованный процесс выращи-

* «Бионорика (Е») [Германия].

ния рассады. Педантизм проявляется во всех производственных процессах: концентрацию и биологическую активность вещества оценивают в несколько этапов, и лабораторному исследованию подвергают не только готовое лекарство в фабричной упаковке, но и очищенное вещество и только что выделенный из растения экстракт. Только при полной идентичности спектрометрических характеристик различных партий продукта препарат поступает в продажу*.

Однако самое главное заключается в том, что фитониринговые средства действительно точно дозированы — содержание экстрактов указано **точно в миллиграммах**. Это позволило наконец получать достоверные результаты исследований, проведённых в соответствии с жёсткими критериями доказательной медицины. Например, «Мастодинон» доказал свою эффективность в одной из самых сложных и точных областей — эндокринной гинекологии. Он уверенно сокращает синтез пролактина и способствует выработке прогестерона, что отражается в клинической эффективности препарата для купирования масталгии при лечении одного из самых распространённых маммологических заболеваний — дисгормональной дисплазии молочных желёз (уровень доказательности В)^{27,28}.

Идеология фитониринга не просто оправдана — она стала следующим этапом совершенствования фитотерапии, удовлетворяющим как науку, так и практическую медицину. Конечно, затраты на производство лекарственных средств из культивируемого сырья гораздо выше, чем при использовании некультивируемых дикорастущих растений (сегодня в мировой торговле до 90% растительного сырья — неконтролируемого качества), однако только полный контроль над всеми этапами производства гарантирует конечному потребителю ожидаемый от лекарства надёжный терапевтический эффект и высокую безопасность.



Вполне объяснимое стремление к «природности» и «естественности» для современного человека становится осознанным выбором, формирующим особый экологический менталитет. *Homo sapiens* XXI века ощущает себя частью большой планеты и ведёт себя соответствующим образом, экономя невозможные ресурсы, разделяя собирая и перерабатывая отходы и регулярно переосмысливая свою деятельность и роль в «круте жизни».

В этом контексте лекарственные растения для современного человека — **заманчивая альтернатива** ксенобиотикам и традиционной медицине. Возможно, именно растительные средства в фитониринговой обработке станут ключом для человечества к решению ряда тяжёлых медицинских проблем: антибактериальной устойчивости, иммунных нарушений и репродуктивных расстройств. **SP**

* Подробнее см. интервью с председателем совета директоров компании «Бιονорика» проф. Михаэлем Поппом в статье «Скромное обаяние лидерства. Проф. Михаэль Попп: о бизнесе, фитнесе и фитоперспективах коррекции микробиоты» [StatusPraesens. 2014. №2 [19]. С. 27–31].

Библиографию см. на с. 116–119.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Мастодинон®

Лечение мастодинии, ПМС и диффузных форм мастопатии

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

Циклодинон®

Лечение нарушений менструального цикла, ПМС и мастодинии

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

Климадинон®

Негормональное лечение климактерических расстройств

- Уменьшает проявление симптомов климактерического синдрома
- Положительно влияет на состояние кожи и костной ткани
- Хорошо переносится

Канефрон® Н

При цистите, пиелонефрите, МКБ

- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений
- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

Для библиографических ссылок

• Оленев А.С., Шурavin В.М. Отсроченные рога второго плода из двойни: случаи из практики // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 103–105.

спасительный асинхрон

Отсроченные роды второго плода из двойни: случаи из практики



Авторы: Антон Сергеевич Оленев, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, зам. главного врача, зав. филиалом 2 ГКБ №24; Вадим Михайлович Шуравин, врач акушер-гинеколог филиала 2 ГКБ №24 (Москва)

Копирайтинг: Екатерина Виноградова, Татьяна Рябинкина

Преждевременные роды при многоплодной беременности редко заканчиваются благоприятно: близнецы не успевают развиваться в той же степени, как обычные дети, и там, где у единственного ребёнка был бы шанс, у двоих его может не быть. Можно ли с этим бороться? Как спасти хотя бы одного?

Есть варианты, и пусть они довольно необычны для сложившейся акушерской практики, однако дают реальные результаты по снижению перинатальной заболеваемости и смертности. После появления на свет первого ребёнка из двойни или тройни уже начавшиеся роды возможно остановить.

В последние годы статистика показывает увеличение частоты многоплодных беременностей. Отчасти это связано с распространением метода ЭКО, отчасти — с тем, что всё больше женщин принимают решение рожать после 35 лет. Так, в последние три десятилетия распространённость многоплодной беременности постоянно возрастает, и сегодня в России примерно каждые сотые роды — двойней¹. У некоторых на количество созревших в цикле яйцеклеток влияет отмена длительно принимаемых гормональных контрацептивов.

Однако многоплодная беременность — один из важнейших факторов риска преждевременных родов. Вероятность не доносить у этих женщин в 6 раз выше, чем при наличии одного плода, угроза родить до 34 нед составляет около 16%². Предупредить этот риск тоже сложно. Результаты кохрейновских обзоров свидетельствуют, что β-адреномиметики на исход многоплодной/одноплодной беременности не влияют^{3,4}. А прогестерон, обычно хорошо «работающий» в случае угрозы самопроизвольного прерывания беременности, при двойнях неэффективен⁵. Что же касается состояния плода, то при многоплодной беременности не подтверждена даже эффективность профилактики респираторного дистресс-синдрома плодов глюкокортикоидами⁶.

Новые способы снижения перинатальных потерь приходится искать опытным путём, но далеко не всегда удаётся предотвратить гибель одного, двух и даже трёх плодов. Тем не менее в профессиональной литературе уже заходит речь о попытках **отсрочить рождение второго плода из двойни**.

Пока что 100-процентного успеха никто не гарантирует, — наоборот, процесс сложен, а удачи редки. Чаще всего второй ребёнок рождается практически сразу после первого, буквально «наступает на пятки», но иногда всё же удаётся отсрочить его появление на свет. И это серьёзно повышает шансы второго ребёнка на выживание, ведь на момент рождения длительность внутриутробного роста у него будет больше, чем у недоношенного брата или сестры.

Мировой опыт

Примеры пролонгирования гестации в литературе нередки. Специалисты из США (Arabin B., van Eysck J.) в статье, опубликованной в 2009 году⁷, обобщили опыт работы в перинатальном центре, накопленный с 1991 по 2007 год. За 17 лет они зарегистрировали 93 беременности двойней и 34 — тройней. У ряда пациенток, конечно же, были те или иные противопоказания к пролон-

гированию гестации. У ряда женщин попытка **асинхронных родов** провалилась — оставшиеся дети рождались немедленно вслед за первым. В итоге отсрочить роды удалось у 41% беременных двойней (38 из 93) и у 35% — тройней (12 из 34).

У беременных двойней рождение второго ребёнка удавалось задержать в среднем на 19 сут — от 1 до 107. Многое зависело от срока, на котором происходили преждевременные роды. Если они начинались до 25 нед, первый ребёнок погибал, но у девяти пациенток из 18 (50%, $p=0,001$) второго удалось спасти. При беременности в сроке больше 25 нед шансы на жизнь повышались у обоих плодов из двойни: всего таких случаев в исследовании было 20, и выжило

[На отечественных просторах тоже стали предпринимать попытки пролонгирования гестации у беременных с двойнями при преждевременных родах.]

13 первых детей (65%) и 19 (95%) вторых ($p=0,03$). Что же касается новорождённых из беременностей тройнями, то семь родов из 12 начались в сроке до 25 нед, и оставшиеся двое детей выживали, если беременность успешно пролонгировали на 1–18 сут и больше. При сроке гестации более 25 нед дети оставались в живых, если роды пролонгировали на 2–13 сут. Увеличить промежуток времени между родами вторым и третьим ребёнком в этом сроке ни разу не удалось более чем на 2 дня.

Частота осложнений со стороны матери при наблюдаемых многоплодных беременностях была довольно высокой: у каждой пятой (22%) — хориоамнионит, у каждой десятой (10%) — послеродовое кровотечение и задержка отделения плаценты, у 6% — отслойка плаценты.

Другая группа исследователей из США опубликовала свой опыт за 7 лет⁸: у них интервал между рождением плодов при угрозе преждевременных родов у беременных двойнями и тройнями составлял от 1 до 18 дней. Согласно этим данным, выживаемость первых плодов из двойни и тройни — 14%, тогда как вторых и третьих плодов — уже 57%.

В медицинской литературе приводят и другие случаи пролонгирования гестации: врачам из Турции удалось достигнуть 132-дневного интервала между родами (первый ребёнок родился в 18 нед, второй — в конце 36-й недели)⁹. Их коллеги из той же страны описывают пролонгирование беременности после рождения первого плода массой 610 г на 21-й неделе (его спасти не удалось). После отделения плаценты на шейку матки были наложены швы с целью пролонгирования гестации. Второй ребёнок, жизнеспособный, появился на свет путём кесарева сечения в срок 36 нед с массой 3639 г. Подчёркивая роль инфекции в патогенезе преждевременных родов, эта группа исследователей предлагает назначение антибактериальной, токолитической терапии и цервикальный серкляж как меры, способствующие увеличению интервала между родами у таких пациенток¹⁰.

На данный момент отсутствуют чёткие стандарты по ведению пациенток после рождения первого плода, и в разных центрах практикуют различные методики — от выжидательной тактики до наложения швов на шейку матки¹¹.

Российский опыт

На отечественных просторах тоже стали предпринимать попытки пролонгирования гестации у беременных с двойнями при преждевременных родах. Специалисты из родильного дома при ГКБ №8 (Москва) описывают два случая. Всего в течение двух лет было предпринято пять попыток отсрочить рождение второго ребёнка у женщин с бихориальной двойней на сроке от 22 до 32 нед. Критериями исключения считали клинические и лабораторные признаки хориоамнионита, преждевременную отслойку плаценты, разрывы плодного пузыря, аномалии развития второго плода и болезненные состояния, при которых процедура противопоказана (преэклампсия и др.). Соответствующие критериям отбора женщины давали письменное информированное согласие на пролонгирование беременности после рождения первого ребёнка из двойни. Однако в трёх случаях из пяти второй близнец рождался сразу, несмотря на принятые врачами меры.

