

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#3 | 20 | 08 / 2014 / StatusPraesens

цитата

[«Гонка вооружений» между человеком
и патогенными микроорганизмами *a priori*
обречена на неудачу] Ричард Доккинз

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
14003

тема
№
номера

Постантибиотиковая эра: начало

Супербактерии: добро пожаловать в реальность! • Свиной грипп: не повторить трагедию 2009 года • Что ВАР грядущий нам готовит? • Бактериальный вагиноз: видимые горизонты • Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество? • Все ли лактобациллы одинаково полезны? • Прогестероновые контраверсии • Российские исследования БИОС 2 и LACTABEST



Дорогие коллеги!

Полагаю, что не стану первооткрывателем идеи о том, что здоровье людей — предмет пристального внимания и серьёзной заботы как общества в целом, так и руководства страны. Однако совершенно очевидно, что без твёрдой опоры на науку, без последовательных и основательных вложений в самое главное — в образование практикующих врачей, — без актуализации знаний и порой переосмысления действующих стратегий мы не добъёмся существенных сдвигов в этом направлении.

Именно новые научные достижения открывают глаза современному клиницисту на проблемы взаимодействия человеческого организма с его же собственным микромиром, требуют признания факта, что микробная популяция — это особая единая система. И в попытке выстроить грамотную оборону от болезней едва ли не первоочередной задачей следует считать регуляцию состава микрофлоры организма. К счастью, сегодня у нас на глазах происходит переосмысление собственно роли наших симбионтов как фундаментального фактора здоровья человека.

Как лечить пациентку, чтобы добиться результата и не выпустить «из бутылки джинна» антибиотикорезистентности? Как удержать контроль над демографическими и социальными последствиями небрежного отношения к назначению лекарственных препаратов, уничтожающих микромир? Очевидно, нам не обойтись без активного взаимодействия специалистов различных областей медицины, без внедрения в практику передовых научных знаний и технологий, без современных знаний и продуктивного общения в профессиональной среде.

Зав. лабораторией микробиологии
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАН,
докт. мед. наук,
проф. **А.М. Савичева**

status

гинекология акушерство

#3 [20]

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



Главный редактор: проф. Виктор Евсеевич Радзинский
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liy.ru)
Арт-директор: Алиса Володина
Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева
Выпускающие редакторы: Наталья Лёвкина, Чулпан Даянова
Ответственный редактор номера: Татьяна Добрецова
Вёрстка: Юлия Скучоткина
Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Николай Рябов, Валерий Кудяев
Корректор: Елена Соседова
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, Римма Аветисян, Ольга Катаева, Хильда Симоновская, Ольга Вершинская, Инга Чинилина
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 9000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 21 августа 2014 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 346 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru / Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс», Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Фотография на обложке Gettyimages/Fotobank.ru. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, Лори, Fotolia, iStock.

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

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

statusPra

гинекология акушерство беременность

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

11 МЕДПОЛИТ



ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру

Микробная панрезистентность как расплата за бездействие

Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова

Только за один 2005 год 100 000 американцев пострадали от тяжёлых инфекций MRSA. Каждый пятый из заражённых умер — почти 20 тыс., а это больше, чем от ВИЧ и туберкулёза, вместе взятых. <...> «Гонка вооружений» между видами никогда не закончится, как и битва человека с эволюционной мощью микробов. Главное — «бежать быстрее» и держать под контролем болезни.

22 НАМ ПИШУТ

Как правильно?

24

Молочные железы: задача поставлена!

Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать?

Н.И. Рожкова, Л.С. Сотникова, Т.В. Овсянникова

33 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ ДОКАЗАТЬ



Все ли лактобациллы одинаково полезны?

Полнота восстановления вагинальной микроэкологии как критерий эффективности двухэтапной терапии бактериального вагиноза

А.М. Савичева, К.В. Шалепов, В.В. Назарова, Ю.Н. Менчукова

Сегодня становится всё очевиднее, что надёжную защиту от рецидивов бактериального вагиноза определяют не только общее число лактобацилл, но и их качественный состав, а доминирование в вагинальном биотопе *L. gasseri* и *L. iners* не может служить гарантией здоровья. По всей вероятности, именно несбалансированность видового состава приводит к тому, что уже в течение первого месяца после стандартного лечения (без восстановления микрофлоры) рецидивы возникают у 30% женщин, а за первые 6 мес заболевание возвращается, по разным данным, к 50–70% пациенток.

38

Трудности благонаправных аборигенов

Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС 2)

Н.М. Подзолкова

47 VIA SCIENTIARUM

Бактериальный вагиноз: видимые горизонты

Проблемы и перспективы диагностики и лечения бактериального вагиноза: что говорят эксперты

С.А. Маклецова, Т.С. Рябинкина

Что может быть проще диагностики бактериального вагиноза? Три из четырёх критериев Амсея — и в диагнозе уже не стоит сомневаться! Однако именно от такого упрощённого подхода предостерегает нас проф. Дондерс.



58

Грипп у беременных: уроки жизни и смерти

Предотвращение пандемии гриппа у беременных: непреходящая актуальность

Т.Е. Белокрыницкая

64 НОВОСТИ

67 дискуссионный
клуб

Прогестероновые контраверсии

Возможные риски необоснованных прогестероновых назначений во время гестации

И.Д. Ипастова, О.Д. Руднева, И.Н. Чулпунова

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

74

Естественное влияние окружающей среды

Проф. В.Е. Радзинский о фитотерапии в акушерстве и гинекологии

В.Е. Радзинский

80

Тихая бестия Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество?

О.В. Качалина, Х.Ю. Симоновская

88

Информационное письмо

Расширение возможностей лечения гиперандрогении у женщин

В.П. Сметник

91

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

Красота простых решений Оценка состояния

вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии

И.М. Ордянец, В.Ф. Аракелян

98

Об этом нужно говорить Правила интимной гигиены

О.А. Катаева

103

РОДЗАЛ

В госпитализации отказать? Диагностика

преждевременного разрыва плодных оболочек — устаревшее и актуальное

И.Ф. Фаткуллин, А.А. Мунавирова

111

УНИВЕРСИТЕТ

Что ВАК грядущий нам готовит? Новое положение о присвоении учёных званий

Е.А. Виноградова, Т.С. Рябинкина, Л.В. Дробышева

116

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

образование и прогресс

Непрерывное обучение на протяжении всей жизни —
новая парадигма



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Грандиозная модернизация российского здравоохранения, проведённая с небывалым размахом, большим вложением материальных средств, обеспечила самым современным оборудованием тысячи лечебных учреждений, однако не дала того эффекта, на который рассчитывали организаторы. Аппаратуры много, а кадров до сих пор недостаточно.

Возможно, следовало бы включать подготовку специалистов в контракт на поставку оборудования, чтобы параллельно в ведущих клиниках мира, где были предложены и испытаны эти приборы, врачей научили на них работать. К сожалению, до настоящего времени далеко не вся аппаратура, приобретённая в рамках национального проекта «Здоровье» и программы модернизации, работает с полной отдачей. Поэтому совершенно естественно возник вопрос постоянной оптимизации, улучшения качества работы российских специалистов в области медицины, причём во всех её отраслях.

Уже сейчас закладываются основы будущих нормативных актов, и в первую очередь речь идёт о полной смене идеологии и технологии последипломного образования. Подобно всему миру, мы должны создать систему непрерывного медицинского образования, то, что за рубежом называют long life learning — «обучение на протяжении всей жизни». Укоренившаяся система переподготовки, последипломного образования уже давно не устраивает никого: ни руководство страны, которое убедилось в весьма малой результативности существующего повышения квалификации — раз в 5 лет, — ни самих обучающихся.

Я, вероятно, никогда не забуду врача со стажем в четверть века, работающего в одном из федеральных учреждений на севере страны. Он приехал на аттестацию в центральную комиссию тогдашнего Минздравсоцразвития, и оказалось, что этот высокий, красивый, ещё не старый мужчина 50 лет не знает совершенно ничего из современного акушерства и гинекологии! Тесты он не написал, на вопросы не ответил, и когда его спросили, а повышал ли он квалификацию, он честно предъявил пять сертификатов о том, что раз в 5 лет проходил — именно «проходил» — повышение квалификации в одном-единственном региональном учреждении, и это происходило в одной и той же учебной комнате! В том роддоме, на базе которого расположена кафедра повышения квалифи-

[Укоренившаяся система последипломного образования и повышения квалификации уже давно не устраивает никого — ни руководство страны, ни самих обучающихся.]

кации, другой и нет. Более того, он признался, что ни единого раза его, акушера, работающего первым дежурным, не водили в родзал. Они вообще не выходили из учебной комнаты, и преподаватели просто начитывали материал, положенный по программе. Результат известен всем!

При отсутствии результата от существующей системы последипломного образования врачей, конечно, напрашивался один вывод. Закрыть её, и дело с концом! Слава Богу, по этому пути не пошли, но и руководство страны, и Минздрав, и общественные организации, прежде всего — Национальная медицинская палата, Ассоциация медицинских обществ по качеству, в том числе Комитет по качеству Российского общества акушеров-гинекологов, создали некие универсальные протоколы. Это не те клинические протоколы, которые нам всем вместе предстоит разрабатывать, а те суммы знаний, без которых не может существовать современный врач. И пусть действующие вузы, кафедры, факультеты повышения квалификации соревнуются за то, кто лучше достигнет конечного результата!



Идеал был описан мною 3 года назад в книге «Акушерская агрессия». Он достаточно прост: врачу не читают лекции по теоретическим знаниям. Как и за рубежом, теоретические знания он должен получить сам, читая учебники, монографии, журнальные статьи в научно-практических журналах, к которым с полным правом относит себя StatusPraesens, а также находя источники профессиональных знаний в интернете. Приходя на повышение квалификации, он предъявляет теоретические знания как готовые и овладевает технологией, нужной ему в конкретной практической деятельности. И это самое сложное, потому что зачастую бывает так, что врач приезжает на потрясающую клиническую базу, где по потолкам движутся панели, где аппаратура компьютеризирована, развита эндовидеохирургия... А после специалист у себя в центральной районной или даже городской больнице не в состоянии экстраполировать эти передовые технологии на приборы прошлых поколений. Поэтому чрезвычайно важ-

но возобновить ту наставническую работу, когда повышением квалификации занимались не обязательно кафедральные сотрудники, а на конкретное место приезжали главные акушеры, гинекологи, хирурги, терапевты различных областей, обучали двух, трёх, четырёх врачей необходимым технологиям, после чего проводили тестирование на овладение необходимым теоретическим и практическим мануальным (!) курсом. Эта система так и должна работать! И если в городе, в районе есть специалист, который может научить других, он обязан это сделать.



Разумеется, посещение конгрессов, форумов, конференций, чтение журналов следует учитывать. Однако просто побывать на конгрессе, не имея обратной связи с организаторами по конкретным темам, которые рассматривались, — это всё равно что не быть на нём. Опрос ВЦИОМ прошлого года показал, что большую часть знаний о современной медицине врачи получают на конференциях — это свыше 80%. Остальное приходится на все

остальные формы — учебники, монографии, журналы, интернет. И конечно, любой лекционный курс, будь он на конгрессе или в рамках работы областных обществ акушеров-гинекологов, должен быть адекватно оценён с точки зрения правильности восприятия слушателями. Вот почему необходимо в итоге каждого конгресса иметь обратную связь от зарегистрированных участников, тех, кто получает сертификаты, чтобы можно было контролировать, усвоили ли они материал или пока ещё нет. Контроль освоения знаний в процессе непрерывного медицинского образования — исключительно важный пункт.

За рубежом исправно работает система кредитов: исходя из того, сколько баллов набрал специалист за определённый промежуток времени, он проходит лицензирование раз в 2 или 4 года. Мы не знаем, какую временную дистанцию примут наши руководители, но, во всяком случае, просто аттестация уже не может быть инструментом оценки знаний и умений врача и без нововведений в этой области в рамках российских реалий прогресс немислим.



[Необходимо после каждого конгресса иметь обратную связь от участников, получающих сертификаты, чтобы контролировать, усвоили ли они материал.]



Вопрос, чему учить. Считая журнал StatusPraesens целком и полностью направленным на непрерывное медицинское образование, на помощь врачам в ведущих проблемах отечественного акушерства и гинекологии, я, как главный редактор, полагал бы целесообразным учить прежде всего тому, чего хотели бы сами врачи. Вплоть до рассуждений об аттестации, об инструментах контроля и обо всём, что их беспокоит. И тут нас ожидал первый парадокс. Как оказалось, врачи не хотели — и весьма обоснованно, что потом выяснилось, — чтобы их учили, скажем, кровотечениям в акушерстве, которые занимают второе место в проблеме материнской смертности. Не потому, что они не понимают проблемы, — дело в распределении врачебных должностей. В амбулаторном звене работают около 26 тыс. акушеров-гинекологов, ровно половина — 13 тыс. — в стационарном, плюс гинекологи: получается, что две трети врачей не связаны напрямую с кровотечениями, эклампсией, септическим шоком и они не являют собой той аудитории, которую нужно обучать технологии лечения акушерских кровотечений.

Раньше мы смеялись: во время любых конгрессов, как мы ни старались ограничивать одни и те же темы, связанные с влагалищными выделениями, воспалительными заболеваниями, всё равно почти на каждом большом мероприятии им посвящено шесть-семь симпозиумов, а кровотечениям — один-два. Эклампсия — один-два, сепсис — один. И вдруг оказалось, что это правильно, если принимать в расчёт численность врачей, нуждающихся в познании проблем, наиболее часто приводящих женщину к врачу. А пациентки чаще всего приходят даже не с болью, а с влагалищными выделениями, т.е. в целом — с нарушениями вагинальной экосистемы, которые нередко бывают созданы ятрогенно, особенно у беременных, при попытках «санации», о чём мы говорили уже неоднократно. Эти темы востребованы не компаниями-производителями — мы напрасно упрекали их в этом, — а самими врачами. И переосмысление запросов аудитории тоже чрезвычайно важно.



Компании-производители сейчас стали понимать, что одними рекламными акциями и спонсорской поддержкой программы на всевозможных симпозиумах ничего не сделаешь. К рекламе врачи относятся точно так же, как и все обычные люди: такой-то продукт требует усиленного распространения, и вовсе не значит, что такой пропаганде следует доверять. Именно поэтому на конгрессах, проводимых Российским университетом дружбы народов и его конгресс-партнёром StatusPraesens, запрещены демонстрации любых коробок, ампул и т.д. Речь должна идти о проблеме, а уж какими методами, технологиями, медикаментами она будет решена — вот тут и надо представить палитру убедительных, желательных доказательных данных. На любую агрессивную дистрибуторскую деятельность, в числе которой «продавливание» устаревших препаратов, лекарств без доказательной базы, без показаний, скажем, для беременных, грамотный врач должен адекватно реагировать, аргументированно

отказываясь работать с тем или другим препаратом, и наоборот, когда действительно существует доказательная база.