Авторы применили следующую **методику**. После рождения первого плода вводили внутривенно струйно 2 мгг гексопреналина в разведении на 10 мл физиологического раствора. Затем налаживали постоянное введение гексопреналина через инфузомат в суточной дозе 50–100 мгг. Пуповину первого ребёнка обрабатывали спиртом и максимально высоко перевязывали шёлковой нитью, под лигатурой пересекали. В случае успешного токолиза пациентке в течение 7 дней проводили антибактериальную терапию цефалоспорином III поколения. Если антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода не была проведена, её начинали сразу же после успешного токолиза.

Клинический пример: беременная, 40 лет

Пациентка Д., 40 лет, носитель HB_sAg. В анамнезе конизация шейки матки по поводу лейкоплакии и две трубные беременности с лапароскопическими тубэктомиями. Беременность наступила путём ЭКО (вторая попытка), было подсажено два эмбриона.

На сроке 16 нед методом ПЦР в цервикальном канале обнаружена *Ureaplasma parvum*, в связи с чем был проведён курс антибактериальной терапии джозамицином. В 22 нед на УЗИ обнаружено пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал, по причине чего амбулаторно наложены швы на шейку матки, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг. Спустя 2 дня произошёл разрыв плодного пузыря первого плода, в связи с чем пациентка была госпитализирована в родильный дом.

При поступлении выставлен диагноз: «Беременность 22–23 нед. ЭКО. Бихориальная двойня. Преждевременный разрыв плодных оболочек первого плода. Истмико-цервикальная недостаточность. Осложнённый акушерско-гинекологический анамнез. Носительство НВ_sAg. Первые роды в 40 лет».

В приёмном отделении швы с шейки матки сняты, начата инфузионная антибактериальная (цефазолин) и токолитическая терапия. На этом фоне спустя ещё 2 сут у пациентки развилась регулярная родовая деятельность и родился мальчик массой 490 г; зафиксирована его интранатальная гибель. После этого была проведена описанная выше методика, и родовая деятельность остановилась. Через сутки пациентку перевели в палату.

Второй ребёнок — живая девочка массой 850 г с оценкой по шкале Апгар 2/3 балла — появился на свет через 23 дня на сроке 25–26 нед. Новорождённая находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии; на 30-е сутки начат второй этап выхаживания.

Клинический пример: беременная, 29 лет

Пациентка Б., 29 лет, соматический анамнез не отягощён. В 1998 году первая беременность закончилась медицинским абортom на сроке 8–9 нед. В 2001 году из-за разрыва кисты жёлтого тела яичник лапароскопически резецирован. В 2005 году по поводу вторичного бесплодия выполнены лапароскопия, разъединение спаек. Год спустя в связи с CIN III проведена высокая ампутация шейки матки. Беременность наступила в результате ЭКО; подсажены два эмбриона. В 22–23 нед, учитывая истмико-цервикальную недостаточность и состояние после ампутации шейки матки, установлен разгружающий акушерский пессарий.

В родильный дом пациентка поступила на сроке 24–25 нед с подтеканием амниотических вод первого плода. Акушерский пессарий удалён, начата токолитическая, антибактериальная терапия. На сроке 25–26 нед родился мальчик массой 750 г, зарегистрирова-

на его интранатальная гибель. Родовая деятельность успешно остановлена. На сроке 27 нед выполнена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном.

Второй ребёнок массой 1040 г родился в чисто ягодичном предлежании спустя 15 сут после первого, на сроке 27–28 нед. Оценка по шкале Апгар составила 3/5 баллов, новорождённый переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии, а на 20-е сутки после родов — на второй этап выхаживания.



Стратегия пролонгирования беременности в сроке 22–32 нед для второго плода из двойни или оставшихся — из тройни пока не нашла широкого применения в практике российских акушеров-гинекологов. Основные тому причины — отсутствие масштабных исследований на эту тему с репрезентативной выборкой, а также недостаточная эффективность методов рассинхронизации родов вторым, третьим ребёнком. У российских исследователей методика сработала в двух случаях из пяти, коллеги из США сообщают о 41% успешных пролонгирований в случаях с двойней и о 35% — при беременности тройней. Вдобавок не у каждой беременной общее состояние позволяет продолжать гестацию. Однако может ли это означать, что предпринимать все возможные меры для сохранения жизни и здоровья ребёнка не следует? А если принять во внимание, что, может быть, именно эта конкретная беременность с двойней или тройней, зачастую наступившая благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям, — последний шанс для женщины иметь детей? Конечно, стоит пытаться!

Вероятно, со временем будут предложены новые способы продлевать гестацию. А пока вслед за зарубежными и отечественными коллегами, получающими хотя и не фантастические, но оптимистичные результаты по снижению перинатальной заболеваемости и смертности, следует взять на вооружение токолитики, антибиотики, серкляж и пессарии. И не забывать про профилактику РДС плода. **SP**



© MirraTwin / Shutterstock.com

[На данный момент отсутствуют чёткие стандарты по ведению пациенток после рождения первого плода, и в разных центрах практикуют различные методики.]

Библиографию см. на с. 116–119.



Клини- ческий Прото- кол

Для библиографических ссылок

• Шифман Е.М., Куликов А.В., Беломестнов С.Р. Клинические
рекомендации по интенсивной терапии и анестезии
при кровопотере в акушерстве // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №1 (18). — С. 107–115.

StatusPraesens

интенсивная терапия при акушерских кровотечениях

Клинические рекомендации по интенсивной терапии и анестезии

при кровопотере 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); Сергей Разумович Беломестнов, канд. мед. наук, главный врач Областной детской клинической больницы №1 (вердловской области) (Екатеринбург)

Ежедневно от осложнений, связанных с беременностью или родами, умирает около 800 женщин в мире. В 2013 году общее число пациенток, так и не познавших радость материнства, составило 289 000¹. Почти все эти случаи произошли в странах с недостаточным уровнем экономического развития, и большинство из трагедий можно было предотвратить.

В структуре причин материнской смертности в мире одно из ведущих мест занимают акушерские кровотечения (27%)², причём «лидируют» Африка (34%), Азия (31%) и Латинская Америка (21%). В России за последние 10 лет наблюдают положительную динамику в снижении частоты кровотечений в послеродовом и послеродовом периодах (в 2006 — 15,9%, в 2011 — 12,3%, в 2012 году — 10,9%)³, однако они сохраняют стабильное второе место в структуре причин материнской смертности — особенно при отслойке нормально расположенной плаценты, её предлежании или вращении, а также в связи с нарушениями в системе гемостаза.

Настоящий протокол содержит клинические рекомендации и организационные решения по оказанию неотложной помощи при массивных кровотечениях. В нём приведён пошаговый алгоритм действий по ведению пациенток высокого риска, а также описаны современные методы хирургического и консервативного гемостаза и тактика инфузионно-трансфузионной терапии.

При разработке протокола использованы материалы ведущих мировых организаций: The World Health Organization, The American Academy of Family Physicians, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The International Federation

of Obstetrics and Gynecology (FIGO), College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais, The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), The Cochrane Collaboration.

Положение 1.

Прогнозирование риска

В течение всей беременности (а иногда и до её наступления) обязательно следует выявлять факторы риска массивного кровотечения, как на амбулаторном, так и на стационарном уровне оказания помощи.

[В течение всей беременности (а иногда и до её наступления) необходимо уделять особое внимание факторам риска массивного кровотечения.]



Факторы риска послеродового кровотечения, по данным Канадского общества акушерства и гинекологии (The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada [SOGC], 2000), приведены в табл. 1.

Мнемоническое обозначение причин послеродовых кровотечений — «ЧТ»:

1. «Тонус» — снижение тонуса матки.
2. «Ткань» — наличие остатков плаценты в матке.
3. «Травма» — разрывы мягких родовых путей и матки.
4. «Тромбин» — нарушение гемостаза.

Факторы риска послеродового кровотечения, по данным Королевского колледжа акушерства и гинекологии (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [RCOG], 2009).

Высокий риск

- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОР 13; 95% ДИ 7,6–12,9).
- Предлежание плаценты (ОР 12; 95% ДИ 7,2–23).
- Многоплодная беременность (ОР 5; 95% ДИ 3–6,6).
- Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности (ОР 4).

Умеренный риск

- Послеродовое кровотечение в анамнезе (ОР 3).
- Принадлежность к монголоидной расе (ОР 2; 95% ДИ 1,48–2,12).
- Ожирение — ИМТ более 35 кг/м² (ОР 2; 95% ДИ 1,24–2,17).
- Анемия — гемоглобин менее 90 г/л (ОР 2; 95% ДИ 1,63–3,15).

Таблица 1. Факторы риска послеродового кровотечения (The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada [SOGC], 2000)

Причина	Факторы риска послеродового кровотечения	
	Этиологический и предрасполагающий факторы	Клинические предпосылки
Тонус — нарушение сократительной способности матки	Перерастяжение матки	Многоводие. Многоплодие. Крупный плод
	Истощение миометрия	Быстрые роды. Длительные роды. Многорожавшие
	Функциональная или анатомическая деформация матки	Миома матки. Предлежание плаценты. Аномалии матки
Ткань — сохранение продуктов плацентации в матке	Сохранение частей плаценты. Аномалии плаценты. Сохранение добавочной плацентарной доли	Нарушение целостности плаценты после родов. Последствия операций на матке. Многорожавшие. Аномалии плаценты по данным УЗИ
	Оставшийся сгусток крови	Гипотония/атония матки
Травма — травма родовых путей	Разрывы шейки матки, влагалища и промежности	Стремительные роды. Оперативные роды
	Растяжение и разможнение тканей при кесаревом сечении	Неправильное положение плода. Низкое стояние головки плода
	Разрыв матки	Предшествовавшие операции на матке
	Выворот матки	Многорожавшие
Тромбин — нарушения коагуляции	Существовавшие ранее заболевания: • Ингибиторная форма гемофилии А. • Болезнь Виллебранда	Врождённые коагулопатии. Заболевания печени
	Приобретённые коагулопатии: • Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. • Гестационная тромбоцитопения. • Тромбоцитопения при преэклампсии ДВС-синдром: • Преэклампсия. • Мёртвый плод. • Тяжёлые инфекции. • Отслойка плаценты. • Эмболия амниотической жидкостью. • HELLP-синдром	Подкожные гематомы. Подъём АД. Задержка роста плода. Лихорадка. Лейкоцитоз. Дородовое кровотечение. Шок
	Применение антикоагулянтов	Отсутствие образования сгустка

Факторы риска, возникающие во время родоразрешения

- Экстренная операция кесарева сечения (ОР 4; 95% ДИ 3,28–3,95).
- Плановая операция кесарева сечения (ОР 2; 95% ДИ 2,18–2,80).
- Индуцированные роды (ОР 2; 95% ДИ 1,67–2,95).
- Задержка частей плаценты (ОР 5; 95% ДИ 3,35–7,87).
- Эпизиотомия (ОР 5).
- Продолжительность родов более 12 ч (ОР 2).
- Оперативное влагалищное родоразрешение (ОР 2; 95% ДИ 1,56–2,07).
- Масса плода более 4 кг (ОР 2; 95% ДИ 1,38–2,60).
- Гипертермия в родах (ОР 2).
- Возраст первородящей старше 40 лет (ОР 1,4; 95% ДИ 1,16–1,74).

Факторы риска преждевременной отслойки плаценты

- Презклампсия.
- Артериальная гипертензия.
- Преждевременная отслойка плаценты в предыдущих родах.
- Тромбофилия (лейденская мутация V фактора, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации гена протромбина *G20210A*, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли матки.
- Возраст старше 35 лет.
- Хориоамнионит.
- Длительность безводного промежутка более 24 ч.
- Низкий социально-экономический статус.
- Употребление наркотиков, курение.
- Травма.
- Мужской пол плода.
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез).

Факторы риска предлежания плаценты (*placenta praevia*)

- *Placenta praevia* в анамнезе (ОР 9,7).
- Предыдущие кесаревы сечения (ОР 2,6; одно — ОР 2,2, два — ОР 4,1, три — ОР 22,4).
- Преждевременные роды в анамнезе.
- Мультипаритет.
- Возраст старше 40 лет.
- Многоплодная беременность.
- Курение.
- Повреждение эндометрия:
 - рубец на матке;
 - эндометрит в анамнезе;
 - ручное отделение плаценты;
 - кюретаж полости матки в данных родах;
 - подслизистая фиброзная опухоль.
- Вспомогательные репродуктивные технологии.

Предрасполагающие факторы эмболии амниотической жидкостью**Материнские факторы риска**

- Увеличение материнского возраста.
- Презклампсия/эклампсия.
- Травма.
- Сахарный диабет.

Факторы риска, относящиеся к новорождённому

- Антенатальная гибель плода.
- Дистресс плода.
- Макросомия плода.

Осложнения беременности

- *Placenta praevia*.
- Отслойка плаценты.
- Оперативное родоразрешение.
- Амниоцентез.
- Мекониальная амниотическая жидкость.
- Перерастяжение матки.
- Хориоамнионит.
- Индуцированные роды.
- Разрыв плодных оболочек.
- Разрыв матки.
- Повреждение шейки матки.
- Амниоинфузия кристаллоидов.
- Реинфузия крови.
- Многоводие.
- Многоплодие.
- Дискоординация родовой деятельности.

[Оптимально, когда всех пациенток высокого риска массивного кровотечения родоразрешают в плановом порядке в учреждениях III уровня оказания помощи.]

В соответствии с выявленными факторами риска необходимо заранее составить оптимальную схему маршрутизации беременной в учреждения не ниже II уровня оказания помощи с учётом консультаций смежных специалистов (хирурга, гематолога, трансфузиолога, анестезиолога-реаниматолога, онколога, невролога, инфекциониста и др.). Оптимально, когда всех пациенток высокого риска массивной кровопотери родоразрешают в плановом порядке в учреждениях III уровня оказания помощи. При подозрении на вероятность кровотечения следует подготовить компоненты крови и обеспечить условия для немедленного начала аппаратной реинфузии эритроцитов.

Положение 2. Транспортировка

Основная задача при акушерском кровотечении на догоспитальном этапе — неотложная транспортировка женщины в ближайшее ЛПУ, располагающее возможностями для оперативного вмешательства. Предоперационную подготовку не должны замедлять обеспечение венозного доступа и инфузионная терапия, введение антифибринолитиков и вазопрессоров, согревание, а также другие терапевтические мероприятия. При развитии геморрагического шока до поступления в стационар необходимо своевременно оповестить о транспортировке пациентки медперсонал лечебного учреждения.

[В любой ситуации время между постановкой диагноза кровотечения и началом его хирургической остановки должно быть минимальным, и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе оказания помощи.]

Положение 3.

Оценка кровопотери

При поступлении в приёмное отделение стационара пациентки с кровотечением (или подозрением на него) необходимо максимально быстро её обследовать (проводят клиническое, лабораторное и функциональное исследования) для оценки тяжести кровопотери (табл. 2, 3) и определения показаний к хирургическому лечению. При тяжёлом состоянии пациентки — геморрагическом шоке — все исследования проводят в операционной одновременно с интенсивной терапией.

Положение 4.

Немедленная терапия

Главная задача при лечении кровопотери и геморрагического шока — остановка кровотечения.

В любой ситуации время между постановкой диагноза кровотечения и началом его хирургической остановки **должно быть минимальным**, и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе оказания помощи (уровень доказательности А).

Положение 5.

Быстрое привлечение смежников

Интервал «принятие решения — родоразрешение» при продолжающемся антенатальном или интранатальном кровотечении не должен превышать 30 мин. Очевидно, это требует быстрого оповещения акушера-гинеколога и дополнительного участия врачей смежных специальностей: анестезиолога-реаниматолога, а на III уровне оказания помощи — трансфузиолога и сосудистого хирурга.

Таблица 2. Величины кровопотери в акушерстве

Дефиниция	Критерии	Тактика
Допустимая	0,5% массы тела	Активное ведение III периода родов (Active Management of the Third Stage of Labour [AMTSL]). Антифибринолитики только при высоких рисках
Патологическая	При родах более 500 мл. При кесаревом сечении более 1000 мл	Инфузионная терапия. Компоненты крови только по строгим показаниям (при продолжающемся кровотечении). Антифибринолитики
Критическая	Более 30% ОЦК. Более 150 мл/мин. Потеря более 50% ОЦК за 3 ч. Более 1500–2000 мл	Оперативное лечение. Инфузионная терапия. Компоненты крови обязательно. Факторы свёртывания и их концентраты. Аппаратная реинфузия крови. Антифибринолитики. Кислородотерапия (ИВЛ)

Таблица 3. Оценка степени тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	Менее 750	750–1500	1500–2000	Более 2000
ЧСС, в минуту	Менее 100	Более или равен 100	Более 120	Более 140
АД	Норма	Норма	Снижено	Снижено
Пульсовое давление	Норма	Снижено	Снижено	Снижено
ЧДД, в минуту	14–20	20–30	30–40	Более 40
Диурез, мл/ч	Более 30	20–30	5–15	Анурия
Сознание	Лёгкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство Спутанность	Сонливость

Положение 6.

Методы экстренного гемостаза

Для хирургического гемостаза в арсенале врача, оказывающего помощь, должны быть соответствующие расходные материалы, инструменты и оборудование.

Основные манипуляции и операции, позволяющие остановить кровотечение (приведены последовательно в порядке нарастания)*

- Ушивание повреждений мягких тканей.
- Ручное обследование полости матки.
- Бимануальная компрессия матки.
- Вакуум-аспирация содержимого полости матки.
- Управляемая баллонная тампонада матки.
- Компрессионные швы на матку.
- Перевязка маточных артерий.
- Перевязка внутренних подвздошных артерий.
- Гистерэктомия.

[Неэффективность мероприятий по остановке кровотечения служит показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.]

Положение 7.

Экстренная помощь при шоке

При **геморрагическом шоке** тяжёлой степени и технических трудностях хирургического гемостаза необходимо использовать принцип «контроля за повреждением» (damage control surgery), который включает в себя следующие этапы:

- **I этап** — лапаротомия и остановка кровотечения любым способом: сдавлением, наложением зажимов и лигатур, тампонадой, а также пережатием аорты.
- **II этап** — стабилизация основных функций организма (осуществляет анестезиолог-реаниматолог).
- **III этап** — обеспечение хирургического гемостаза после ликвидации шока.

Положение 8.

Перевод в другой стационар

Перед транспортировкой пациенткам акушерского профиля, находящимся в критическом состоянии, необходимо в обязательном порядке провести УЗИ органов брюшной полости

* Более подробную информацию об этапах хирургического гемостаза читайте в одном из следующих номеров журнала SP.

и фетоплацентарного комплекса для исключения преждевременной отслойки плаценты и внутрибрюшного кровотечения (разрыва матки). **Перевод в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением (или подозрением на него) противопоказан!**

Положение 9. Последовательность кровоостанавливающих мероприятий

Неэффективность мероприятий по остановке кровотечения служит показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.