Во многом настоящий выпуск журнала подводит существенный итог тем знаниям, которые мир приобрёл после завершения в 2012 году транснационального проекта «Микробиом человека». Это натуральная революция, и она продолжается. Как сказала проф. Алевтина Михайловна Савичева, ведущий отечественный и мировой микробиолог в репродуктологии, её представления о микробиологии за последнее время изменились, и во многом — благодаря

[На агрессивную рекламу врач должен адекватно реагировать, аргументированно отказываясь работать с тем или другим препаратом, и наоборот, когда есть убедительная доказательная база.]

работам Свидзинского, данные которого были опубликованы в прошлом номере SP. Теперь известно, что далеко не все инфекции во влагалищной жидкости подлежат не то что лечению, а вообще учёту. Пора переходить на детекцию только тех, что внедряются в эпителиальные клетки. И, продолжая мысль о воссоздании нормоценоза, мы отдаём дань всему тому, что к настоящему времени было напечатано. Просто уничтожив доказанного врага, вызвавшего воспалительное заболевание, мы не можем успокаиваться и на данном этапе развития научно-клинической медицины должны завершить лечение вторым этапом — созданием нормобиоценоза.

Препаратов для этого всё больше и больше. В первую очередь кислотообразующие: сама по себе идея создать кислую среду гениальна — бактерии сами придут. Либо можно дотировать лактобактерии. Зарубежные исследователи, раньше весьма скептически относившиеся к этой доктрине, в последние 3 года ворвались в информационное пространство еженедельными сообщениями о роли разных видов лактобактерий. В настоящем издании StatusPraesens прекрасно написано, что лактобактерии влияют — кто бы мог подумать! — на высшую нервную деятельность, на умственный потенциал, поскольку прослежена взаимосвязь между нормальными биотопами локусов кишечника, влагалища, ротовой полости и общим состоянием организма человека, в том числе — его мозга.

В целом номер чрезвычайно интересный, мы коснулись контрарсений не только медицинского плана, но даже лингвистики! Советую всем посмотреть на дискуссию по поводу правильности термина «гиперандрогения» или «гиперандрогенизм» (см. с. 22). **SP**



StatusPraesens

**Мед
полит**

Для библиографических ссылок

- Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Микробная панрезистентность как расплата за бездействие // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (20). — С. 11–21.
- Рожкова Н.И., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (20). — С. 24–31.

ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру

Микробная панрезистентность как расплата за бездействие



Авторы: Татьяна Анатольевна Добрецова,
Светлана Александровна Маклецова, канд. мед.
наук, StatusPraesens (Москва)

«Наши прадеды жили без антибиотиков, и может случиться так, что и наши правнуки будут жить без них — эти лекарства попросту не будут работать. У нас ещё есть возможность сохранить их эффективность, но мы опаздываем. Время для наших вмешательств истекает...» Такими словами заканчивался доклад ВОЗ 2014 года (!), в котором эксперты акцентировали внимание общественных организаций здравоохранения на проблеме нарастающей микробной устойчивости¹.

Казалось бы, призыв Всемирной организации здравоохранения никак не должен был пройти мимо человечества. Однако результаты эпидемиологического надзора, опубликованные в апреле 2014 года², представили ошеломляющие данные. Ежегодно в мире миллионы людей умирают от суперинфекций. Если брать конкретные цифры, то в Таиланде это более 30 000 в год, а в США — 99 000. Отечественная проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов также расценена как угроза национальной безопасности, что подтверждает Всемирный экономический форум, включивший Россию в список стран с высоким глобальным риском, поскольку **83,6% российских семей бесконтрольно** принимают противомикробные препараты³.

Резистентность бактерий к антибиотикам, по мнению экспертов ВОЗ, приняла масштабы пандемии. Вот она — цена халатного бездействия! Мир вступил в постантибиотиковую эру...

Менее века назад эволюционные взаимоотношения между людьми и патогенными микроорганизмами в корне были изменены благодаря воле случая, лёгшего в основу качественно новых возможностей лечения — антимикробной терапии. Созда-

ние антибиотиков стало настоящей революцией в борьбе с некогда смертельными инфекциями и проложило путь для инновационных прорывов в медицине — трансплантация органов и противоопухолевая терапия были бы невозможны, если бы человечество не овла-

[Любая революция сеет семена для собственной гибели. Микробная резистентность к лекарствам — рост невосприимчивости бактерий к новой «панацее» — следовала по пятам каждого создаваемого чудо-препарата.]

дело способами устранять инфекционные осложнения.

Однако любая революция сеет семена для собственной гибели, и антибиотика — не исключение. Микробная резистентность к лекарствам — рост бактерий, невосприимчивых к новой панацее, — **следовала по пятам** каждого создаваемого чудо-препарата. И хотя признаки надвигающейся угрозы возникли не вчера, полное представление

фоне обычного для исследователя беспорядка Флеминг нашёл чашки Петри, оставленные им немывыми ещё до отъезда. Каково же было удивление учёного, когда он обнаружил, что некоторые колонии *Staphylococcus aureus* **погибли** и причиной тому стала всем известная «хлебная» плесень. Подозревая, что именно *Penicillium notatum* содержит ответы на вопросы, которым исследователь посвятил многие годы, Флеминг

Флори (Howard Florey) и Эрнст Чейн (Ernst Chain). Они смогли организовать производство первого в мире антибиотика, и в 1941 году наука восторжествовала — долгожданный препарат с антибиотиком «увидел свет».

Пенициллин получил особенную известность во время Второй мировой войны. Для фармацевтического производства антибактериальных препаратов был характерен рост в геометрической прогрессии, что стало спасением миллионов жизней солдат. «Благодаря пенициллину... он придёт домой!» — так гласил рекламный заголовок журнала LIFE в 1944 году, когда препарат стал доступным для широкой публики.

Надо сказать, что у первого «получателя» пенициллина сепсис развился от царапины о розовый куст, а возбудителем смертельного осложнения стал *S. aureus*, названный так из-за золотистого цвета колоний. В те времена **любая, даже незначительная рана** могла привести к летальному исходу в результате инфицирования. С открытием антибиотиков человечество получило мощное, почти сказочное оружие для устранения болезнетворных микроорганизмов, практически не причиняя вреда пациенту.

[«Опасность роста антибиотикорезистентности сравнима как минимум с угрозой ядерной войны».

Проф. С.В. Яковлев, кафедра госпитальной терапии 2-го лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.]

масштабов трагедии пришло только в начале XXI века. «Царь природы» в этой битве потерпел поражение, и в очередной раз наступила пора осознать, что древнейшие отношения между людьми и бактериями снова нуждаются в пересмотре «правил игры» — в смене существующей парадигмы.

приступил к дальнейшим поискам в полной уверенности, что вот теперь-то он на правильном пути. И открытие не заставило себя ждать! Уже через год учёный доказал: изучаемые им «грибочки» вырабатывают антибактериальное соединение, которое исследователь назвал **пенициллином**.

Однако отыскать долгожданное вещество — мало, надо было разработать технологию производства. Тут Флемингу не повезло. Пенициллин не так-то легко было выделить, а синтез на деле оказался медленным и дорогостоящим удовольствием. И только в конце 1930-х годов, после почти **10-летнего периода безызвестности**, пенициллином заинтересовались коллеги учёного по Оксфордскому университету — Говард

Случайное открытие

Когда в августе 1928 года шотландский учёный Александр Флеминг (Alexander Fleming) вернулся в свою лондонскую лабораторию из отпуска, он никак не предполагал, что очередной день уходящего лета станет переломным для всего человечества⁴. Придя в лабораторию, на

Ньютон vs Дарвин

Тем не менее «завёрнутый в счастливое начало» пенициллин уже на заре своего открытия «предупреждал» о возможных проблемах в будущем, о чём поведал сам сэр Александр Флеминг в 1945 году на церемонии вручения ему Нобелевской премии. «...Совсем не сложно сделать микробы устойчивыми к пенициллину — для этого нужны небольшие дозы антибиотика, недостаточные для гибели микробов. Такие условия можно воспроизвести не только в лаборатории, но и в теле человека».

Заявление Флеминга оказалось злое пророческим: пенициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка появились в больницах уже через год после выпуска первого препарата. «...Это Ньютон противостоит Дарвину, — утверждает Майкл Гилмор (Michael Gilmore), профессор Гарвардской медицинской школы и руководитель Гарвардской программы по антибиотикорезистентности. — Для

Правила Чёрной королевы

Выдвинутая в конце ушедшего века гипотеза Чёрной королевы как один из возможных сценариев развития биологического мира сегодня становится реальностью. «...Приходится бежать со всех ног, чтобы остаться на месте» — слова Чёрной королевы из «Алисы в Зазеркалье», с точки зрения сторонников гипотезы, означают, что между патогенами и макроорганизмами происходит эволюционное **«соревнование»**: чем более сложной и совершенной становится иммунная система, тем жёстче естественный отбор среди микробов и паразитов.

Однако «гонка вооружений», как назвал этот процесс известный биолог Ричард Докинз (Richard Dawkins), с патогенными организмами **a priori** обречена на неудачу, поскольку эволюционные изменения на микроуровне происходят более чем стремительно⁵.



© Reisa Kanareva / Shutterstock.com

[Англия, июнь 1946 года, надвигается война. Оксфордская группа, изучающая пенициллин, решает «спрятать» плесневые споры, пропитав экспериментальным бульоном свои пиджаки. Биохимик Эрнст Борис Чейн предупреждает коллег: «Если меня убьют, первым делом хватайте пиджак».]

каждого биологического действия существует равная по силе, но противоположная по направленности реакция»⁶.

Как и предполагал Флеминг, антибиотики становились неэффективными в отношении тех бактерий, которые **по естественной случайности** или в результате **мутационной изменчивости** оказались невосприимчивыми к действию препарата.

Однако даже великий учёный не мог предположить, каких масштабов достигнет устойчивость микроорганизмов. В 1950-х годах в период послевоенных вспышек дизентерии японские исследователи столкнулись с бактериями, одновременно устойчивыми к нескольким антибиотикам. Такое вряд ли могло произойти только вследствие случайных мутаций. Когда в 1955 году стало известно о нескольких штаммах *Shigella dysenteriae*, устойчивых всё к тем же четырём анти-

микробным препаратам (сульфаниламиду, стрептомицину, хлорамфениколу и тетрациклину), исследователи вполне логично пришли к выводу: простым совпадением наблюдаемый феномен объяснить **нельзя**⁷.

Бактериальные уловки

Как показали исследования, путей развития резистентности у бактерий действительно немало. Лекарственная невосприимчивость — свойство многих организмов (бактерий, вирусов, паразитов), которая **рано или поздно** возникает вследствие мутаций. Это не что иное, как адаптация к токсическому действию препаратов — классический пример **естественного от-**

Бунт восставших бактерий

Повсеместное, порой необоснованное применение антибиотиков — не что иное, как **антибиотикотерроризм**, — привело к катастрофическим последствиям. Если человек столько лет «стегают кнутом», убивая всё вокруг, в том числе и своих «соседей» — бактерий-симбионтов, можно спровоцировать последних на бунт и месть своему обидчику. Так и произошло.

Одной из уникальных особенностей бактерий многие учёные признают наличие коллективного «интеллекта» (системы кворума)⁸. Возникшая в 2007 году генномодифицированная кишечная палочка с геном устойчивости *NDM-1* — результат работы коллективного «разума» взбунтовавшейся симбиотической микрофлоры **кишечника человека**. Новый штамм обеспечил *E. coli* полную невосприимчивость ко всем известным антибиотикам.

Появление в 2011 году в Германии мутанта энтерогеморрагической *E. coli* (O104:H4, EHEC) с высокопатогенными свойствами можно рассматривать как **следующий шаг** противодействия бактерий⁹. Объединив необходимую генетическую информацию антибиотикоустойчивой сапрофитной кишечной палочки с возможностями её ближайших родственников — энтеропатогенных кишечных палочек, способных вызывать эпидемические вспышки, **природа** создала в ответ на антибиотикоагрессию людей совершенно неизвестную ранее бактерию, которую сегодня уже справедливо называют опасным мутантом.

Ни один существующий закон классической эпидемиологии сегодня не может объяснить само возникновение, а также пути и механизмы распространения новой кишечной палочки и столь избирательную её агрессивность: она представляет смертельную опасность исключительно для лиц женского пола. Если предположить наличие коллективного «разума» у бактерий — это совершенно адекватный ответный ход на бесконтрольную антибиотикотерапию: женщины и дети — самое уязвимое звено популяции. Без них человечество обречено на вымирание.

Самым неблагоприятным вариантом дальнейшего развития событий, так сказать **третьим и роковым** для человечества шагом, может стать появление у новой мутантной кишечной палочки способности к воздушно-капельному пути передачи инфекции. На первый взгляд это может показаться ещё большей фантастикой, чем наличие у бактерий коллективного «разума»: кишечная бактерия, передаваемая по воздуху. Однако ещё более 20 лет тому назад в Улан-Баторе был установлен следующий факт. Во время зимней вспышки неизвестной респираторной инфекции с совершенно необычной клинической картиной тяжёлого заболевания лёгких с удушающим кашлем был доказан воздушно-капельный путь передачи другой кишечной бактерии, широко распространённой в Монголии, — иерсинии (*Yersinia enterocolitica*), которая вызвала эту эпидемию. Кстати, возбудитель чумы с её тяжелейшими и смертельно опасными лёгочными формами — бактерия всё того же семейства иерсиний, *Yersinia pestis*¹⁰.

бора по Дарвину. Однако бактерии обладают дополнительной особенностью — устойчивость к антибиотикам они могут передать не только потомству, но и **друг другу**.

В 1950-х годах прошлого столетия американским генетиком Джошуа Ледербергом (Joshua Lederberg) были открыты **плазмиды** — внеядерные кольцевые фрагменты ДНК. В том числе этим мобильным носителям генной информации бактерии обязаны своими способностями противостоять действию лекарственных препаратов. Контактируя между собой в ходе конъюгации, бактерии обмениваются наследственной информацией по цитоплазматическим мостикам (пилям) — происходит так называемый **горизонтальный перенос генов**, от соседа к соседу.

Уникальная особенность бактерий обернулась на деле большой угрозой для человечества. В одной R-плазмиде, передающей именно свойства резистентности, могут быть собраны сразу несколько генов устойчивости, которые потом распространяются на разные виды бактерий. При этом не важно, что человек ни разу не принимал тот или иной антибиотик, — это вовсе не обязательное условие. Если бактерии, резистентные к препарату, присутствуют в микробиоме одного из членов семьи, они с высокой долей вероятности передадут гены устойчивости другим «родственникам». История с R-плазмидами — очередной пример **эволюции** (и заодно человеческих ошибок), зависимой от естественного отбора. Всё это означает, что при определённых условиях окружающей среды выживают те организмы, гены которых позволяют им приспособиться к новым требованиям.