Положение 10. Местные кровоостанавливающие средства

Наряду с хирургическим гемостазом обязательно использовать местные кровоостанавливающие средства (например, «Тахокомб» — комплексный препарат фибриногена и тромбина).

Положение 11.

Ограничение повреждения — интенсивная терапия

Интенсивная терапия массивной кровопотери предполагает соблюдение принципа «контроль за реанимацией» (damage control resuscitation) на всех этапах.

- Быстрая диагностика массивной кровопотери и коагулопатии (тромбоэластограмма).
- Допустимая артериальная гипотензия (систолическое АД не более 90–100 мм рт.ст.) до остановки кровотечения.
- Быстрая остановка кровотечения хирургическим путём.
- Предотвращение/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии.
- Предотвращение гемодилюции за счёт ограниченного введения плазмозаменителей (кристаллоиды и коллоиды в соотношении 3:1). Агрессивную инфузионную терапию плазмозаменителями проводят с максимальной скоростью для устранения гиповолемии на пике шока (2000–3000 мл). Дальнейшее введение плазмозаменителей в объёме более 200% от предполагаемого объёма кровопотери показано только при мониторинге параметров гемодинамики (ударного объёма [УО], минутного объёма кровотока [МОК], систолического индекса [СИ], общего периферического сосудистого сопротивления [ОПСС]) во избежание дилуционной коагулопатии и перегрузки жидкостью.
- Раннее (в первые 2 ч) применение протокола «массивной трансфузии»: эритроциты, плазма, тромбоциты в соотношении 1:1:1.

- Соответствующее использование факторов коагуляции (rFVIIa — эптакога альфа [активированного]), фибриногена (криопреципитата) и факторов свёртывания (концентратов протромбинового комплекса) крови.
- Использование эритроцитов минимального срока хранения.
- Использование антифибринолитиков (транексамовая кислота).

Положение 12. Принцип «контроль за коагуляцией» при кровопотере

Согласно приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 года № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов», консервативный ге-

мостаз при гипотонии матки должен включать утеротоники (окситоцин, простагландины), а при других ситуациях — ещё и антифибринолитики (транексамовая кислота) и компоненты крови: свежезамороженную плазму, криопреципитат, тромбоцитарную массу и факторы свёртывания (концентраты) крови (табл. 4).

Преимущества концентратов факторов свёртывания

- Возможность немедленного введения (опережение эффекта свежезамороженной плазмы на 30–40 мин).
- Более локальное действие в зоне повреждения (для рекомбинантного активированного фактора VII).
- Иммунологическая и инфекционная безопасность.
- Уменьшение количества препаратов заместительной терапии (свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоцитарной массы, эритроцитов).

Таблица 4. Особенности применения компонентов и факторов свёртывания крови при острой кровопотере

Компонент крови	Особенности применения
Эритроциты	Показания: Кровопотеря более 30% ОЦК (свыше 1500 мл). Уровень гемоглобина менее 70 г/л. Сатурация смешанной венозной крови менее 65%. Уровень гемоглобина менее 90 г/л и планируемая операция с массивной кровопотерей
Тромбоциты	На фоне кровотечения необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более 50×10^9/л. При предстоящей операции или инвазивной процедуре также поддерживать уровень тромбоцитов более 50×10^9/л. При отсутствии кровотечения вопрос о переливании тромбоцитов решают индивидуально. Противопоказания: Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гепарин-индуцированная тромбоцитопения (усугубляют иммунный конфликт). Относительные противопоказания — иммунная тромбоцитопения и посттрансфузионная тромбоцитопения, поскольку выживание перелитых тромбоцитов в этих условиях весьма маловероятно. Доза: 1 доза тромбомассы на 10 кг массы тела или 1–2 дозы тромбоконцентрата
Свежезамороженная плазма	Показания: Кровопотеря свыше 30% ОЦК. Продолжающееся кровотечение более 1000 мл. Восстановление уровня факторов свёртывания при терапии варфарином. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Наличие капиллярного кровотечения (во время операции) при невозможности проведения соответствующих тестов коагулограммы. Ограничения: Свежезамороженную плазму применяют только при сочетании коагулопатии (международное нормализованное отношение [МНО] и активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ] увеличены более чем в 1,5 раза от нормы) и геморрагического синдрома или массивной кровопотери. Профилактическое применение свежезамороженной плазмы при отсутствии кровотечения бесполезно! При установленной коагулопатии и соответствующих изменениях коагулограммы свежезамороженную плазму вводят не ранее чем за 2 ч до инвазивной манипуляции или операции. Доза: 15–20 мл/кг
Криопреципитат	Показания: Гемофилия А. Болезнь Виллебранда. Снижение концентрации фибриногена менее 1 г/л. Доза: 1 доза криопреципитата на 10 кг массы тела

Концентраты факторов свёртывания крови	
Факторы свёртывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс)	Показания: Острые кровотечения и хирургическая профилактика при врождённом дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X). Приобретённый дефицит факторов протромбинового комплекса (кровотечения при приёме пероральных антикоагулянтов, тяжёлых заболеваниях печени, дефиците витамина К). Доза: При остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течение 20 мин ввести повторно в той же дозе
Отдельные факторы свёртывания крови	
Фактор VII (рекомбинантный активированный фактор VII)	Используют как эффективный стимулятор процесса свёртывания крови. Дополнительные показания: Кровотечения в акушерстве. Профилактика хирургического кровотечения у больных со сниженной активностью или дефицитом факторов свёртывания крови, особенно со специфичными ингибиторами к плазменным факторам и приобретённой болезнью Виллебранда. Лечение кровотечений при недостаточной эффективности других мер (хронические заболевания печени, тромбоцитопатии, тромбоцитопения, рефрактерная к тромбоцитарной массе). Геморрагические осложнения при травме или хирургии у больных без исходного системного ухудшения гемостаза. Доза: 90 мкг/кг, при отсутствии эффекта повторить через 20 мин
Фактор свёртывания крови VIII + фактор Виллебранда	Показания: В акушерстве применяют при болезни Виллебранда. Доза: Доза и продолжительность заместительной терапии зависят от клинического состояния пациента, типа и тяжести кровотечения, уровня FVIII:C и FV:PK*. Обычная доза раствора — 20–50 МЕ/кг, что повышает уровень FVIII:C и FV:PK до 30–100%. Начальная доза может быть повышена до 50–80 МЕ/кг. В случае планового хирургического вмешательства раствор применяют за 12–24 ч и за 1 ч до начала операции, при этом ожидаемая концентрация FV:PK 60 МЕ/дл и более (60% и более) и FVIII:C 50 МЕ/дл и более (50% и более). Раствор вводят каждые 12–24 ч. После 24–48 ч лечения, во избежание избыточного повышения уровня FVIII:C, необходимо уменьшить дозу либо увеличить интервал между введениями

* Эффективность фактора свёртывания VIII (FVIII) определяют на основании Международного стандарта для концентрата (FVIII:C), а фактора Виллебранда (FV) — путём определения эффективности ристоцетинового кофактора (FV:PK).

- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения лёгких (Transfusion-Related Acute Lung Injury — TRALI).
 - Введение физиологических антикоагулянтов.
- Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия и викасола.

Положение 13. ДВС-синдром

Оценку тяжести ДВС-синдрома при кровопотере проводят по общепринятой шкале International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001 (табл. 5).

Положение 14. Восстановление транспорта кислорода

Вторая главная задача после остановки кровотечения — обеспечение адекватного транспорта кислорода путём восстановления ОЦК, а также стабилизации гемодинамики, поступления кислорода в достаточном количестве и увеличения концентрации гемоглобина. Восстановление ОЦК обеспечивают плазмозаменителями: кристаллоидами (оптимально

Таблица 5. Шкала диагностики явного (с кровотечением) ДВС-синдрома

Показатель	Баллы
Количество тромбоцитов	
— более $100 \times 10^9 / \text{л}$	0
— $50 - 100 \times 10^9 / \text{л}$	1
— менее $50 \times 10^9 / \text{л}$	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	
— Нет увеличения	0
— Умеренное увеличение	2
— Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	
— Менее чем на 3 с	0
— От 3 до 6 с	1
— Более чем на 6 с	2
Фибриноген	
— Более 1 г/л	0
— Менее 1 г/л	1

Сумма баллов более 5 — явный ДВС-синдром.

Такое количество баллов — абсолютное показание для заместительной терапии компонентами крови и факторами свёртывания (концентратами).

полиэлектролитными и сбалансированными [табл. 6]) и синтетическими (гидроксиэтилкрахмал и/или модифицированный желатин [табл. 7]) и/или природными (альбумин) коллоидами. При геморрагическом шоке инфузионную терапию в объёме 30–40 мл/кг необходимо проводить с максимальной скоростью.

Положение 15. Инфузионная терапия после гемостаза

При объёме кровопотери до 1500 мл и остановленном кровотечении инфузионную терапию проводят в ограниченном режиме: вместе с компонентами крови она не должна превышать 200% от объёма кровопотери. Стартовый раствор — кристаллоид, а при его неэффективности — синтетические коллоиды. Тромбоциты, свежезамороженную плазму, факторы свёртывания (концентраты) используют только при подтверждённой коагулопатии (фибриноген менее 1 г/л, МНО, АЧТВ более 1,5 от нормы, тромбоциты менее 50×10^9 /л, гипокоагуляция на тромбоэластограмме) и продолжающемся кровотечении.

Положение 16.

Массивная трансфузия

При массивной критической кровопотере более 1500–2000 мл соблюдают протокол массивной трансфузии: как можно раньше (в первые 2 ч) необходимо ввести компоненты крови (свежезамороженную плазму, эритроцитарную массу, тромбоциты и криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) даже без лабораторного подтверждения, поскольку инфузия только плазмозаместителей (более 2000 мл) вызывает дилуционную коагулопатию, увеличивает объём кровопотери, частоту полиорганной недостаточности и летальность. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии использование факторов свёртывания крови — изолированных или в составе концентратов. Стартовый раствор — кристаллоид, а при его неэффективности — синтетические коллоиды. Регуляцию параметров гемодинамики при необходимости осуществляют ранним применением вазопрессоров (норадреналина, адреналина, допамина) и/или инотропных препаратов (добутамин, левосимендан).

Таблица 6. Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, мОсм
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щёлочности	
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
Р-р NaCl, 0,9%	154	—	—	—	154	—	308
Р-р Рингера	147	4	6	—	155	—	309
Р-р Рингера-лактат (Гартмана)	130	4	3	—	109	Лактат 28 г/л	273
Р-р Рингера-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
«Плазма-Лит 148»	140	5	—	1,5	98	Малат, ацетат по 27 г/л	294

Примечание. При наличии допустимо использование и других кристаллоидов.

Таблица 7. Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	Гидроксиэтилкрахмал 6%
Молекулярная масса (MW [molecular weight]), Да	45 000	130 000
Степень замещения (DS [degree of substitution])	—	0,42/0,4
Осмолярность, мОсм/л	320	308/308
Коллоидно-осмотическое давление, мм рт.ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3–4	4–6/6
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Примечание. Препараты гидроксиэтилкрахмала применяют только на высоте шока и при гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики. Возможно использование других препаратов гидроксиэтилкрахмала, зарегистрированных в РФ.

Положение 17. Уровень АД

При неостановленном кровотечении соблюдают принцип «допустимой гипотензии»: не повышать уровень систолического АД выше 90–100 мм рт.ст., поскольку можно усилить кровотечение.

Положение 18. Гемотрансфузия

При остановленном кровотечении гемотрансфузию проводят при уровне гемоглобина ниже 70 г/л, но показания определяют индивидуально. Если концентрация гемоглобина выше 100 г/л, гемотрансфузию не проводят. Оптимальный вариант — интраоперационная аппаратная реинфузия эритроцитов, особенно при высоких факторах риска и плановом родоразрешении. В качестве искусственного переносчика кислорода в критической ситуации возможно использование гемоглобин-ассоциированного переносчика кислорода — гемоглобина глутамера-250 в дозе 250–500 мл.

Положение 19. Обезболивание

Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке — общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины, дексмедетомидин).

Положение 20. ИВЛ

Продлённая ИВЛ после окончания операции показана в следующих случаях

- Нестабильная гемодинамика с тенденцией к артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и необходимость введения вазопрессоров) — недостаточное восполнение ОЦК.
- Продолжающееся кровотечение.
- Уровень гемоглобина менее 70 г/л и необходимость продолжения гемотрансфузии.
- Сатурация смешанной венозной крови менее 70%.
- Сохраняющаяся коагулопатия (МНО и АПТВ более чем в 1,5 раза выше нормы; фибриноген менее 1 г/л; количество тромбоцитов менее 50×10^9 /л) и необходимость проведения заместительной терапии.

Продолжительность ИВЛ зависит от темпов достижения положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке.

Положение 21.

Критерии эффективности терапии

В течение 3–4 ч необходимо достигнуть положительного результата от мероприятий по остановке кровотечения и интенсивной терапии.

Критерии эффективности

- Отсутствие геморрагического синдрома любой локализации, характера и интенсивности.

- Систолическое АД выше 90 мм рт.ст. без применения вазопрессоров (норадреналина).
- Уровень гемоглобина более 70 г/л.
- Отсутствие клинических и лабораторных признаков коагулопатии.
- Темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.
- Сатурация смешанной венозной крови более 70%.
- Восстановление сознания и адекватное спонтанное дыхание.

В случае если цели лечения не реализованы в течение 3–4 ч, в первую очередь необходимо исключить продолжающееся кровотечение путём повторного осмотра и ультразвуковой диагностики брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

Положение 22. Сбережение крови

В акушерской практике необходимо применять методы сбережения крови:

- Аутогемотрансфузию, аутоплазмотрансфузию.
- Острую нормоволемическую гемодилюцию.
- Регионарную анестезию.
- Искусственную артериальную гипотензию.
- Местные гемостатические средства.
- Интраоперационную и послеоперационную реинфузию (Cell Saver).
- Препараты железа.
- Эритропоэтин.
- Антифибринолитики.
- Факторы свёртывания (фактор VII, фактор Виллебранда) и их концентраты.
- Гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода.

Положение 23.

Постгеморрагический период

В постгеморрагический период необходимо провести следующие мероприятия:

- Клинический контроль кровотечения (артериальная гипотензия, бледность, олигурия, нарушения микроциркуляции, дренажи и места вколов).
- Лабораторный контроль (гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ, тромбоэластограмма, транспорт кислорода).
- После остановки кровотечения компоненты крови применяют только по абсолютным показаниям при лабораторном и клиническом подтверждении коагулопатии.
- С учётом нарушений гемодинамики и трансфузии компонентов крови после массивной кровопотери абсолютно показана фармакологическая тромбопрофилактика (низкомолекулярные гепарины в первые 12 ч при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе) и нефармакологическая тромбопрофилактика (эластическая либо перемежающаяся компрессия нижних конечностей).



Литература и источники:

«Материнская смертность в мире снизилась на 45%» Радзинский В.Е., Костин И.Н., Добрецова Т.А.

1. Trends in maternal mortality: 1990 to 2013. Genève: WHO, 2014. 56 p.
2. Ban Ki-moon. The Global strategy for women's and children's health. N.Y., USA: United Nations, 2010. 20 p.
3. Every woman, every child: from commitments to action: the first report of the independent Expert Review Group (iERG) on Information and Accountability for Women's and Children's Health. Genève: WHO, 2012. 80 p.
4. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision. Genève: OMS, 1993. 48 p.
5. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. Genève: WHO, 2010.
6. Демографический ежегодник России — 2013 год. — URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.html.
7. Atrash H.K., Alexander S., Berg C.J. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86. P. 700–705. [PMID: 7675420.]
8. Maternal mortality in 2005. Genève: WHO, 2008. 53 p.
9. Conde-Agudelo A., Belizan J.M., Lambers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 192. P. 342–349. [PMID: 15695970.]
10. Patton G.C., Coffey C., Sawyer S.M. et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 881–892. [PMID: 19748397.]
11. Cousens S. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis // *Lancet.* 2011. Vol. 16. №377 (9774). P. 1319–1330. [PMID: 21496917.]
12. Mantel G.D., Buchmann E., Rees H., Pattinson R.C. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss // *Br. J. of Obstet. and Gynaecol.* 1998. Vol. 105. №9. P. 985–990. [PMID: 9763050.]
13. Say L. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet.* 2014. Vol. 2. Issue 6. P. e323–e333.
14. Pattinson R., Say L., Souza J.P. et al. WHO maternal death and near-miss classifications // *Bulletin of the World Health Organization.* 2009. Vol. 87. №10. P. 734. [PMID: 19876533.]
15. Sousa M.H., Cecatti J.G., Hardy E.E., Serruya S.J. Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance // *Repr. Health.* Vol. 28. P. 5–6. [PMID: 18957110.]
16. Giordano J.C., Parpinelli M.A., Cecatti J.G. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №5. P. e97401. [PMID: 24825164.]
17. Say L. et al. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 23. №3. P. 287–296. [PMID: 19303368.]
18. Расчётные данные Международного союза электросвязи (учреждение 18 ООН). — URL: http://www.itu.int/ITU-D/connect/flagship_initiatives/mHealth.html.

«Правила для пытливого ума: зачем и почему» Свидзинский А.

1. Чеботарь И.В. Современные представления о биоплёночной антибиотикорезистентности // *StatusPraesens.* 2012. №4 (10). С. 21–24.
2. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., Mendling W., Verstraeten H., Dieterle S., Schilling J. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen // *FEMS*

- Immunol. Med. Microbiol. 2010. Aug. Vol. 59 (3). P. 399–404. [Epub 2010 Apr 20. PubMed; PMID: 20497224.]
3. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraeten H., Vaneechoutte M., Lemm V., Schilling J., Mendling W. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 70 (4). P. 256–263. [Epub 2010 Oct 16. PubMed PMID: 21051845.]
4. Ипастова И.Д., Маклецова С.А. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // *StatusPraesens.* 2013. №5 (16). С. 18–26.
5. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J., Lochs H., Verstraeten H. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Jan. Vol. 198 (1). P. 97.e1–6. [Epub 2007 Nov 19. PubMed; PMID: 18005928.]
6. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., Schilling J., Mendling W. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010. Sep 27. [doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00743.x. (Epub ahead of print) PubMed; PMID: 20955467.]
7. Verstraeten H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Feb. Vol. 26 (1). P. 86–89.

«Врач и антибиотик: правила поведения» Алеев И.А., Рябинкина Т.С.