Всё идёт своим чередом: человечество разрабатывает антибиотики, а бактерии — приспосабливаются к этим новым условиям. В целом с помощью мутаций (изменчивости) и естественного отбора бактерии приобрели несколько механизмов, позволяющих им успешно «ускользнуть» от действия антибиотиков.

Модификация антибиотиков (детоксикация) предполагает разрушение антибиотика ещё до его проникновения в цитоплазму клетки. С помощью специфических ферментов бактерии расщепляют действующее вещество до структур, не представляющих опасности. Образно это можно сравнить с ситуацией, когда волк бежит на охотника, в руках которого ружьё, и охотник убивает волка до того, как тот вцепится в него своими клыками. Так, например, работают β-лактамазы, разрушающие β-лактамное кольцо пенициллина и многих других антибиотиков сходной структуры.

Уменьшение проницаемости бактериальных мембран для антибиотиков и/или выкачивание (эффлюкс) препарата из клетки — ещё один защитный механизм. Бактериальная клетка избавляется от антибиотика быстрее, чем тот поразит свои мишени. Это сродни судовой помпе, выкачивающей из трюма корабля забортную воду. Похожие «помпы» есть у бактерий, но они выкачивают не воду, а антибиотики.

Структурные изменения в молекулах, служащих мишенями для антибиотиков, включают ещё один механизм резистентности за счёт того, что проникший в клетку препарат не находит своих целей, а потому не может блокировать биохимические процессы. Получается, будто антибиотик блуждает по клетке, как «в тёмной комнате», до тех пор, пока его не детоксицируют.

И наконец, продукция бактерией **ложных мишеней**. Примерно так же уходят самолёты от тепловых ракет, сбрасывая инфракрасные ловушки.

Гонка вооружений

В стремлении решить проблему антибиотикорезистентности научные исследования были направлены в первую очередь на разработку **новых антибиотиков**. К тому же на пике повсеместного использования пенициллина фармацевтические компании также подключились к поиску новых соединений — перспективы нового сектора фармацевтического рынка были по достоинству оценены их исследовательскими лабораториями, и большинство новых молекул появились благодаря крупным фармацевтическим концернам. 1940-е и 1950-е годы — **золотой век** открытия антибиотиков: стрептомицин, хлорамфеникол (сегодня более известный как левомецетин), тетрациклин и эритромицин были выделены за достаточно короткий промежуток времени — всего за 10 лет¹¹. В начале 60-х годов особой удачей стал новый препарат, имеющий дополнительную химическую группу, метильный «хвост», — **метициллин**.

Однако и здесь снова бактерии оказались быстрее! Спустя всего 2 года бактериальный мир «выпустил в свет» новый штамм стафилококка, устойчивый к метициллину, — *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, более известный как **MRSA**.

Как ни парадоксально, но с активацией MRSA с середины 70-х годов прошлого столетия разработка лекарств пошла на убыль. Препараты, конечно, создавались, но все они были основаны на ранее выпущенных терапевтических средствах. Безусловно, новый химический состав **вдыхал жизнь** в «старые» препараты, но редко больше, чем на несколько лет, — бактерии так же быстро адаптировались. Игра наперегонки с Чёрной королевой продолжалась...

Кошмар в ночи

Риски, связанные с MRSA, неуклонно росли. Вначале почти все случаи заражения резистентными бактериями реги-



© Alexander Raths / Shutterstock.com

Они снова могут убивать

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACAE (CRE)

Почему они опасны? Грамотрицательные бактерии CRE, которые живут в кишечнике, становятся всё более частыми виновниками смертельных исходов, поскольку стали устойчивыми почти ко всем классам антибиотиков.

MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII (ACINETOBACTER)

Почему они опасны? Грамотрицательные бактерии были завезены в США из Ирака и Афганистана военными ветеринарами. Эти микроорганизмы достаточно неприхотливы — выживают даже на сухих поверхностях, таких как частицы пыли, что позволяет им легко распространяться от одного хозяина к другому, особенно в медицинских учреждениях. Именно с ацинетобактериями был ассоциирован случай материнской смертности в Ростове-на-Дону, разбившийся в ноябре 2013 года в Москве на Конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии».

PSEUDOMONAS AERUGINOSA (P. AERUGINOSA)

Почему она опасна? Бактерии, связанные с серьёзными инфекциями крови или хирургических ран, могут привести к пневмонии и другим опасным осложнениям. Некоторые штаммы *Pseudomonas* устойчивы к большинству антибиотиков.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CDI)

Почему она опасна? Этот грамположительный микроорганизм может жить в кишечнике, ничем себя не выдавая, но атакует пациентов с ослабленной иммунной системой. Между 2000 и 2007 годами количество инфицированных увеличилось на 400%, и с каждым годом бактерия становится всё более устойчивой. Мультирезистентная к антибиотикам, она активируется у пациентов, подвергающихся массивной антибиотикотерапии.

METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

Почему он опасен? Этот грамположительный микроорганизм заражает около 80 000 людей каждый год, что может привести к сепсису и даже к смерти. Частота MRSA-инфекции значительно снизилась в условиях стационара, но в последнее десятилетие эпизоды болезней всё чаще возникают во внебольничных условиях.

ВОЗ: ВООРУЖЕНЫ

НАИВЫСШАЯ ОПАСНОСТЬ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★ ★ ★



КЛОСТРИДИЯ ДИФФИЦИЛЕ

14 000 СМЕРТЕЛЬНЫХ
ИСХОДОВ

250 000
ИНФИЦИРОВАННЫХ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★ ★ ★



КИШЕЧНАЯ ПАЛОЧКА

600 СМЕРТЕЛЬНЫХ
ИСХОДОВ

9000
ИНФИЦИРОВАННЫХ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★ ★ ★



ГОНОКОКК

246 000
ИНФИЦИРОВАННЫХ

ВОЗ: инфекции снова убивают благодаря развитию микробной резистентности. Распространение устойчивых к антибиотикам патогенов создаёт реальную угрозу человечеству караване с войнами и экологическими катастрофами. Поэтому через 10 лет мир, каким мы его знаем, может исчезнуть. Теневы последствия бездействия...



И ОЧЕНЬ ОПАСНЫ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ УГРОЗЫ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★



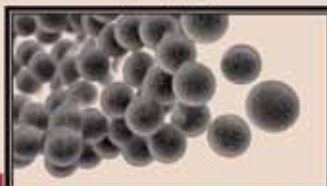
АЦИНЕТОБАКТЕР

500 СМЕРТЕЛЬНЫХ
ИСХОДОВ

7300
ИНФИЦИРОВАННЫХ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★



МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНЫЙ
ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК

8461 РЕЗИСТЕНТНАЯ
ИНФЕКЦИЯ

11 258
ИНФИЦИРОВАННЫХ

РАЗЫСКИВАЕТСЯ

★ ★ ★



ПНЕВМОКОКК

7000 СМЕРТЕЛЬНЫХ
ИСХОДОВ

1 200 000
ИНФИЦИРОВАННЫХ

* Оригинальные фотографии для общественного пользования размещены в библиотеке изображений CDC. — URL: <http://www.cdc.gov/media/subtopic/library/diseases.htm>.



стрировали во внутрибольничных условиях, особенно у пациентов, иммунитет которых ослаблен другими заболеваниями. Однако уже к 2002 году во всех больницах США около 60% штаммов *S. aureus* стали метициллиноустойчивыми. Новые, ещё более вирулентные MRSA начали распространяться ещё в начале 1990-х годов, с каждым годом поражая всё больше и больше людей. Только за один 2005 год, по оценкам экспертов, 100 000 американцев пострадали от тяжёлых инфекций MRSA. **Каждый пятый из заражённых умер** — почти 20 тыс., а это больше, чем в год от ВИЧ и туберкулёза, вместе взятых¹².

В 2009 году бактериальный мир «выстрелил» новым геном — **NDM-1**¹³, *New Delhi metallo-β-lactamase-1*, который содержал в своём геноме вновь возникший резистентный штамм кишечной палочки. Впервые его обнаружили именно в Нью-Дели, что и отражает название гена (несмотря на возражения индийских учёных и чиновников).

Бактериальный ген *NDM-1* кодирует фермент β-лактамазу, расщепляющую антибиотики, которые имеют в своей структуре β-лактамное кольцо, т.е. антибиотики пенициллинового ряда. Фермент действительно **разрушает** разные антибиотики с β-лактамным кольцом, но такая способность есть не у всех бактерий, а только у тех, которые имеют так называемое периплазматическое пространство. Оно образуется между клеточной стенкой бактерии и её мембраной. Такие бактерии обычно синтезируют небольшое количество **мало**специфичной β-лактамазы. Мало-специфичность — это недостаток фермента, но этот его недостаток бактерия компенсирует созданием его высокой концентрации в довольно ограниченном пространстве — между клеточной стенкой и клеточной мембраной бактерии.

Появление нового мутанта с геном *NDM-1* произвело эффект разорвавшейся бомбы. Дело в том, что ген, ставший ещё одним «кирпичиком» в стене противомикробной резистентности, способен превратить любую бактерию в **супербактерию, устойчивую ко всем известным антибиотикам**. Эти бактерии в англоязычной литературе обозначают термином «**superbug**». В связи с тем что эти супербактерии всё чаще становятся

причиной смертельных случаев по всему миру, счёт таких публикаций идёт на сотни и даже на тысячи.

КТО ОНИ?

Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) определило ряд микроорганизмов, обладающих свойством ускользать от действия современных антибиотиков и наиболее трудно поддающихся лечению.

- *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину (VRE).
- *Staphylococcus aureus*, резистентный к метициллину (MRSA).
- *Clostridium difficile*.
- *Acinetobacter baumannii*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*).

Аббревиатура **ESCAPe**, которой сокращённо называют эту группу микроорганизмов, вполне соответствует их характеристике (англ. escape — ускользать). Также серьёзную опасность представляют другие устойчивые микроорганизмы — флуконазолрезистентные грибы рода *Candida*, пневмококк с множественной устойчивостью, микобактерии туберкулёза с лекарственной устойчивостью.

ВОЗ: состояние проблемы в мире

В апреле 2014 года ВОЗ опубликовала свой первый глобальный доклад по эпидемиологическому надзору за микробной резистентностью, проведённому в 114 странах². Документ не только отражает ситуацию по регионам, но и описывает состояние проблемы в отношении отдельных патогенных микроорганизмов.

Данные по **Африканскому региону**, как указано в отчёте, представлены в ограниченном объёме, что не позволяет в полной мере оценить масштабы формирования лекарственной устойчивости патогенов. Тем не менее, как следует из доклада, ситуация не может не вызывать беспокойства, поскольку получены твёрдые доказательства распространения мультирезистентных штаммов некоторых бактерий. Это *E. coli*, устойчивая к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения — двум важнейшим и широко используемым классам антибиотиков. 80% случаев инфицирования золотистым стафилококком обусловлены MRSA.

В **Американский регион** входит 21 страна, и здесь так же, как и в Африке, наблюдают крайне высокий уровень устойчивости *E. coli* к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения. Также высока опасность инфицирования мультирезистентной *Klebsiella pneumoniae*. По сообщениям, в отдельных областях резистентность к метициллину у *S. aureus* доходит до 90%, что подтверждает риск неэффективного лечения с помощью стандартных антибиотиков.

Данные доклада свидетельствуют о высокой распространённости устойчивых бактерий в странах **Восточного (резистентного) моря**. В частности, *E. coli* резистентны к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения, *K. pneumoniae* — к цефалоспорином III поколения. Более чем в половине случаев стафилококковых инфекций оказываются «виновны» MRSA.

Во всём **Европейском регионе** отмечена высокая распространённость резистентных штаммов *K. pneumoniae* (до 60% инфекций, обусловленных этим возбудителем) и MRSA. Эксперты отметили, что хотя большинство стран в Европейском Союзе располагают хорошо действующими национальными и международными системами регистрации микробной резистентности, тем не менее для некоторых областей такие системы необходимо срочно укрепить или даже создать с нуля.

Устойчивость к антибиотикам — это зарождающаяся проблема в **Юго-Восточной Азии** — регионе, в котором проживает четверть мирового населения. Эксперты указывают на высокий уровень устойчивости *E. coli* к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения, *K. pneumoniae* — к цефалоспорином III поколения; MRSA обнаруживают у каждого четвёртого инфицированного.

[«Не хочу, чтобы он жил в стране, где "антибиотики" командуют. — Значит, нужно сделать так, чтобы они не командовали.» Детективный сериал «Бандитский Петербург».]

Супербактерии: ускользающие враги

Устойчивость к антибиотикам грозит мрачной перспективой возвращения к медицине столетней давности. Нельзя сказать, что все противомикробные препараты потеряли эффективность. Однако десятилетия применения антибиотиков изменили, возможно безвозвратно, отношения между людьми и миром микробов.

Например, теперь уже известно, что антибиотики сами по себе могут способствовать возникновению серьёзных инфекций. Одной из самых смертоносных бактерий признана *Clostridium difficile*. С момента своего открытия в 1935 году она осталась верна эпитету «трудный патоген». Без нормальной микробной экосистемы, сдерживающей *C. difficile*, могут возникнуть различные симптомы, от лёгкой диареи до жизнеугрожающего колита; в США ежегодно регистрируют около 14 000 смертей.

Многие исследования доказали, что, изменяя баланс бактерий в организме, антибактериальные препараты могут способствовать увеличению веса у людей, возможно так же, как при откармливании скота в животноводстве.

Сотрудничество в отслеживании устойчивости к антибиотикам между странами **Западно-Тихоокеанского региона** было налажено ещё в 1980-х годах, однако в начале 2000-х оно пошло на спад. Вместе с тем во многих странах этого региона есть давно сложившиеся национальные системы мониторинга антибактериальной устойчивости. В докладе отмечена высокая распространённость резистентности *E. coli* к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения; *K. pneumoniae* — к цефалоспорином III поколения; MRSA регистрируют у 80% пациентов со стафилококковой инфекцией (*S. aureus*).

План битвы

Авторы доклада ВОЗ 2014 года называют ряд мероприятий, которые могли бы позволить человечеству противодействовать микробной устойчивости к антибиотикам. И главным из них ВОЗ считает **государственные системы мониторинга и контроля** над этой проблемой. В нашей стране, к сожалению, до настоящего времени **просто не существует** системы, которая действительно могла бы давать точную информацию о распространённости госпитальных инфекционных осложнений и уж тем более суперустойчивых инфекций как таковых. Некую статистику ведёт Роспотребнадзор и НИИ антимикробной химиотерапии при Смоленской государственной медицинской академии, однако без воли высших руководителей здравоохранения (а ещё лучше — страны) системную работу наладить невозможно. И хотя в 2013 году премьер-министр РФ Д.А. Медведев признал антибиотикорезистентность бактерий вопросом национальной безопасности, конкретные шаги пока не заметны.

[«...Совсем не сложно сделать микробы устойчивыми к пенициллину — для этого нужны небольшие дозы антибиотика, недостаточные для гибели микробов. Такие условия можно воспроизвести не только в лаборатории, но и в теле человека». А. Флеминг, 1945 год.]

В качестве не менее важных мероприятий ВОЗ предлагает работникам практического здравоохранения и самим гражданам «делать больше, осознав масштабы грядущей катастрофы». Конкретизируя свой послыл, ВОЗ рекомендует реальные меры по профилактике инфекций на самом начальном этапе — за счёт улучшения гигиены и доступа к чистой воде, борьбы с инфекциями в медицинских учреждениях и вакцинации.

ВОЗ также обращает внимание на необходимость разработки новых лекарственных средств и диагностических тестов микробной резистентности. Всё это позволит всем участникам оказания помощи населению быть готовыми к возникновению лекарственной устойчивости.

Стоит ли расценивать доклад как констатацию неминуемого катастрофического будущего? Ни в коем случае! Скорее, это начальный этап решения проблемы, потому что первыми шагами в случае любого опасного стечения обстоятельств должны стать **постановка проблемы** как таковой с её чёткими формулировками и **доведение этой информации** до максимально широкого круга аудитории. Доклад призван активизировать глобальные усилия по разработке мер противодействия лекарственной устойчивости, и ВОЗ, как действительно всемирная организация, предполагает координировать всеобщие усилия.

А сделать предстоит немало: разработать соответствующие стандарты, рекомендовать странам с различным экономическим развитием реальные программы по мониторингу и сдерживанию угрозы, предпринять конкретные шаги по повышению эффективности сотрудничества во всём мире.

В общем, дело за малым — всего лишь составить **план предстоящей битвы**.



Наблюдаемая лекарственная устойчивость микробов вовсе не зачёркивает всего положительного, что принесли нам антибиотики. Однако, если оглянуться назад, кажется странным, что, располагая системными знаниями в области естественного отбора, мы не смогли спрогнозировать такое «поведение» микроорганизмов. И заблаговременно не предприняли конкретные меры. Тот факт, что человечество этого не сделало, говорит о несовершенстве человеческой природы — мы всегда больше склонны решать проблему, возникающую «здесь и сейчас», чем задумываться о судьбе грядущих поколений.

Войну с инфекциями нельзя выиграть в одной битве. «Гонка вооружений» между видами никогда не закончится, как и битва человека с эволюционной мощью микробов. Главное — «бежать быстрее» и держать под контролем болезни. И уже одного этого будет достаточно для победы. Как минимум в пределах одного поколения.

Российским же акушерам-гинекологам тоже есть о чём задуматься, и, пожалуй, даже в большей степени, чем врачам других специальностей. Супербактерии наступают. Уже сегодня сотни и тысячи людей, как в доантибиотиковую эру, погибают, потому что запас эффективных антибиотиков **исчерпан**. Уже завтра суперустойчивая инфекция может возникнуть в любом учреждении родовспоможения, потому что во все времена именно рожаящая и родившая женщина была в группе особого риска по внутрибольничным инфекционным осложнениям. Более 40% всех госпитальных инфекций в России «принимает на себя» именно акушерско-гинекологическая служба. В отсутствие абсолютной уверенности, что эффективное средство в нужный момент окажется под рукой, отечественному врачу лучше следовать «Кодексу врача, назначающего антибиотик»* — зеркальному отражению рекомендаций ВОЗ. **SP**

* «Кодекс врача, назначающего антибиотик» размещён на сайте www.praesens.ru.



© Shutterstock / Shutterstock.com



Н а м п и ш у т

Вскоре после того, как увидела свет клиническая лекция «Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога», изданная Медиабюро StatusPraesens в рамках Информационно-образовательного проекта №1, мы получили письмо с выражением сомнения в легитимности существования термина «гиперандрогенизм» от одного из ведущих российских специалистов в области акушерства и гинекологии. Коллектив Медиабюро необычайно признателен за проявленное к нашей работе искреннее неравнодушие, ведь что, как не обратная связь, наиболее действенно мотивирует к дальнейшему развитию! С удовольствием излагаем наши аргументы по вопросу, поднятому в письме, текст которого мы приводим (с некоторыми сокращениями, не искажающими смысл) ниже.

Уважаемые редакторы StatusPraesens!

Мне не понятно решение объяснить использование термина «гиперандрогенизм» в напечатанной при вашем содействии брошюре подобным образом. Так как в редакции наверняка есть филологи, представляю некоторые выдержки из уроков латинского языка.

Суффикс *-ismus* обозначает явление, свойство, факт, отмеченный признаком, названным основой, заболевание, болезненное состояние, пристрастие, патологическое привыкание, отравление — и не более.

Например, *infantilismus, i m* — инфантилизм, недоразвитость организма, остановившаяся на детской степени телесного или умственного развития (*infans, -ntis m, f* — дитя, ребёнок); *hirsutismus* — гирсутизм, ненормальная волосатость, медленно развивающаяся у женщин, страдающих вирилизмом (наличием мужских вторичных половых признаков) вследствие усиленной инкреции коры надпочечников. Термин произошёл от лат. *hirsutus* — «косматый», «щетиnistый», «мохнатый». Другой пример — *alcoholismus, i m* — алкоголизм, неумеренное употребление спиртных напитков и пристрастие к ним.

В этом контексте «гиперандрогенизм» в переводе может звучать как болезненное состояние или привыкание к андрогенам, чего на самом деле нет. В переводе суффикс звучит как «изм», а не «измус»!

Есть варианты с использованием суффикса *-ism*, обозначающего «отклонение от нормы» — вирилизм, гирсутизм, евнухоидизм, гигантизм и пр. Есть вариант *-sis* — с переводным окончанием «оз» или «ез» — киперкератоз, гиперидроз, гипотиреоз, тиреотоксикоз, лимфоцитоз, гемипарез.

При гиперандрогении есть действие, функция, процесс или его результат, а не проявление, и тогда окончание на латинском языке следует писать *-io* (*-tio, -sio, -xio*), а не *-ismus* и *-ism*.

Возможно, предвзято, но искренне, проф. Н.

В качестве основных источников информации мы взяли «Латинский язык для медиков: конспект лекций» (Штунь, 2009), а также «Латинский язык и основы медицинской терминологии» (Чернявский, 2007).

Итак, если допустить существование терминов «*estrogenia*» и «*androgenia*», собственно *-ia* может быть:

- **суффиксом.** Такое было бы возможно, если бы присутствовала отглагольная основа, как в случае *-rhagia* (например, *haemos+rhage+ia* = геморрагия или истечение крови), *-thermia*, *-pathia*, поскольку суффикс *-ia* входит в состав связанных терминоэлементов;

- **окончанием.** Однако на *-ia* могут оканчиваться только:
 1. существительные среднего рода на *-e*, *-al*, *-ar* (III склонение) и прилагательные 2-й группы (III склонение) в винительном падеже: в именительном падеже существительные никогда не оканчиваются на *-ia*¹;
 2. некоторые самостоятельные слова древнегреческого языка: *kardia*, *philia*, *lalia*².

Таким образом, если при терминообразовании (фактически при сложении нескольких элементов) корень (мотивирующая основа) представлен одним существительным («*androgenum*» или «*estrogenum*», средний род, II склонение), то для обозначения патологического состояния, возникающего при избыточной секреции андрогенов (эстрогенов), всё-таки следует использовать суффикс *-ismus*, а не *-ia*.

Стремясь найти дополнительные доводы, мы обратились к энциклопедическим словарям медицинских терминов^{3,4}, где нам удалось найти термин «**гиперэстрогенизм**», но не «гиперэстрогения». Попутно были обнаружены «гиперадренализм», «гиперальдостеронизм», «гипергонадизм», «гиперинсулинизм», «гиперкортицизм», «гипертиреозидизм», «гиперпитуитаризм» — то есть общие названия синдромов, возникающих вследствие гиперсекреции или нарушений обмена тех или иных гормонов, — и «андро^гиния» в значении «гермафродитизм». В более современном «Большом словаре медицинских терминов» можно встретить оба термина — «**гиперэстрогенизм**» и «**гиперандрогенизм**»⁵. «Гиперэстрогению» и «гиперандрогению» мы не увидели и там.

С предложенным суффиксом *-io* обсуждаемые термины выглядели бы как «*androgenio*» и «*estrogenio*», однако таких определений нам не удалось найти не только в латинско-русском словаре или в словаре медицинских терминов, но и ни в одном языке мира. К тому же суффикс *-io* можно использовать только при наличии производящей глагольной основы (например, *flex-um* — сгибать, *flex-io* — сгибание)².

Судя по всему, легитимны всё-таки понятия «**гиперандрогенизм**» и «**гиперэстрогенизм**», и мы надеемся, что общность терминологии поможет прогрессивным акушерам-гинекологам (равно как и врачам других специальностей) безупречно излагать свои мысли при обсуждении клинических проблем и в работе над научными публикациями.

P.S. Вполне вероятно, что это не единственный случай, когда требуется пристальное лингвистическое расследование. Приглашаем наших читателей к продолжению дискуссии! **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.





МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ: задача поставлена!

Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать?

По материалам выступлений проф. Надежды Ивановны Рожковой (Москва), проф. Ларисы Степановны Сотниковой (Томск), проф. Тамары Викторовны Овсянниковой (Москва)

Автор-обозреватель: Юлия Альбертовна Бриль, StatusPraesens (Москва)

Российская система здравоохранения традиционно вызывает немало критики за «деление человека» по сферам ответственности разных врачей — институт семейного врача в России приживается неспешно. До недавних пор эта критика была справедлива и в отношении болезней молочных желёз, которыми занимались маммологи, тогда как всей остальной репродуктивной системой — акушеры-гинекологи.

А между тем женская грудь всегда была, есть и будет в фокусе внимания сразу нескольких отраслей медицины — акушерства и гинекологии, онкологии, лучевой диагностики и пластической хирургии, а также маммологии (хотя этой специальности официально в России не существует). И очень важно обеспечить преемственность информации при обращении пациентки к разным специалистам. Аспекты медицинской помощи обсуждали в рамках прошедшего 23–24 мая 2014 года в Москве III Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». Ведущие эксперты поделились с аудиторией своим взглядом на «проблемный» раздел репродуктивной медицины.

В 50-е годы прошлого века в советских больницах приступили к работе узкие специалисты — маммологи. Замысел такого нововведения состоял в том, чтобы в условиях растущей частоты рака груди усилиями дополнительно

обученных врачей улучшить диагностику патологических изменений в молочной железе, их терапию и, конечно, снизить онкологическую смертность.

Увы, поставленная задача не была достигнута. Овладевать новой врачебной

профессией стали рентгенологи и хирурги, однако для грамотной коррекции дисгормональных нарушений, лежащих в основе любых форм мастопатии, необходимо отличное знание всей эндокринной гинекологии, включая нейроэндокринные нарушения репродуктивной системы. К сожалению, такими знаниями и возможностями новые специалисты не обладали. На диагностику рака эта мера также не повлияла — чаще всего женщины избегали посещения маммолога и узнавали о своём состоянии лишь на поздних стадиях злокачественного процесса. В результате высокая летальность от рака молочной железы практически превратила этот диагноз в приговор. Так, смертность от злокачественной опухоли груди за первое десятилетие XXI века не снизилась (в 2010 году по этой причине умерли 23 тыс. женщин).

И эти цифры — яркое свидетельство того, что в отладке нуждается **вся система** оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочных желёз. Настоящая публикация освещает эту проблему с позиций трёх участников процесса: самой пациентки, организатора здравоохранения и практикующего врача. И каждая из сторон видит проблему под своим углом, предлагает собственные решения и готова рассказать о наболевшем, о накопленном опыте и достигнутых результатах.

Слово — женщине!

Не случайно заседание открылось кратким, но очень эмоциональным выступлением женщины, победившей этот страшный диагноз, — писательницы **Дарьи Донцовой**. И начала она с критики. Не только системы здравоохранения, но в первую очередь — российского **менталитета**, который, к сожалению, пронизывает и врачебную среду.

С точки зрения Дарьи Донцовой, в прошлом обычной, рядовой пациентки (а известность пришла к писательнице вместе с выздоровлением), во всех социальных слоях российского общества идеи заботы о здоровье «благополучно поправны», а стрессы, неправильное питание и приверженность вредным привычкам прочно укоренились в нашем образе жизни. Опасения узнать «страшный диагноз» и неверие в возможность каче-

ственной медицинской помощи удерживают больных от своевременного обращения в больницу. Итог вполне предсказуем — женщины не идут к врачу, даже если приходится годами терпеть боль и чувство напряжения в груди перед менструацией. «...Женщины боятся рака. Особенно рака груди. Почему-то в обществе считают, что рак молочной железы — это **стыдно**». Иметь злокачественную опухоль этой локализации означает не только осознать свою «уязвимость» как женщины — придётся мириться с грубым и даже насмешливым отноше-

[В России долгое время на лечение болезней молочных желёз приходилось 94% затрат и усилий специалистов, тогда как на профилактику — лишь 6%. Для сравнения: в Европе — 50:50.]

нием к себе окружающих. Не случайно все без исключения пациентки предпочитают скрывать свой диагноз.

Однако ещё страшнее то, что женщины зачастую попросту **не верят** в лечебно-диагностические возможности государственных медицинских учреждений и **сомневаются в квалификации** работающих там специалистов. И иногда, к сожалению, пациентки имеют веские на то основания. Непрофессионализм, чёрствость со стороны врачей,



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

поверхностное отношение, как подчёркивает Дарья Донцова, далеко не редкая ситуация. К ней со всей страны приходят письма заболевших женщин, одно из которых писательница сочла возможным прочитать притихшей аудитории. Отдавая должное корпоративной врачебной этике, писательница всё же обратилась к собравшимся с просьбой **не замалчивать ошибки и низкую квалификацию коллег**. Ценой «цеховой солидарности» становятся человеческие жизни, что в корне противоречит самому предназначению врача.