1. Spellberg B. et al. // *CID.* 2004. Vol. 38. P. 1279–1286 (adapt.).
2. Spellberg B., Blaser M., Guidos R.J., Boucher H.W., Bradley J.S. et al. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations To Save Lives // *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. Suppl. 5. P. S397–428.
3. Walker B., Barrett S., Polasky S., Galaz V., Folke C., Engström G. et al. Environment, Looming global-scale failures and missing institutions // *Science.* 2009. Vol. 325. P. 1345–1346.
4. Kleven R.M., Morrison M.A., Nadle J., Petit S., Gershman K., Ray S. et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States // *JAMA.* 2007. Vol. 298. P. 1763–1771. [PUBMED.]
5. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 2323–2329. [PUBMED.]
6. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf.
7. Поляк М.С. Основы антибиотикотерапии. СПб.: НИЦФ, 2003. С. 9–11.
8. Caimmi S., Caimmi D., Lombardi E., Crisafulli G., Franceschini F., Ricci G., Marsaglia G.L. Antibiotic allergy // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011. Jul-Sep. Vol. 24. Suppl. 3. P. S47–53.
9. Thompson R.L., Wright A.J. General principles of antimicrobial therapy // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 73 (10). P. 995–1006. [PubMed.]
10. Clinical and Laboratory Standards Institute Web site. — URL: www.clsi.org/AM/Template.cfm?Section=About_CLSI Accessed December 16, 2010.
11. Сильвестрова Г.А., Рябинкина Т.С. Антибиотики в профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. М.: Медиабюро SP, 2013.
12. Сиволоб А.В. Молекулярная биология. Киев: Издательско-полиграфический центр «Киевский университет», 2008. 384 с.
13. Perrat P.N., DasGupta S., Wang J. et al. Transposition-Driven Genomic Heterogeneity in the *Drosophila* Brain // *Science.* 2013. Vol. 340 (6128). P. 91–95. [DOI:10.1126/science.1231965. ISSN 0036-8075.]
14. Ипастова И.Д., Маклецова С.А. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки

- к практическим решениям. М.: Медиабюро SP, 2013.
15. Комсомольская правда. 2011. 12 февраля. С. 17.
16. Газаян М.Г., Хардинов А.В. Результаты подходы к диагностике хронического тазового болевого синдрома. М.: Медиабюро SP, 2012.
17. <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/latest-press-releases/complacency-kills-antibiotic-resistance-still-on-the-rise-in-europe>.
18. Ссылка на статью Алеева «Апокалипсис от ВОЗ».

«Благотворная пауза сложной репродукции» Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Симоновская Х.Ю.

1. Письмо Минздрава России от 13.03.2008 «О методическом письме “Кесарево сечение в современном акушерстве”». 2. Суханова Л.П. Статистика родовспоможения как фактор обеспечения качества акушерской и перинатальной помощи в России // Социальные аспекты здоровья. 2009.
 3. Тарасова М.А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. №4.
 4. Stamilio D.M. et al. Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery // *Obstet. Gynecol.* 2007. Nov. Vol. 110 (5). P. 1075–1082.
 5. Cheslack-Postava K., Liu K., Bearman P.S. Closely Spaced Pregnancies Are Associated With Increased Odds of Autism in California Sibling Births // *Pediatrics.* 2011. Vol. 127. №2. P. 246–253.
 6. Pre-conception inter-pregnancy interval and risk of schizophrenia // *Gunawardana L. et al. // Br. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 199. №4. P. 338–339.
 7. Short interpregnancy interval and gastrochisis risk in the National Birth Defects Prevention Study // *Getz K.D. et al. // Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2012. Vol. 94. №9. P. 714–720.
 8. Абдуразакова М.Д. Факторы риска перинатальной заболеваемости и смертности у многократно рожавших женщин: дисс. ... на соискание академической степени магистра. М., 2013. 89 с.
 9. Trussel J. // *Contraception.* 2011. Vol. 83. P. 397–404.
 10. Национальные критерии приемлемости контрацепции. 2012.
 11. Матвеева Е.Г. Оптимизация методов контрацепции у женщин после кесарева сечения: автореф. дисс. ... на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. М., 2004.
 12. Secura G.M. et al. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. №2. P. 115.e1–7. [PMID: 20541171.]
 13. Peipert J.F., Zhao Q., Allsworth J.E., Petrosky E. et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117 (5). P. 1105–1113.
 14. Long-acting reversible contraception. NICE Clinical Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. London. October, 2005. — URL: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf.
- «Беременность: трудности шейки матки» Зароченцева Н.В.**
1. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения): автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 39 с.
 2. Chung S., Franceschi S., Lambert P.F. Estrogen and ERα Culpits in Cervical Cancer? // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. Aug. Vol. 21 (8). P. 504–511.
 3. Faridi R., Zahra A., Khan K., Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer // *Virology.* 2011. Vol. 8. P. 269.

4. Бургхардт Э., Жирарди Ф., Пикель Г. Кольпоскопия: атлас и руководство. М.: Мед. лит., 2008. 168 с.
5. Ордиянц И.М. и др. Гиперпластические процессы цервикального канала у пациенток с вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска // *Врач.* 2013. №11. С. 49–51.
6. Марилова Н.А. Влияние повторных родов на состояние тазового дна: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 36 с.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 672 с.
8. Горин В.С. и др. Профилактика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. №1. С. 71–78.
9. Gelber S.E., Aguilar J.L., Lewis K.L.T., Ratner A.J. Functional and phylogenetic characterization of vaginolytic, the human-specific cytolytic from Gardnerella vaginalis // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. P. 3896–3903.
10. Coudeyras S. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008. [PMID 19190778.]
11. Савичева А.М. и др. Исследование in vitro роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei* rhamnosus // Акушерство и гинекология. 2014. №7. С. 79–83.
12. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. 3d ed. Elsevier, 2013.
13. Обоскалова Т.А. и др. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивного лечения шейки матки // *StatusPraesens.* 2014. № 6 (17). С. 62–67.
14. Gillet E., Meys J.F., Verstraeten H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2011. Jan. Vol. 11. P. 11. [doi: 10.1186/1471-2334-11-10; PMID 21223574.]
15. Ипастова И.Д., Маклецова С.А. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // *StatusPraesens.* 2013. №5 (16). С. 18–26.
16. Gibb R.K., Martens M.G. The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4. Suppl. 1. P. S2–S11.
17. Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. — URL: <http://www.hindawi.com/journals/ido/2008/549640>.
18. Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikinda M.L. Safety study of an antimicrobial peptide lactocin 160, produced by the vaginal *Lactobacillus rhamnosus* // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2007. Feb.

«Плацента: и здесь микрофлора»

1. Уелина Г.А. Оптимизация родоразрешения при антенатальной гибели плода: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Ростов-на-Дону, 2014. 168 с.
2. Уелина Г.А. Морфологические и микробиологические параллели путей инфицирования плода при антенатальной гибели плода / Г. А. Уелина, А. Н. Рышавский // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6 [электронный журнал].
3. Рышавский А.Н. Микрофлора влагалища, плаценты и околоплодных вод у женщин при антенатальной гибели плода / А.Н. Рышавский, Г.А. Уелина, Ю.Л. Набока, Л.Е. Брагина, А.А. Борщова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012. Т. 7. №2. С. 56–58.
4. Набока Ю.Л. Формирование нормальной микрофлоры у новорожденных: монография / Ю.Л. Набока, В.М. Бондаренко, А.Н. Рышавский, Э.Г. Свирава.

- Ростов-на-Дону: Омега-Принт, 2014. 120 с.
5. Свирава Э.Г. Влияние способа родоразрешения на становление микрофлоры новорожденного: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 03.02.03. Ростов-на-Дону, 2013. 121 с.
 6. Рымашевский А.Н. Особенности микробиотозов влагалища и толстого кишечника у беременных в третьем триместре беременности // А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, Э.Г. Свирава, Л.Е. Брагина // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. №6. С. 120–123.
 7. Рымашевский А.Н. Влияние микрофлоры матки на становление микроценоза кишечника ребёнка в период грудного вскармливания // А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, Э.Г. Свирава, Л.Е. Брагина // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012. Т. 7. №1. С. 79–81.
 8. Набока Ю.Л. Формирование микрофлоры пищеварительного тракта новорождённых в динамике // Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский, Э.Г. Свирава, Л.Е. Брагина // Журн. микробиол. 2012. №3. С. 65–70.
 9. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6. P. 237ra65.
 10. <http://news.sciencemag.org/biology/2014/05/placenta-harbors-bacteria-may-impact-fetal-health>.
 11. <http://www.nature.com/news/bacteria-found-in-healthy-placentas-1.15274>.
- «Прегавидарная подготовка: от теории к практике» Соловьёва А.В., Оленев А.С.**
1. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012. 27 с.
 2. Показатели здоровья матери и ребёнка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare.
 3. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютонник В.Л. и др. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. №10 (5). С. 26–30.
 4. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. М.: Трида-Х, 2007. 73 с.
 5. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282 (5). P. 577–580. [PMID: 20577752.]
 6. Геворкян М.А. и др. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии // Мать и дитя. 2011. №21. С. 1265–1267.
 7. Садовникова И.И. Железодефицитная анемия: патогенез, диагностический алгоритм и лечение // Гематология. 2010. Т. 18. №9. С. 540–545.
 8. Лебедев В.А. и др. Патогенез и терапия железодефицитной анемии беременных // Трудный пациент. 2011. Т. 9. №2–3. С. 8–15.
 9. Kaludjerovic I., Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health // J. Midwifery Womens Health. 2010. Vol. 55. №6. P. 550–560. [PMID: 20974417.]
 10. Борисова Е.О. Назначение витаминов во время беременности // Клиническая фармакология. 2010. №3. С. 20–29.
 11. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity and Mineral Nutrition Information System. WHO, 2011. — URL: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf.
 12. Candio F., Hofmeyr G.J. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary. WHO, 2007.
 13. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака, 2009. Страновой отчет Российской Федерации. ВОЗ, 2009. 171 с.
 14. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: StatusPraesens, 2009. 480 с.
 15. Bureau M.A., Monette J., Shapcott D. et al. Carboxyhemoglobin concentration in fetal cord blood and in blood of mothers who smoked during labor // Pediatrics. 1982. Vol. 69. №3. P. 371–373. [PMID: 20974417.]
 16. Kharrazi M., De Lorenzo G.N., Kaufman F.L. et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome // Epidemiol. 2004. Vol. 15. №6. P. 660–670. [PMID: 15475174.]
 17. Asano N., Kondoh M., Ebihara C. et al. Expression profiles of zinc transporters in rodent placental models // Toxicol. Letters. 2004. Vol. 154. №1–2. P. 45–53. [PMID: 15475177.]
 18. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 156. P. 341–357. [PMID: 9279209.]
 19. Silva S.S., Rondri P., Bergamaschi D. et al. Smoking during pregnancy and plasma concentrations beta-carotene and alpha-tocopherol in the immediate postpartum period in Brazilian women // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2005. Vol. 75. №4. P. 235–241. [PMID: 16229339.]
 20. Wilson R.D., Davies G., Désilets V. et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2003. Vol. 25. №11. P. 959–973. [PMID: 14608448.]
 21. Vitamin Information Center. Vitamin A: Durban IVACG highlights. Proceedings of XIX International Vitamin A Consultative Group Journal of nutrition. 2002. Vol. 132. P. 2934–2939.
 22. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate // J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. №1. P. 174–184. [PMID: 24453235.]
 23. Gill S.K., Maltepe C., Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. 2009. Vol. 29. №1. P. 13–16. [PMID: 19280488.]
 24. Czeizel A.E., Dudas I., Fritz G. et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy // Arch. Gynecol. Obstet. 1992. Vol. 251. №4. P. 181–185. [PMID: 1503509.]
 25. Berber I., Diri H., Erkut M.A. Evaluation of ferric and ferrous iron therapies in women with iron deficiency anaemia. Adv Hematol. 2014. 297057. [PMID: 25006339.]
 26. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998. Vol. 78. №2. P. 151–161. [PMID: 22123636.]
 27. Czeizel A.E., Dudás I., Paput L., Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? // Ann. Nutr. Metab. 2011. Vol. 58. №4. P. 263–271. [PMID: 21865678.]
 28. Scholl T.O., Hediger M.L., Bendich A. et al. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy // Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. 146. №2. P. 134–141. [PMID: 9230775.]
 29. Jasti S., Siega-Riz A.M., Cogswell M.E. et al. Pill count adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women // J. Nutr. 2005. Vol. 135. №5. P. 1093–2010. [PMID: 15867287.]
 30. Vanderlelie J., Scott R., Shibi R. et al. First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women // Matern. Child. Nutr. 2014. [PMID: 24847942.]
 31. Greiner T. Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials // Nutr. Res. Pract. 2011. Vol. 5. №1. P. 3–10. [PMID: 21487490.]
 32. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 14.09.2006 №662. «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности».
 33. Мызгин А.В. Социальные риски медицинской беременности: автореф. дисс. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2012. 26 с.
 34. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
- «Заблудившийся эндометрий» Шестакова И.Г.**
1. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A. et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France // Reprod. Sci. 2013. May. Vol. 20 (5). P. 483–499. [doi: 10.1177/1933719113477495; Epub 2013 Feb 20.]
 2. Hudelst G., Fritzer N., Thomas A. et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences // Hum Reprod. 2012. Dec. Vol. 27 (12). P. 3412–3426. [doi: 10.1093/humrep/ des316; Epub 2012. Sep. 17.]
 3. Arruda M.S., Petta C.A., Abrão M.S., Benetti-Pinto C.L. // Hum Reprod. 2003. Apr. Vol. 18 (4). P. 756–759.
 4. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Kennedy S.H. et al. World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study // Fertil. Steril. 2012. Sep. Vol. 98 (3). P. 692–701.e5. [doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.022; Epub 2012 May 30.]
 5. Adamson G.D., Kennedy S.H., Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation // J. Endometriosis. 2010. Vol. 2. P. 3–6.
 6. Nnoaham K., Hummelshoj L., Webster P. et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health Consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multi-centre study across 10 countries // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. P. 366–373.
 7. Simoons S., Hummelshoj L., D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective // Hum. Reprod. Update. 2007. Vol. 13. P. 395–404.
 8. Simoons S., Dunselman G., Dirksen C. et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. P. 1292–1299.
 9. Neil P. Johnson, and Lone Hummelshoj, for the World. Consensus on current management of endometriosis. Endometriosis Society Montpellier Consortium // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. №6. P. 1552–1568.
 10. Giudice L.C. Clinical practice: endometriosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 2389–2398.
 11. Luisi S., Lazzari L., Ciani V. et al. Endometriosis in Italy: from cost estimates to new medical treatment // Gynecol. Endocrinol. 2009. Nov. Vol. 25 (11). P. 734–740. [doi: 10.3109/09513590903159664.]
 12. Sinaai N., Cleary S.D., Ballweg M.L. et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis // Hum. Reprod. 2002. Oct. Vol. 17 (10). P. 2715–2724.
 13. Gemmill J.A., Stratton P., Cleary S.D. et al. Cancers, infertions, and endocrine diseases in women with endometriosis // Fertil. Steril. 2010. Oct. Vol. 94 (5). P. 1627–1631. [doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698; Epub 2009 Nov.]
 14. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of 22 endometriosis // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. P. 2698–2704.
 15. Sinaai N., Plumb K., Cotton L. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease // Fertil. Steril. 2008. Mar. Vol. 89 (3). P. 538–545. [Epub 2007 May 11.]
 16. Wykes C.B., Clark T.J., Khan K.S. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review // BJOG. 2004. Nov. Vol. 111 (11). P. 1204–1212.
 17. Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. P. 1609–1615.
 18. Bokor A., Kyama C.M., Vercruysse L. et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. P. 3025–3032.
 19. Al-Jefout M., Dezarnauds G., Cooper M. et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. P. 3019–3024.
 20. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. P. 564–571.
 21. Vercellini P., Somigliana E., Vignano P. et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009. Vol. 88. P. 1074–1082.
 22. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15. P. 441–461.
 23. Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. P. 878–884.
 24. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы диогестерона (дюфастона) // Проблемы репродукции. 2010. №1. — URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/650/10005>.
 25. Walch K., Heffler L., Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2005. Oct. Vol. 18 (4). P. 265–269.
 26. Tariverdian N., Rücke M., Szekeres-Bartho J. et al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro // J. Mol. Med. (Berl.). 2010. Mar. Vol. 88 (3). P. 267–278. [doi: 10.1007/s00109-009-0559-8; Epub 2009 Nov. 8.]
 27. Linden M. van der, Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Oct. 5. (10):CD009154. [doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2.]
 28. Patki A., Pawar V.C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone // Gynecol. Endocrinol. 2007. Oct. Vol. 23. Suppl. 1. P. 68–72.
 29. Brown J., Pan A., Hart R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2010 Dec. 8. (12):CD008475. [doi: 10.1002/14651858.CD008475.pub2. Review.]
 30. Niu Z.R., Yue X.J., Kong Q.Y. et al. A meta-analysis of preventing bone mineral loss in patients with endometriosis treated by gonadotrophin-releasing hormone analogues with add-back therapy // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013 May. Vol. 48 (5). P. 338–343.
- «Современная женщина отказывается стареть» Хамошина М.Б., Рыжова С.И., Наумчик Г.А.**
1. Доклад о человеческом развитии 2013. Возвышение Юга: человеческий прогресс в многообразном мире / пер. с англ. М.: Весь мир, 2013. 216 с. [Human Development Report 2013. The Rise of the South: Human Progress in a Diverse World.]
 2. Росстат. — URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/progn7.htm [дата обновления 27.03.2014.]
 3. Росстат. — URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_111/Main.htm [дата обращения 01.07.2014.]
 4. Росстат. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# [дата обращения 01.07.2014.]