Дарья Донцова, посол международной благотворительной программы «Вместе против рака груди», поделилась с аудиторией трудностями, с которыми сталкивается эта организация при попытке оснащения стационаров и амбулаторий современным оборудованием, приобретённым на благотворительные средства. Ведь нехватка финансирования действительно может влиять на качество диагностических мероприятий, и идея найти для этой социальной проблемы дополнительные средства могла бы стать состоятельной. Однако так просто проблему решить не получается, — чтобы оборудование не простаивало, нужны как минимум ещё два условия: **помещение** (а для рентгеновских установок требования очень высоки) и **кадры**. Вот почему во многих лечебно-профилактических учреждениях дорогие диагностические аппараты, приобретённые на средства программы «Вместе против рака груди», фактически ржавеют без дела, о чём Дарья Донцова поведала аудитории буквально со слезами на глазах. Очевидно, что в подобных ситуациях многое зависит от инициативности и неравнодушия **руководителей здравоохранения**. И это ещё один большой пласт проблем, затронутых в ходе симпозиума.

Как помочь государственным и благотворительным программам пройти сквозь стену не только бюрократических

преград, но и нежелания врачей повышать свой профессиональный уровень? Этот во всех смыслах непростой вопрос писательница адресовала аудитории.

Председатель секционного заседания проф. В.Е. Рагзинский согласился, что проблема нехватки квалифицированных специалистов в лечебно-профилактических учреждениях России до сих пор не решена. Парадоксально и повсеместное распространение устаревших лечебных

возможности программы **маммографического скрининга**. Скрининг — периодическое массовое медицинское обследование, цель которого — выявить лиц со скрыто протекающими злокачественными процессами. Позволяя обнаружить доброкачественные процессы и ранние формы рака, эффективные скрининговые программы на 38% сужают круг лиц, подлежащих дорогостоящему дообследованию. По данным Медицинского центра

вание. Разная частота заболеваемости раком молочной железы в возрастных группах (риск до 30 лет — 1:2500, до 50 лет — 1:50, до 80 лет — 1:8), а также структурные особенности этого органа влекут за собой и отличия в комплексе необходимых мероприятий. В зависимости от ситуации скрининг следует проводить в смотровом или маммографическом кабинете каждой женщине старше 40 лет 1 раз в 2 года. При обнаружении патологических изменений необходимо дообследование, которое включает изучение общего статуса, рентгенологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Благодаря организационному и кадровому совершенствованию маммологической помощи наметились позитивные тенденции, на которые Надежда Ивановна обратила внимание аудитории. Например, при росте на **треть** выявляемости рака молочной железы в ходе профилактических осмотров летальность в первый год болезни снизилась на **26%** (с 11,6 до 8,3%), а общая смертность — на **28%** (с 5,4 до 3,9%). Для сохранения и ускорения положительных сдвигов необходимы дальнейшие совместные усилия государства и врачебного сообщества, в том числе в осуществлении профилактических программ.

- Первичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на ликвидацию факторов риска, способствующих развитию рака.
- Вторичная профилактика направлена на снижение риска рака при доброкачественных изменениях.
- Третичная профилактика ставит своей целью предупредить рецидивы и метастазирование злокачественной опухоли.

В заключение своего доклада проф. Н.И. Рожкова рассказала слушателям о научно-просветительской работе с женщинами, которую совместно проводят крупнейшие лечебно-диагностические центры, общественные фонды и представители фарминдустрии. С 2002 года по инициативе фармацевтической компании «Бионорика» в России проводится благотворительная информационно-просветительская программа по профилактике и ранней диагностике заболеваний молочной железы. Программа носит ёмкое название «Обследуй себя и оставайся

[При росте выявляемости рака молочной железы на профосмотрах на треть летальность на первом году снизилась на 26%, а смертность — на 28%.]

схем, которые абсолютно не соответствуют реальным возможностям современной медицины. Однако какими бы успешными ни были усилия государства, направленные на преломление возрастающей частоты рака груди, ответственность за каждый пропущенный, не выявленный вовремя случай всегда будет **лежать на врачах**. И единственный способ преодолеть проблему рака — **продолжать работу в том же направлении**, поскольку реальные достижения на этом пути в России уже заметны.

Управления делами Президента РФ (2014), массовое маммографическое обследование на 50% снижает смертность от рака молочной железы у пациенток, регулярно проходивших такие диагностические мероприятия. В США 30-летний скрининг увеличил 5-летнюю выживаемость больных до 98%. Большие надежды на маммологический скрининг возлагает и отечественное здравоохранение.

В России внедрена **двухэтапная система** маммологической диагностики у женщин от 20 до 40 лет и старше 40 лет — непосредственно скрининг и дообследо-

Статистика неудач и достижений

Главный маммолог РФ, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов проф. Надежда Ивановна **Рожкова** как никакой другой специалист знает всю остроту сложившейся ситуации в отечественной маммологии.

В России долгое время усилия специалистов были направлены на использование лечебных возможностей: например, в начале 2000-х годов затраты на лечение болезней молочных желёз составляли 94%, а на их профилактику — лишь 6% (для сравнения: в Европе 50:50). Сегодня происходит смена приоритетов, и на первый план выходит **профилактическая составляющая**.

Проф. Н.И. Рожкова представила слушателям внушающие оптимизм перспективы маммологической помощи в России, особо отметив при этом воз-



Надежда Ивановна Рожкова, засл. деятель науки РФ, академик РАН, докт. мед. наук, проф., президент Российской ассоциации маммологов, директор Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

здоровой!», её девиз «Главное — не упустить драгоценное время, ведь время — это жизнь!». В рамках программы семинары уже прошли в 60 городах России, а всего запланировано провести образовательные мероприятия в 450 городах. Подобные инициативы — ещё одно из решений проблемы рака молочной железы в нашей стране.

Воплощать всегда непросто

Приказ МЗ РФ №572н (2012) расширил зону функциональной ответственности акушеров-гинекологов, вернув молочную железу под их юрисдикцию. Отныне пациенток с заболеваниями груди после исключения злокачественной природы патологического процесса должен курировать акушер-гинеколог с учётом гинекологического статуса женщины. И это обязательное и принципиальное уточнение, если учесть, что подавляющее большинство гинекологических больных имеют мастопатию, а пациентки «маммологического профиля» — болезни «нижнего этажа» репродуктивной системы.

Однако практическая реализация приказа пока что «пробуксовывает»: как показал опрос специалистов женских консультаций Москвы, который был проведён журналом SP в конце 2013 года, специально обученный по маммологии врач был в штате лишь восьми амбулаторных учреждений из 100.

Безусловно, подготовка врачей расширенного профиля требует не только административного и материального ресурсов, но и временных затрат. Однако темп прироста частоты рака молочной железы на 1–2% в год не позволяет пассивно дожидаться положительных сдвигов. Сегодня изучение заболеваний этой локализации — приоритетное направление федеральных, окружных и областных проектов, направленных на сохранение здоровья. Так, на базе Сибирского государственного медицинского университета (Томск) в 2009–2013 годах была проведена Целевая межведомственная научно-практическая программа по профилактике рака молочной железы «Здоровье женщины».

Основным «поставщиком» онкопроцессов вполне заслуженно считают группу доброкачественных заболеваний молочных желёз — на 25–30 пациенток с мастопатией приходится одна больная со злокачественным новообразованием. Обнаружение патологических изменений в груди **го** их малигнизации — основная превентивная мера, которая позволит преломить «злокачественные тенденции» у женщин.

А между тем встречаемость доброкачественных новообразований молочной железы крайне высока именно у больных гинекологического профиля (80%). И наоборот, у одной «маммологической» пациентки в среднем диагностируют 1,15 болезней половых органов. Такая ассоциация подтверждает непреложную истину — молочная железа и репродуктивные органы составляют **единую систему**, каждый компонент которой может быть подвержен одним и тем же негативным **дисгормональным** влияниям. Кроме того, механизм клеточно-пролиферативных изменений в женской груди поддерживается теми же звеньями патогенеза, что и любой другой пролиферативный гинекологический процесс (миома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия). Поэтому любая попытка лечить болезни молочных желёз отдельно от



© HeikeKampe / © iStock

Мы из будущего

За последние 15 лет в скрининговых технологиях произошёл значительный рывок: так, если в 2000 году лишь в единичных больницах были доступны такие рутинные на сегодня методики, как УЗИ молочной железы и рентгеновская маммография, то в 2013-м врачи в своём распоряжении уже имели онкотестирование, бездозовые скрининг-методы (радиотермометрию, лазерную маммографию), мобильную маммографию, молекулярно-генетические исследования (на мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*), анализ онкомаркеров пролиферативных процессов и апоптоза.

Высокоинформативные диагностические процедуры для программ дообследования также пополнились методиками, о которых ещё совсем недавно можно было только мечтать. **Томосинтез**, контрастная и бесконтрастная **гвухэнергетическая маммография**, гибридные технологии позволяют не только обнаружить опухоль самых малых размеров, но и с математической точностью вычислить её локализацию, определить состояние окружающих тканей, визуализировать природу изменённых лимфатических узлов и степень распространённости этих изменений.

Сегодня современные технологии позволяют обнаруживать опухоли размером от **0,1 мм**. И это — уже настоящее.

других расстройств женской половой сферы заранее обречена на провал.

Может ли гинеколог лечить болезни молочной железы? Мнение проф. **Ларисы Степановны Сотниковой** вполне однозначно: «Да, может! Если знает как». Помимо отличного владения врачебны-

- смешанная форма;
- склерозирующий аденоз.

2. Узловая (локализованная) фиброзно-кистозная мастопатия.

Указанная клинко-рентгенологическая классификация позволяет наладить **оптимальную маршрутизацию** больных.

[Оказалось, что 93% женщин с ДЗМЖ имеют вегетативную дисфункцию, которая поддавалась коррекции при терапии экстрактом витекса священного.]

ми технологиями клиницисту необходимо знать эндокринную регуляцию всей репродуктивной системы и разбираться в патогенезе нарушений.

Чётко сформулированный диагноз — основополагающий постулат. Поэтому прежде всего перед лечением следует определить вариант мастопатии по клиническо-рентгенологической классификации проф. **Н.И. Рожковой (1993)**, согласно которой выделяют следующие формы патологического процесса.

1. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия:

- с преобладанием железистого компонента;
- с преобладанием кистозного компонента;
- с преобладанием фиброзного компонента;



Лариса Степановна **Сотникова**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Медицинскую помощь пациенткам с диффузной формой доброкачественных новообразований молочных желёз оказывает акушер-гинеколог, прошедший тематический курс усовершенствования по маммологии, а женщин с узловыми (локализованными) процессами направляют на обследование в онкологический диспансер. После всесторонней диагностики и исключения злокачественной природы изменений патогенетическую терапию необходимо проводить с учётом возраста, особенностей менструального цикла, репродуктивных планов женщины, гинекологических, соматических и эндокринных расстройств, и делать это может **либо маммолог женской консультации, либо акушер-гинеколог**. Последнее предпочтительнее уже только из тех соображений, что акушеров-гинекологов в женской консультации должно быть в 10 раз больше маммологов даже при идеальной укомплектованности штатных единиц.

На сегодняшний день есть два основных пути лечения доброкачественных новообразований молочных желёз — терапия с использованием фитосредств и/или гормональных препаратов. Последние (например, комбинированные контрацептивы) имеют противопоказания, к которым относят и объёмные патологические процессы в груди. Именно по этой причине пациентки, проходящие курс гормональной терапии эндометриоза, миомы или нарушений менструального цикла при одновременном выявлении мастопатии (что отнюдь не казуистика) часто «зависают» в неопределённости, на годы прекращая всякое лечение. Устранение эндокринных расстройств с помощью гормональных

средств возможно и оправдано у больных с маммологическими проблемами, однако при выборе препарата крайне важно учитывать его безопасность для молочной железы.

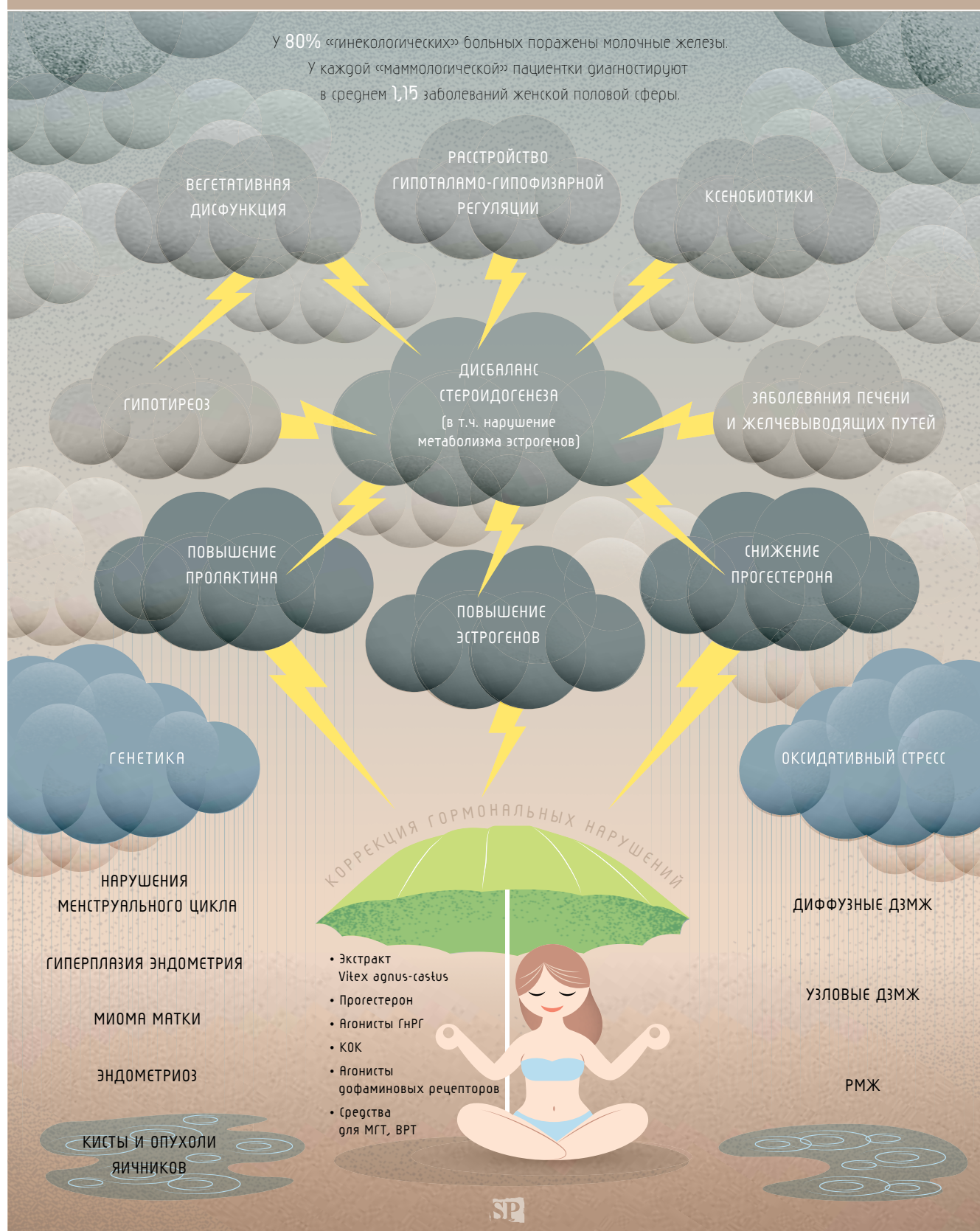
Из химико-синтетических средств следует отметить натуральный микро-низированный прогестерон в форме геля — его активно и с успехом врачи назначают при мастодинии и доброкачественных болезнях молочных желёз. Без риска можно назначить и другие прогестероновые средства, а также агонисты дофаминовых рецепторов, агонисты ГнРГ, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, тамоксифен). А вот нежелательные воздействия на молочные железы пероральных контрацептивов, а также средств, используемых в протоколах ВРТ или ЗГТ, продолжают изучать, хотя на сегодняшний день нет исследований, однозначно доказывающих «персональную» ответственность препаратов этих групп за злокачественную трансформацию.