5. Хамошина М.Б. Репродуктивный выбор: точка отсчёта // *StatusPraesens*. 2010. №2 (4). С. 26–27.
 6. Sturdee D.W., Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health Group // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 302–320.
 7. Лечебные аспекты современной гормональной контрацепции. Гинекологическая эндокринология: Научные материалы V Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (Сочи, 8–11 сентября 2012 года). М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2012. 28 с.
 8. Медпортал.ру [Эл. ресурс]. — URL: <http://medportal.ru/mednovosti/main/2014/03/28/194dementia>.
 9. Wilson R.S., Boyle P.A., Yu L. et al. Lifespan cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging // *Neurology*. 2013. Jul 23. Vol. 81 (4). P. 314–321. [PMID: 23825173.]
 10. Савельева И.С. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ: комбинированные оральные контрацептивы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010. №3. С. 64–74.
 11. Gillet E., Meys J.F., Verstraeten H. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (10). P. e45201. [PMID: 23056195.]
 12. Roura E., Castellsagué X., Pawlita M. et al. (Cervical Cancer Study Group). The role of endogenous and exogenous hormonal factors in cervical cancer risk: final results from the EPIC cohort // Abstract book of 28th International Papillomavirus Conference. Puerto Rico, 2012. P. 99.
 13. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Nov-Dec. Vol. 16 (6). P. 631–650.
 14. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2010 [Эл. ресурс]. — URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5904.pdf>.
 15. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И. Влияние оральных контрацептивов на кожу пациенток при комбинированном лечении себореи и акне // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2013. №2. С. 45–48.
 16. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И., Суханова А.С. Возможность улучшения качества кожи у женщин разных возрастных групп. Промежуточный результат исследования применения препарата Клайра // *Проблемы репродукции*. 2014. №2. С. 43–51.
- «Сложные вопросы без ответов»**
Маклецова С.А., Вершинская О.А., Руднева О.Д.
1. Усова М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности: дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. 117 с.
 2. Bothuyn-Queste E. et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2012. Vol. 41. №3. P. 262–270.
 3. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 36. P. 663–668.
 4. Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205 (2). P. 113:e1–6.
 5. Cherpes T.L., Meyn L.A., Krohn M.A. et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 319–325.
 6. Myer L., Kuhn L., Stein Z.A. et al. Intra-vaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms // *Lancet. Infect. Dis.* 2005. Vol. 5. P. 786–794.
 7. Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Jul. Vol. 189 (1). P. 139–147. [PMID: 12861153.]
 8. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge in women of reproductive age, 2009.
 9. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // *MMWR Recomm Rep*. 2010. Vol. 59. №RR-12. P. 1–110.
 10. Swidsinski A. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. №1. P. e53997. [PMID: 23320114.]
 11. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Издательство журнала *StatusPraesens*, 2011. 688 с.
 12. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Дисбаланс микробиоты половых путей: новый диагноз или старые болезни? // *StatusPraesens*. 2012. №2 (8). С. 27–34.
 13. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 74. №1. P. 14–22.
 14. Campos A.A. et al. Comparative study between the pH test and of the KOH versus Nugent score for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women // *Rev. Bras. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 34. №5. P. 209–214.
 15. Gutman R.E. et al. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. №3. P. 551–556.
 16. Mittal V., Jain A., Pradeep Y. Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries // *J. Infect. Dev. Ctries*. 2012. Vol. 6. №5. P. 373–377.
 17. Руднева О.Д. Почему нельзя без влагалищной pH-метрии? Коллегиальное обсуждение проблемы // *StatusPraesens*. 2012. №5 (11). С. 30–36.
 18. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала *StatusPraesens*, 2014. 832 с.
 19. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22. №1. P. 82–86.
 20. Swidsinski A. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. №5. Pt. 1. P. 1013–1023.
 21. Togni G. et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2011. Vol. 55. №5. P. 2490–2492.
 22. McMillan A. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011. Vol. 86. №1. С. 58–64. [PMID: 21497071.]
 23. Coudeyras S. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens // *Infect Dis. Obstet. Gynecol.* 2008.
 24. Petricevic L. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // *BJOG*. 2008. Vol. 115. №11. P. 1369–1374.
 25. Petersen E.E., Genet M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial // *Arzneimittelforschung*. 2011. Vol. 61 (4). P. 260–265. [PMID: 21650086.]
 26. Mucci M., Benvenuti C. Effect of lactic acid and maltodextrins in trins in vaginal dysmicrobism // Abstracts of the 11th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy, February 26–29, 2004 // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol. 18. Suppl. 1. P. 176–179.
 27. Серов В.Н., Михайлова О.И., Балушкина А.А., Карапетян Т.Э. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2012. Т. 11. №5. С. 19–24.
 28. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // *BMC Genomics*. 2010. Sep 7. Vol. 11. P. 488.
 29. Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. №1. С. 60–66.
 30. Гейро О.А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
 31. Юрасова Е.А. Перинатальные потери. Резервы снижения: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2009. 46 с.
 32. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактики ведения): дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 231 с.
 33. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Сравнительная эффективность местной терапии бактериального вагиноза у беременных с ожирением // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012. Т. 6. №3. С. 14–17.
 34. Серов В.Н., Михайлова О.И., Балушкина А.А. и др. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11. №5. С. 1–6.
- «Фитоконтраверсии» Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю.**
1. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008.
 2. Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С.. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009. Дек.
 3. Amsterdam J.D., Li Y., Soeller I. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Aug. Vol. 29 (4). P. 378–382. [doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac935c; PMID: 19593179.]
 4. Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Юсупова И.У. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта *Cimifuga racemosa* в терапии больных с климактерическим синдромом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. №3. С. 86–90.
 5. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Gorkov C. The *Cimifuga* preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind-placebo-controlled study: effect on menopause symptoms and bone markers // *Maturitas*. 2003. Vol. 44. Suppl. 1. P. 67–77.
 6. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study // *The Breast*. 1999. Aug. Vol. 8 (4). P. 175–181.
 7. Carmichael A.R. Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? // *Evid. Based Complement Alternat Med*. 2008. Sep. Vol. 5 (3). P. 247–250.
 8. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии. Медицина климактерия. М.: Литера, 2006. С. 166–186.
 9. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т., Роговская С.И. и др. Оптимизация лечения папилломавирусной инфекции половых органов у женщин // *Акушерство и гинекология*. 2007.
 10. Ключарёва С.В., Лялина Л.В., Каткавичане Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // *Российский журнал кожных и венерических заболеваний*. 2007. №4.
 11. Zelenkova H. et al. Preparations containing glycyrrhizic acid employed in dermatovenereologic practice. Conclusions of an international multicentre study // *Dermatologia Kliniczna*. 2005. Vol. 7 (3).
 12. Fragoso R.V., Loperena H.H. et al. // *Mag. Hosp. Gral. Dr. M. Gea Gonzalez*. 2000. Vol. 3.
 13. Чернова Н.И. Эпиген Интим — опыт применения в лечебной практике: методич. пособие для врачей. М., 2004.
 14. Shigeta S., Yokota T., Iwabuchi T. et al. Comparative efficacy of anti herpes drug against various strains of varicella-zoster virus // *Infect. Dis.* 1983. Vol. 147.
 15. Шевцова Е.П. и др. / каф. ак. и гинекологии. ВолГМУ, 2007.
 16. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М., 2008.
 17. Стрекалова А.С. Обоснование технологии сбора лекарственных растений в условиях современной экологической ситуации: на примере Волгоградской области: дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.16. Волгоград, 2007.
 18. О концепции государственной политики в области здорового питания населения РФ на период до 2005 года: постановление Правительства РФ №917 от 10 июня 1998 года.
 19. Письмо Роспотребнадзора от 26.04.2006 г. №0100/4776-06-32 «О системе добровольной сертификации биологически активных добавок к пище».
 20. Гигиенические требования к организации производства и оборота БАД к пище: Сан-Пин 2.3.2.1290-03.
 21. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011. 688 с.
 22. Малов В.А. Дисбактериозы кишечника / Медицинская помощь. 2000. №5. С. 13–15.
 23. Philip S. Schoenfeld. Guidelines for the Treatment of CC: What is the Evidence? // *Therapy of Chronic Constipation*, 2005.
 24. Ashraf V., Park F., Lof J. et al. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation // *Aliment Pharmacol Ther.* 1995. Vol. 9 (6). P. 639–647.
 25. Attaluri A., Donahoe R., Valestin J. et al. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 33 (7). P. 822–828.
 26. Шульпекова Ю.О., Иващенко В.Т., Денисова Н.Л. Фитомуцил в лечении запора при синдроме раздражённого кишечника // *Перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007. №4. С. 35–43.
 27. Csutor D., Boros K., Hohmann J. Low Potency Homeopathic Remedies and Allopathic Herbal Medicines: Is There an Overlap? // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (9). P. e74181.
 28. Carmichael A.R. Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? // *Evid. Based Complement Alternat Med*. 2008. Sep. Vol. 5 (3). P. 247–250.
- «Интенсивная терапия при акушерских кровотечениях» Шифан Е.М., Куликов А.В., Белямостнов С.Р.**
1. Информационный бюллетень ВОЗ. 2014. Май. №348.
 2. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet*. Early Online Publication. 2014. 2 May.
 3. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare.





ПРАВИЛА МАММОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА*

Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины • Российская ассоциация маммологов

Я, прогрессивный российский акушер-гинеколог и маммолог, ответственный за диагностику и лечение болезней молочных желёз (МЖ), **обещаю** выполнять следующие правила маммологического скрининга.

ЗДОРОВЫЕ ГРУДИ — ЗАЛОГ ПРОЦВЕТАНИЯ РОДИНЫ



Я осознаю, что...

- Рак молочной железы (РМЖ) — **главная онкологическая причина смерти** российских женщин.
- Единственный способ преодолеть высокую смертность от РМЖ — **маммографический скрининг**.
- Главная цель маммологического скрининга — диагностировать РМЖ на **ранних** стадиях и выявлять доброкачественные заболевания с целью своевременного лечения.

Каждую женщину моложе 35* (40**) лет, пришедшую ко мне на приём, я буду:

- Опрашивать для выявления прогностических факторов риска РМЖ (список приведён ниже) и мануально обследовать (проводить пальпацию).
- Если у женщины выявлены факторы риска РМЖ, но нет изменений МЖ, я направляю её на УЗИ.
- При пальпаторных изменениях в МЖ, я направляю женщину не только на УЗИ, но и на рентгеновскую маммографию.

Каждую женщину старше 35* (40**) лет я буду:

- Направлять именно на **рентгеновскую** маммографию с периодичностью один раз в два года при отсутствии изменений.
- При наличии рака в семье — направлять на ДНК-исследование крови с целью выявления мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*.
- При обнаружении мутаций направлять на консультацию онколога для выработки плана наблюдения или лечения.

Если маммография обнаружила изменения, подозрительные в отношении РМЖ, я...

...направляю женщину в окружное маммологическое учреждение (онкодиспансер) для уточняющей диагностики.

Я целиком и полностью поддерживаю идеологию, согласно которой:

- Диспансеризация женщин в связи с заболеваниями МЖ — ответственность акушера-гинеколога. При выявлении любых новообразований необходимо направление в онкодиспансер.
- Диагностика и лечение доброкачественных узловых образований в МЖ — ответственность акушера-гинеколога, прошедшего тематическое усовершенствование по патологии молочной железы (маммолога женской консультации).
- Уточняющая диагностика — ответственность специалиста по лучевой диагностике.
- Лечение РМЖ — ответственность онколога.

Прогностические факторы, повышающие риск РМЖ • Разница между ростом (в сантиметрах) и массой тела (в килограммах) более 110 • Возраст начала менструации до 13 лет • Гинекологические заболевания в анамнезе (миома, полип матки, эндометриоз, кисты яичников, дисфункция яичников, бесплодие и др.) • Отсутствие родов • Первые роды в возрасте старше 30 лет • Стрессовые ситуации (смерть близких, серьёзные проблемы в семье и на работе и т.д.) • Ушибы, мастит, операции на МЖ • Онкологические заболевания МЖ у матери, бабушки, сестры, тётки

* Приказ МЗ РФ №572н от 12.11.2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"». Приказу №572н следует отдавать приоритет перед Приказом №154 как более позднему и утверждённому Министерством юстиции РФ.

** Приказ МЗСР РФ №154 от 15.03.2006 года «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочных желёз».