В настоящее время идут активный поиск и разработка **новых высокоэффективных негормональных методов** комплексной терапии диффузных форм доброкачественных болезней молочных желёз. Доказано, что гормональный дисбаланс можно нивелировать с помощью **растительных субстанций**, механизм действия которых связан, с одной стороны, с нормализацией метаболизма эстрогенов, а с другой — с целевой блокадой эстрогензависимых ростовых факторов, активность которых чрезвычайно высока в пролиферирующих клетках.

В пользу назначения фитотерапии свидетельствует ещё один факт — согласно результатам социологического онлайн-опроса (Online Market Intelligence), две трети российских женщин (63%) гораздо в большей степени привержены «лечению от природы»¹. Конечно, засилье БАДов на основе растительного сырья без научного доказательства их эффективности изрядно подрывает доверие врачей к фитопрепаратам. Тем не менее есть лекарственные средства с доказанной результативностью, имеющие в числе показаний терапию доброкачественных заболеваний молочных желёз. И яркий пример тому «Мастодинон» — растительный лекарственный препарат. Известно, что приём «Мастодиона» в течение нескольких менстру-

Ставим барьер дисгормональной агрессии

У 80% «гинекологических» больных поражены молочные железы.
У каждой «маммологической» пациентки диагностируют в среднем 1,15 заболеваний женской половой сферы.



альных циклов достоверно снижает уровень пролактина в крови, выраженность масталгии, восстанавливает менструальный цикл²⁻⁴.

Проф. Л.С. Сотникова, опираясь на свой клинический опыт и данные исследований, убеждена: молочные железы уязвимы перед негативным воздействием стрессов, ксенобиотиков, соматических недугов, гормонального дисбаланса, но благодарно отвечают на терапию современными фитосубстанциями.

Дисгармония нейроэндокринных влияний

В механизме гормонозависимой клеточной пролиферации ведущая роль принадлежит гиперэстрогенизму и гиперпролактинемии⁵. В результате гормонального сбоя активируется синтез в лимфоцитах провоспалительных факторов роста (интерферонов, ФНО-α), активизируются протеолиз, неоангиогенез, нарушается деятельность ингибиторов апоптоза и канцерогенных агентов.

Этот механизм един при всех дисгормональных и клеточно-пролиферативных процессах, которые характерны, помимо мастопатий, для миомы, эндометриоза, кист яичников и гиперплазии эндометрия. Молочная железа страдает не только при эстроген-, но и пролактин-, прогестерон-, а также андрогензависимом росте клеток (2012). Пролактин прямо и опосредованно стимулирует пролиферативные процессы в молочных железах и периферических органах-мишенях, играя роль, по образному выражению Ларисы Степановны, гормонального дирижёра, который контролирует и руководит чувствительностью всех рецепторов ко всем гормонам. Пролактин также увеличивает содержание рецепторов к эстрадиолу и ускоряет рост эпителиальных клеток. Очевидно, что и механизмы патологической пролиферации также находятся в сфере ответственности пролактина⁶⁻⁸.

Фармакологическая коррекция гиперпролактинемии **сокращает сроки лечения доброкачественных болезней молочных желёз до 3 мес.** Вот почему необходимо добиваться нормализации

уровня пролактина в крови, назначая каберголин при абсолютном повышении концентрации гормона или «Мастодинон» — при функциональном. Последний, согласно результатам исследования В. Вуттке и соавт. (W. Wuttke et al., 1997), успешно корригирует явления гиперпролактинемии. Так, было отмечено снижение уровня пролактина в крови через 3 мес. лечения этим препаратом, причём, в отличие от плацебо, уменьшилась базальная секреция гормона.

Проф. Л.С. Сотникова и соавт. (2014), опираясь на последние научные данные, представили вниманию специалистов дополнения в патогенез доброкачественных болезней молочных желёз. Одной из основных виновниц расстройств они считают **вегетативную дисфункцию**, которая ответственна за нарушение синтеза тиреоидных гормонов, пролактина, изменение стероидогенеза. Все эти факторы вместе обуславливают избыточную пролиферацию эпителиальных и соединительнотканых структур органа. В рамках указанного выше научного проекта «Здоровье женщины» эксперты изучили действие «Мастодинона» на вегетативный отдел нервной системы. До лечения у 82% женщин была выявлена симпатикотония, у 11% — парасимпатикотония и лишь у 7% — нормотонус. После терапии «Мастодиномом» у 80% женщин удалось восстановить нормотонус вегетативной нервной системы, симпатикотония и парасимпатикотония сохранились у 16 и 4% соответственно. В группе плацебо изменений тонуса вегетативного отдела практически не наблюдали⁹.

Результаты клинического исследования «Мастодинона» показали, что препарат нормализует метаболизм эстрогенов за счёт повышения продукции 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) и оптимизации соотношения 2-OHE1/16α-OHE1, повышает продукцию лимфоцитами ИЛ-10, обладающего антипролиферативным действием за счёт активации апоптоза, а также снижает синтез ФНО-α, стимулирующего пролиферативные процессы⁴.

Таким образом, экстракт витекса священного позволяет решить ряд практически ориентированных задач в терапии диффузной мастопатии:

- улучшает функциональное состояние вегетативной нервной системы;

- устраняет надпочечниковую дисфункцию за счёт восстановления уровней АКТГ и кортизола;
- нормализует метаболизм эстрогенов;
- повышает продукцию лимфоцитами ИЛ-10, обладающего антипролиферативным эффектом за счёт активации апоптоза; снижает продукцию ФНО-α, стимулирующего избыточное клеточное деление.

Что с циклом будем делать?

Важному аспекту в лечебной работе — терапии сочетанного нарушения менструального цикла и мастопатий — посвятила свой доклад проф. Тамара Викторовна **Овсянникова**. Такую ассоциацию клиницисты наблюдают действительно нередко, и хотя доброкачественные заболевания молочных желёз вполне могут прогрессировать при регулярном цикле, на фоне истинной гиперпролактинемии всегда сопряжены с расстройством ритма регулярных менструаций. Таким пациентам нужны гормональное исследование и коррекция сбоев менструального цикла, в том числе с помощью фитосредств.

Так, доказано, что восстановление овуляции и регулярности менструаций при доброкачественных болезнях мо-



Тамара Викторовна Овсянникова,
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства
и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
(Москва)

лочных желёз способствует клиническому улучшению (на лечение хорошо реагирует фиброзно-кистозная форма, значительно хуже — фиброзные и смешанные). Кстати, врачу всегда следует помнить, что пролактин — ещё и гормон стресса, и вызванная эмоциональными перегрузками **транзиторная** гиперпролактинемия не нарушает ритм менструаций, а потому не требует ни терапии, ни дополнительного гормонального исследования.

В связи с этим докладчик отметила ещё две грани терапевтического действия препаратов «Мастодион» и «Циклодинон», важных для акушеров-гинекологов, — их способность корректировать менструальный цикл и защищать ткани груди при назначении потенциально «опасных» средств. «**Терапия прикрытия**» — важное показание для приёма препарата на основе витекса священного при назначении пациентке пер-оральной контрацепции, средств ЗГТ или лечения по программам ВРТ. Нарушение менструального цикла — основное показание для назначения препарата «Циклодинон», тогда как «Мастодион» главным образом показан при фиброзно-кистозной мастопатии.

Докладчик убеждена — **лечить гинекологические заболевания при мастопатии необходимо** с использованием всего арсенала гормональных медикаментозных средств. Однако при этом важно следить за состоянием молочных желёз, а при необходимости — использовать «Мастодион» как терапию прикрытия.



31 октября 2011 года в Калининграде появился на свет семимиллиардный житель планеты, однако у его матери буквально в первый же месяц после родов был выявлен рак молочной железы. Злокачественный процесс в груди активно прогрессировал на протяжении беременности и был пропущен... всей медицинской службой. И это — отнюдь не единичный случай. Проф. В.Е. Радзинский привёл страшную статистику — среди больных раком молочной железы до 45 лет 7,3% составляют беременные и кормящие.

Удастся ли действительно снизить распространённость патологических изменений женской груди, как доброкачественных (дающих «зелёный свет» дальнейшей малигнизации), так и злокачественных? Навряд ли, учитывая тот факт, что население нашей страны здоровее не становится, а распространённость факторов риска лишь нарастает. Избыточная масса тела, нарушения менструального ритма, гинекологические заболевания, невыполнение естественных репродуктивных функций (отсутствие родов и кормления грудью), стрессовые ситуации, отягощённая онкологическая наследственность, а также сомнительные эстетические устремления наших современниц не позволят качественно изменить сложившуюся ситуацию.

Однако в силах врача своевременно обнаруживать болезни молочных желёз с тем, чтобы успеть оказать медицинскую помощь до того, как колесо порочного круга малигнизации наберёт свои обороты. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Bionorica®

Растительный негормональный препарат

Мастодион®

Лечение мастодинии, ПМС и диффузных форм мастопатии

Рег. уд. П № 014026/01;
П № 014026/02

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

Природа. Наука. Здоровье.

РЕКЛАМА

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Савичева А.М., Шалепо К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Полнота восстановления вагинальной микроэкологии как критерий эффективности двухэтапной терапии бактериального вагиноза // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 33—37.
- Позолкова Н.М. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС 2) // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 38—45.

Все ли лактобактерии одинаково полезны?

Полнота восстановления вагинальной микроэкологии как критерий эффективности двухэтапной терапии бактериального вагиноза



Авторы: проф. Алеvtина Михайловна Савичева, докт. мед. наук, зав. лабораторией микробиологии НИИЯГ им. Д.О. Отта; Кира Валентиновна Шалепо, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник той же лаборатории; Вероника Викторовна Назарова, бактериолог той же лаборатории; Юлия Николаевна Менчухова, акушер-гинеколог женской консультации №34 (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Инга Чинилина, Татьяна Рябинкина

Чтобы рационально пользоваться всем многообразием средств для второго этапа лечения вагинальных инфекций, важно иметь чёткое представление о том, что мы восстанавливаем. Результаты российского исследования LACTABEST, прошедшего под руководством одного из ведущих специалистов страны в области репродуктивной микробиологии проф. Алеvtины Михайловны Савичевой (Санкт-Петербург), предлагают иной взгляд на конечную цель терапии вагинальных инфекций. Теперь обобщающая цель «восстановить микрофлору» может быть конкретизирована: добиться равновесного состояния вагинальной среды, обеспечив доминирование **«правильных лактобактерий»**.

Сегодня практикующему врачу, чтобы не отставать от стремительного развития научных представлений о вагинальном микромире, волей-неволей приходится всерьёз интересоваться вопросами репродуктивной микробиологии. **Быть немного микробиологом** — вызов для современного гинеколога, отвечая на который он развивает свою репутацию думающего клинициста.

С о времён появления в научной литературе термина «палочки Додерлейна» прошло уже более 130 лет. За этот период представления о лактофлоре эволюционировали в целом довольно неспешно, однако с начала XXI века резкий скачок в развитии методов исследования обеспечил нам возможность сегментировать микрофлору не просто на отдельные виды, но и внутри одного

вида — на морфотипы. Отныне мы можем находить в образце даже единичные бактерии с определённым геномом и относить их к списку известных микроорганизмов или же пополнять перечень впервые открытых микробов. С появлением методов геномного секвенирования их оказалось так много, что проект «Микробиом человека», начатый в 2011 году, в качестве одного из первых сделал вы-

[*L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминантов вчетверо чаще обнаруживают у страдающих бактериальным вагинозом. Если преобладание в биотопе *L. crispatus* создаёт серьёзные трудности для размножения условно-патогенной микрофлоры, то доминирование *L. iners*, напротив, не препятствует этому.]

вод о 10 000 видах бактерий, населяющих здоровый человеческий организм*.

Точные методики типирования бактерий привнесли много новостного и в **учение о вагинальной лактофлоре**. В частности, выяснилось, что хорошо известный нам вид *Lactobacillus acidophilus* на самом деле представляет собой неоднородную совокупность нескольких видов лактобактерий¹. Все они отличаются друг от друга активностью и метаболическими «пристрастиями», что влечёт за собой простой вопрос — все ли молочнокислые бактерии одинаково полезны? Оказалось, что не все, и поэтому микробиологическое исследование после разрешения бактериального вагиноза, даже подтверждающее наличие во влагалище достаточного количества лактобацилл, не может служить поводом для уверенного заявления о том, что пациентка выздоровела и микрофлора нормализовалась.

И нашим, и вашим

В настоящее время установлено, что урогенитальный тракт женщин населяют около 20 видов лактобацилл, которые ранее полагали одним общим видом *L. acidophilus*. У здоровых женщин доминируют четыре: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners*. Безусловны-

микрофлоры, то доминирование *L. iners*, напротив, не препятствует этому.

L. iners — не оптимальный с точки зрения здоровья обитатель вагинальной среды, и служить индикатором излечения от бактериального вагиноза он не может. *L. iners* присутствуют во влагалище как при физиологическом микробиоценозе, так и при дисбиозах. Приспособляемость *L. iners* в недостаточно кислой среде влагалища при бактериальном вагинозе такова, что они без особого труда начинают «перенимать плохие привычки» условно-патогенных соседей: спокойно уживаются с *C. vaginalis* и, более того, сами способны разрушать клетки влагалищного эпителия — ведут себя агрессивно и нетипично для нормальной микрофлоры.

Дело в том, что *L. iners* имеют уникальный геном, позволяющий им находить способ выживания как среди близкородственных представителей, так и в условиях смещённого баланса вагинальной микрофлоры^{4–7}. Так, основная пища *L. crispatus* — гликоген, продуктами распада которого становятся молочная кислота и перекись водорода, тогда как *L. iners* всеядны и употребляют в пищу в том числе элементы клеток организма-хозяина, для чего продуцируют холестерин-зависимый **цитоллизин**, разрушающий мембраны влагалищных эпителиоцитов⁸.

[При выборе препарата для восстановления микроэкологии следует предпочесть те, которые создают условия для расселения «правильных» симбионтов.]

ми лидерами по производству перекиси водорода выступают первые два из них, 94–95% их штаммов — активные продуценты H₂O₂. На втором месте — *L. gasseri*; 71% штаммов вырабатывают перекись водорода.

А вот у *L. iners* способность к выработке перекиси водорода значительно хуже: всего 9% культур способны вырабатывать этот защитный химический агент². При этом именно *L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминантов **в четверо чаще** обнаруживают у страдающих бактериальным вагинозом³. Итак, два полюса налицо: если преобладание в биотопе *L. crispatus* создаёт серьёзные трудности для размножения условно-патогенной

для восстановления нарушенной микроэкологии следует отдавать предпочтение тем, которые создают тепличные условия для расселения «правильных» микроскопических симбионтов. А поскольку высокотехнологичные методы исследования микробиоты влагалища широко внедрять в рутинную практику сложно со всех точек зрения, оптимально ориентироваться на доказанные особенности **конкретных средств** оставлять после себя доминирующих *L. crispatus*, а не *L. iners*. Как, например, было отмечено в исследовании LACTABEST.

Долой непрощенных гостей!

В сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании, проведённом в Санкт-Петербурге на базе НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, участвовали 60 небеременных в возрасте от 18 до 45 лет. Основная причина обращения — жалобы на выделения из половых путей: у 44–50% пациенток — на обильные, 46–47% — на умеренные и 4–9% — на скудные. Помимо патологических выделений при клиническом осмотре также отмечены положительный результат аминного теста и pH вагинальной среды выше 4,5; по критериям Амсея у всех женщин был диагностирован **бактериальный вагиноз**.

Были использованы микроскопические методы оценки микробиоценоза влагалища: определяли число лактобацилл, полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения и их отношение к клеткам вагинального эпителия, количество ключевых клеток. Применяли диагностические системы, пока ещё отсутствующие в широкой клинической практике: для типирования бактерий — молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени**.

Обследование позволило выявить единичные лейкоциты (5–10 в поле зрения) у всех женщин, а также ключевые клетки, отсутствие или минимальное количество молочнокислых бактерий. У большинства пациенток лактобацилл

С точки зрения эволюционной приспособляемости, несомненно, *L. iners* дают фору своим полезным «травоядным» собратьям, однако по степени агрессивности они могут легко переходить ту самую грань, где заканчиваются добрососедские интересы симбионта и организма-хозяина. Таким образом, преобладание *L. crispatus* следует воспринимать как признак здорового состояния, а смещение баланса в сторону *L. iners* — как **переходное** состояние, когда равновесие в любой момент может сместиться в сторону бактериального вагиноза⁹.

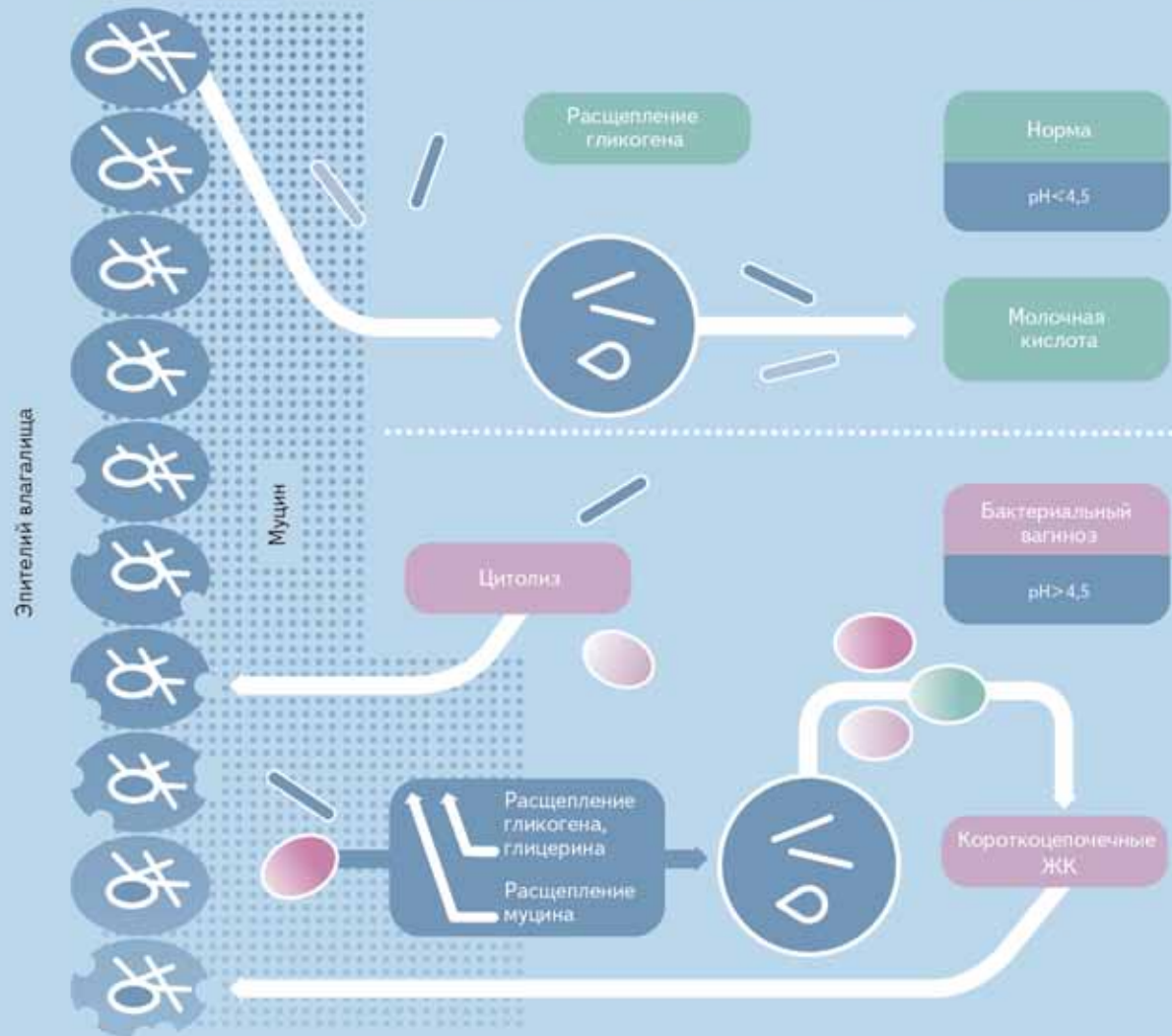
Из всего вышесказанного следует простая мысль: при выборе препарата

* (м. статью И.Н. Костина и соавт. «Микробиом человека: наш второй геном» [StatusPraesens. 2013. №5 [16]. С. 9].

** Тест «Фемофлор».

Метаболизм вагинальных бактерий в норме и при баквагинозе

В норме лактобактерии (не только *L. crispatus*, но и *L. iners*) расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты, что обуславливает закисление вагинальной среды и подавление роста анаэробных микроорганизмов.



Откуда берётся
рыбный запах



Гликоген
Глицерин

L. iners
L. crispatus

Prevotella amnii
G. vaginalis

Megasphaera

При бактериальном вагинозе интенсивный цитолиз обеспечивает избыток углеводов (в том числе гликогена), а также муцина. Их расщепление идёт по пути образования короткоцепочечных жирных кислот (ЖК) с увеличением pH.

[Лишь значимое количество симбионтов, продуцирующих перекись водорода, и прежде всего *L. crispatus*, способно предотвратить рецидив заболевания.]

было настолько мало, что обнаружить их не представлялось возможным. Среди микробных культур, находящихся во влагалище в количестве более 10^8 КОЕ/мл, у 85% участниц исследования преобладали *L. iners*.

Первым этапом все женщины получили противомикробную терапию антисептическими средствами. Вторым этапом лечения подразумевал рандомизацию на две группы: 28 пациенток получали восстановительную интравагинальную терапию, у 32 женщин лечение было ограничено лишь первым этапом.

После первого этапа лечения число женщин с выделениями из влагалища сократилось. Лейкоциты остались единичными, поскольку при бактериальном вагинозе в целом отсутствует местная воспалительная реакция. Критерием действенности противомикробной терапии служили отсутствие в вагинальном отделяемом ключевых клеток и наличие лактобацилл. После применения антисептиков ключевые клетки не были обнаружены ни у одной женщины, а лактобациллы в отделяемом влагалища найдены у 55–69% пациенток.

Повод для оптимизма

Во время второго этапа лечения пациентки основной группы в течение 6 дней интравагинально применяли «Гинофлор Э»*. (Любопытно, что только этот препарат из всех средств, восстанавливающих микрофлору влагалища, получил доказательную базу в исследовании такого уровня, как LACTABEST.) Поскольку известно, что *L. iners* может присутствовать как при физиологическом микробиоценозе, так и при дисбиозах влагалища, то контрольное обследование включало идентификацию **видового состава** лактобацилл. Одним из критериев, позволяющих оценить итоги терапии, стало появление лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, и в первую очередь *L. crispatus*.

Сразу **после окончания** 6-дневного второго этапа лечения лактобациллы были обнаружены у 81% пациенток основной группы. В эти же сроки в контрольной группе, не получавшей пробиотиков, лактобациллы присутствовали у 71% женщин. Разница в 10% более чем объяснима фактом искусственного привнесения лактобацилл в составе пробиотика. Однако **через месяц после окончания терапии**, хотя дотация лактобацилл извне была прекращена, различия усугубились до уровня разительных: лактобациллы находили во влагалище у 73% женщин, получавших и затем прекративших использование «Гинофлора Э», тогда как в группе не использующих пробиотики лактобациллы присутствовали лишь у 49% участниц исследования ($p < 0,05$). Иными словами, «Гинофлор Э» задавал собственной лакто-

флоре вектор правильного развития — именно об этом свидетельствуют достоверные различия между группами в 1,5 раза.

Однако самые интересные выводы касались видового состава лактофлоры, заселившей вагинальную среду после прекращения дотации лактобацилл. Согласно данным ПЦР, через месяц **после** второго этапа терапии в основной группе лактобациллы, активно продуцирующие перекись водорода, присутствовали во влагалище в большем количестве, чем в группе контроля. А ведь именно колонизация вагинальной среды видами лактофлоры, обеспечивающими стабильность всей экосистемы, и есть конечная цель лечения бактериального вагиноза.

Через 60 дней **после отмены** «Гинофлора Э» *L. crispatus* доминировали во влагалище у 91% женщин, что уже в 2,5 раза превышало численность в начале лечения. Особенно интересно, что штаммы *L. acidophilus*, привнесённые извне с помощью пробиотика, почти полностью исчезли — это свидетельствует о том, что экзогенные лактобациллы, сделав своё дело и подготовив «почву», **уступили** место собственной лактофлоре, гораздо более стабильной в поддержании нормоценоза.

Таким образом, в настоящее время врач имеет возможность укрепить у пациентки колонии собственных *L. crispatus*. Это позволяет надеяться на противорецидивный эффект «Гинофлора Э» в отношении вагинальных инфекций.



Сегодня становится всё очевиднее, что надёжную защиту от рецидивов бактериального вагиноза определяет не только общее число лактобацилл, но и их **качественный** состав, а доминирование в вагинальном биотопе *L. gasseri* и *L. iners* не может служить гарантией здоровья. Вероятно, именно несбалансированность видового состава приводит к тому, что уже в течение первого месяца после стандартной терапии (без восстановления микрофлоры) рецидивы возникают у 30% женщин¹⁰, а за первые 6 мес заболевание возвращается к 50–70% пациенток^{11–14}.

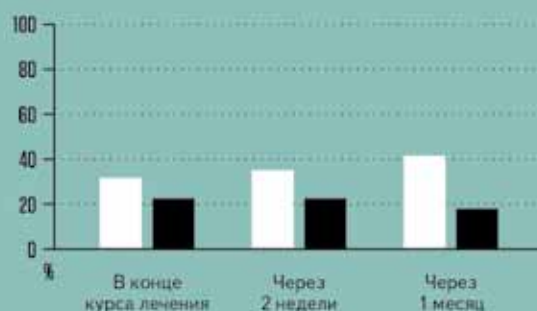
По результатам исследования LACTABEST следует принять на вооружение важный практический вывод. Даже если при бактериальном вагинозе (как и при любой другой вагинальной инфекции) после противомикробной терапии микроскопия мазка регистрирует доминирование лактофлоры, то без уточнения её видового состава далеко не всегда следует считать пациентку выздоровевшей. Лишь значимое количество симбионтов, продуцирующих перекись водорода, и прежде всего *L. crispatus*, способно предотвратить рецидив заболевания. Будущее — за средствами, стимулирующими рост **собственной** нормальной микрофлоры, имеющими твёрдую доказательную базу и не противопоказанными при вульвовагинальном кандидозе. Лишь один препарат — «Гинофлор Э» — представил нам твёрдые доказательства своей эффективности по «пробуждению» собственной лактофлоры. Будем ждать результатов новых научных исследований, а пока можно взять на заметку, что к точной лабораторной оценке видового состава лактофлоры при назначении обсуждаемого препарата можно прибегать лишь в особых случаях. Для типичных же ситуаций факт «пробуждения» *L. crispatus* уже следует считать доказанным. **SP**

* Препарат «Гинофлор Э» — таблетки вагинальные: лиофилизат *Lactobacillus acidophilus* (50 мг, не менее 100 млн жизнеспособных бактерий) + эстриол (0,03 мг).

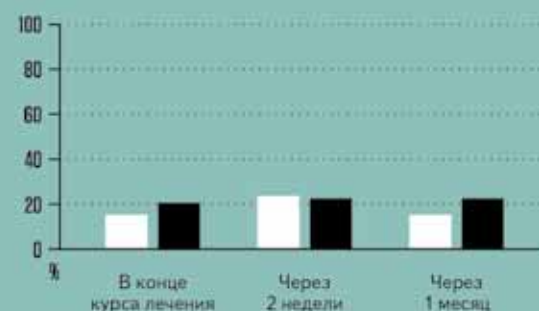
КАК ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ ЛАКТОБАКТЕРИИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА



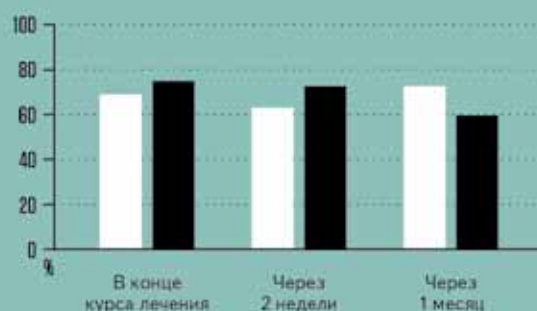
L. CRISPATUS



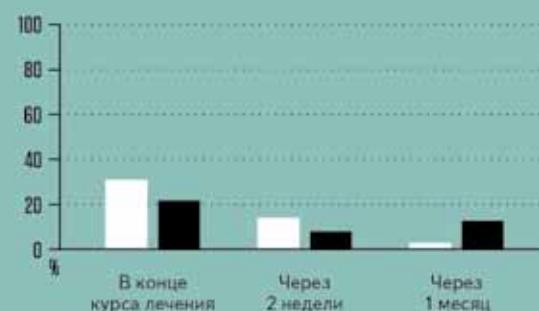
L. JENSENI



L. INERS



L. GASSERI



Двухэтапная терапия с применением «Гинофлора Э» стимулирует рост штаммов *L. crispatus* и создаёт препятствия для роста условно нежелательных штаммов. Примечательно, что в этом случае штаммы лактобактерий, благоприятные для экосистемы влагалища, через месяц после окончания терапии замещают штаммы *L. acidophilus*, входящие в состав препарата. Это значит, что подобная схема лечения не нарушает естественный баланс вагинального биотопа. Высокая концентрация *L. iners* в обеих группах объясняет ту распространённую ситуацию, когда прошедшая курс противомикробной терапии женщина не чувствует себя вполне выздоровевшей, хотя результаты бактериоскопического исследования мазка говорят о преобладании лактобактерий. Очевидно, что для того, чтобы *L. iners* могли выбрать благоприятный для вагинальной экосистемы путь метаболизма гликогена, категорически необходимо постоянное присутствие значительного количества *L. crispatus*.



трудности благонравных аборигенов

Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС 2)



Автор: Наталья Михайловна Подзолкова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, член президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов (Москва)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

Согласно логике действующих гайдлайнов от ведущих авторитетных организаций по терапии бактериального вагиноза, «золотым стандартом» его лечения по-прежнему остаются антибиотики — метронидазол и клиндамицин (СДС 2Ф1Ф года, ВОЗ 2ФФЗ года). Однако за минувшие годы научный мир накопил солидный объём компрометирующих фактов на указанные терапевтические схемы, главный из которых — **недопустимо высокая** частота рецидивов. В течение всего лишь первого года после антибиотикотерапии рецидивы возникают у 58% пациенток¹.

Можно ли при такой «эффективности» считать очередной курс метронидазола или клиндамицина стратегически верным решением? Безусловно, нет: уже получено достаточно доказательств того, что при злоупотреблении ими на фоне видимого клинического выздоровления микробиологические нарушения во влагалище только усугубляются, коренным образом препятствуя восстановлению нормоценоза — **истинной цели всей лечебной программы**.

В настоящей статье речь пойдёт о результатах российского многоцентрового исследования БИОС 2, впервые доказавшего успешность двухэтапной терапии в случае **рецидивирующих** вагинальных инфекций. И главное — обосновать успех лечения с микробиологических позиций.

Как уже было сказано, в наше время почти 2/3 пациенток возвращаются к врачу в течение года с рецидивом той же проблемы, которая вынудила женщину прийти к гинекологу в первый раз. Обычное человеческое «недовольство потребителя» — минимум, с которым приходится сталкиваться в таких случаях специалисту. В том же ряду, увы, оказываются и сомнения в его профессионализме.

Повсеместность и реально высокая распространённость рецидивов вагинальных инфекций символически отразилась на масштабе российского доказательного исследования БИОС 2 (сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии). В работе принимали участие 17 научных центров из 13 крупнейших городов России — Волгограда, Воронежа, Казани, Краснодар, Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Самары, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Тюмени и Челябинска. Результаты этой большой работы были собраны в 2013 году.

Выводы исследования БИОС 2 стали очередным аргументом, расширяющим правомерность рекомендаций CDC и дающим основания для существенного пересмотра практических рекомендаций по лечению вагинальных инфекций, причём не только в России. Удивительно, но мировая наука только сейчас, в 2014 году, начинает осознавать важность лечебной стратегии, которую у нас уже в течение 3 лет называют «двухэтапной терапией вагинальных инфекций»*.

Дефектура одиноким атакой

Очевидно тем не менее, что рекомендации Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (США) также были основаны на твёрдых доказательствах, и на 2002 год эта авторитетнейшая правительственная организация путём глубокого анализа собранных доказательств остановила свой выбор на наиболее эффективных из имевшихся на тот момент лечебных схем — именно с 2002 года и по настоящее время ме-

тронидазол входит в рекомендации CDC в качестве средства первого выбора в схему лечения бактериального вагиноза. Тем более что метронидазол — действительно уникальная молекула.

анаэробными микроорганизмами. Отправной была multifunctionality противомикробного воздействия: метронидазол прекрасно справлялся не только с грамотрицательными и грам-

[Мировая наука только сейчас, в 2014 году, начинает осознавать важность лечебной стратегии, которую у нас уже в течение 3 лет называют «двухэтапной терапией вагинальных инфекций».]

Вагинальные инфекции с помощью метронидазола** лечат вот уже более 40 лет. При этом условной точкой отсчёта его использования в клинической практике считают 1972 год, когда Фрэнсис Толли (Francis P. Tally) со своими коллегами обнаружил, что это средство эффективно устраняет симптомы заболеваний, в том числе вагинальных инфекций, вызванных

положительными анаэробами, включая бактероиды, клостридии, пептострептококки, фузо- и эубактерии, но и с простейшими.

Первое серьёзное сообщение о рецидивах вагинальных инфекций после использования метронидазола датируется 2006 годом: в исследовании в течение 12 мес наблюдали 342 женщин после курса метронидазола (перораль-

* (см. статью «Бактериальный вагиноз: видимые горизонты», реферат публикации ведущего мирового эксперта в области вагинальных инфекций д-ра Гилберта Дондерса (Бельгия), на с. 47. В мировой научной литературе назначение после курса антибактериального лечения пробиотиков с целью нормализации вагинальной микроэкологии и профилактики рецидивов называют «адъювантной терапией».

** Многие специалисты придерживаются той точки зрения, что метронидазол причислять к антибиотикам не совсем верно. Дело в том, что его получают исключительно синтетическим путём, тогда как под термином «антибиотик» понимают прежде всего вещество микробного, животного или растительного происхождения.



но дважды в день по 400 мг 7 сут). Бактериальный вагиноз в течение первого года возник вновь у 58% пролеченных, т.е. более чем у каждой второй пациентки¹. Предыдущие публикации декларировали, что в течение 1 мес после завершения курса метронидазола полностью излечиваются 80–90% женщин², однако стоило лишь удлинить срок наблюдения до 1 года — и эффективность сразу оказалась под сомнением.

Устранить это досадное обстоятельство в дальнейшем пробовали по-разному: например, назначали метронидазол в форме 0,75% геля (местно 10 сут), а затем ещё на протяжении 4 мес (2 раза в неделю). Однако и эта схема проблему не решила: повторно дисбиоз влагалища у пролеченных таким образом женщин развивался лишь немногим реже, чем без поддерживающей терапии, — 51 против 75% в первые 3 мес наблюдения³. Кроме того длительная антибиотикотерапия способствовала учащению кандидозов. Сократить частоту рецидивов не помог ни длительный курсовой приём, ни даже 2Ф-кратно повышенные дозы: в исследовании 2014 года⁴ женщинам с бактериальным вагинозом метронидазол назначали по 750 мг (ежедневно 7 сут), затем в стадию ремиссии — по 750 мг (2 раза в неделю) в течение 3 мес. Во время лечения рецидивы действительно не возникали, однако, увы, возвращались почти сразу после прекращения терапии.

Клиндамицин, второй рекомендованный CDC препарат, на проверку оказался ненамного надёжнее. При его использовании также наступает выздоровление, однако длится оно недолго: уже через месяц у 30% пролеченных может развиться повторный эпизод заболевания⁵.

[Изолированная антибиотикотерапия не выполняет главной лечебной задачи при дисбиозе влагалища — не восстанавливает «правильную» микрофлору вагинальной экосистемы.]

Причину такой однобокой и неустойчивой эффективности стоит искать в самой сути бактериального вагиноза. Если рассматривать его в качестве классической инфекции в рамках постулатов Коха, то принцип «убей патоген — получи выздоровление» должен был бы работать, как в случае с гонореей и трихомониазом. Но не работает, и сегодня это уже твёрдо доказано. XXI век диктует нам гораздо более глубокое понимание вагинальных инфекций и новое целеполагание: чтобы добиться здоровья этой экосистемы, мало устранить «нарушителя спокойствия» — нужно вновь научить сообщество вагинальных бактерий удерживать динамическое равновесие.

Изолированная терапия метронидазолом или клиндамицином не учитывает патогенеза дисбиотических процессов половых путей⁵ и не преследует главную цель: установить во влагалищной среде «правила мирного времени», чтобы «добропорядочные аборигены» самим фактом своего существования гарантировали стабильность экосистемы.

Социопатия *L. iners*

Гипотез о том, почему рецидивирует бактериальный вагиноз, множество. В их числе повторная передача ассоциированных с ним бактерий от полового партнёра⁶, резистентность к антибиотикам⁷, кардинально нарушенный микробиоценоз влагалища⁸. Этот список можно было бы продолжить и далее, если не учитывать одно любопытное обстоятельство, замеченное ещё более 10 лет назад.

В 1992 году исследователи из США установили, что быстрое клиническое выздоровление на фоне противомикробной терапии бактериального вагиноза (исчезновение запаха и выделений из влагалища) — лишь одно из следствий антибиотикотерапии. Менее очевидное и не столь благотворное действие — биохимические и микробиологические нарушения влагалищной среды, в том числе сдвиг кислотно-основного баланса вагинального секрета в щелочную сторону. Это позволило авторам работы, одним из которых выступил проф. Джэк Дэвид Собель (Jack D. Sobel)*, сделать революционный вывод: в основе рецидивов бактериального вагиноза лежит не повторное инфицирование, а нарушенный микробный пейзаж после применения антибиотиков⁹.

Прояснить точные механизмы того, почему антибактериальная терапия плохо сказывается на вагинальной микрофлоре и способствует повторному эпизоду бактериального вагиноза, удалось совсем недавно, в конце 2013 года, специалистам самой крупной в США медицинской школы (медицинского колледжа Уэйнского государственного университета)¹⁰.

Как известно, при вагинальном дисбиозе микробный пейзаж в основном представлен доминирующими по содержанию условно-патогенными бактериями *Gardnerella vaginalis* и субдоминантными микроорганизмами *Atopobium vaginae*, *Sneathia sanguinegens*, родов *Megasphaera*, *Dialister* и *Veillonella* (порядок Clostridiales). При этом абсолютная численность бактерий увеличивается в 100–1000 раз по сравнению с нормой. Курс антибиотиков существенно сокращает бактериальную населённость вагинального эпителия: остаточные концентрации *Gardnerella vaginalis* сохраняются, однако господствующее положение во влагалище начинают занимать лактобактерии. Тем не менее не всё так просто: в лактобациллярной микрофлоре, населяющей влагалище после курса антибиотиков, обычно преобладают не самые удачные их представители — *L. iners* (см. инфографику).

Эти бактерии, согласно современным воззрениям, занимают промежуточное положение между условно-патогенной и нормальной вагинальной микрофлорой. Причина — их «всеядность»: они могут вести себя как благонаправные «коровы», питаясь гликогеном из спущенных клеток вагинального эпителия, однако могут становиться настоящими «хищниками», — когда им не хватает богатого гликогеном отпавшего эпителия, они начинают вырабатывать цитолизин, «отгрызая» фрагменты клеточных мембран в том числе не отмерших клеток: их ферментный арсенал позволяет им усваивать фосфо-

* Специалист мирового уровня по инфекционным заболеваниям (в том числе по грибковым поражениям, инфекциям мочевыводящих путей, а также связанным с ВИЧ оппортунистическим инфекциям), автор десятков тематических книг и почти 300 публикаций, терапевт и психиатр, доктор медицины.

КАКАЯ ЛАКТОФЛОРА ОСТАЁТСЯ ПОСЛЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ? *



БАКВАГИНОЗ

0,6%

Бактерии семейства *Lactobacillaceae*
(преимущественно *L. iners*)

56,9%

Gardnerella vaginalis

13,9%

Бактерии рода *Fusobacteria*
(преимущественно *Sneathia sanguinegens*)

6%

Бактерии родов *Megasphaera*,
Dialister, *Veillonella*

3%

Бактерии порядка *Clostridiales*

2,3%

Atopobium vaginae

17,3%

Другие микроорганизмы

ПОСЛЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ **

2,4%

Gardnerella vaginalis

96,6%

Бактерии семейства *Lactobacillaceae*
(преимущественно *L. iners*)

1%

Другие микроорганизмы

ВЫВОД:

ИЗОЛИРОВАННАЯ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ
ОСТАВЛЯЕТ ПОСЛЕ СЕБЯ
L. INERS — «СЛАБЫЕ»
ЛАКТОБАКТЕРИИ.

ПОЧЕМУ *L. INERS* НЕ ИДЕАЛЬНЫ

1

Не мешают размножаться условно-патогенной микрофлоре.

2

Сами могут разрушать эпителий влагалища с помощью цитолитинов.

3

Способны питаться не только гликогеном, но и обломками клеточных стенок эпителиоцитов.

4

Продуцируют мало молочной кислоты и переноси водорода.

* Janet A. Lambert et al. Longitudinal analysis of vaginal microbiome dynamics in women with recurrent bacterial vaginosis: recognition of the conversion process // PLoS One. 2013. Vol. 8 (12). In print.

** Метронидазол, клиндамицин или тинидазол (различные схемы применения).



[Важно учитывать, что бактериальный вагиноз (и его рецидив!) чаще всего развивается через неделю после менструации: в этот период содержание лактобацилл снижается почти в 20 раз, а гарднерелл — возрастает в 100 раз.]

липиды, из которых состоит наружная оболочка любой клетки человека^{11–13}. Применительно к вагинальной микроэкологии поведение *L. iners* правильнее считать в некотором роде девиантным — эта разновидность лактобактерий не отличается благонадёжностью.

И хотя *L. iners* не участвуют в формировании патогенных биоплёнок при бактериальном вагинозе (на этой ниве отличились *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*)¹⁴, они способствуют рецидивам бактериального вагиноза опосредованно: в 9 раз менее интенсивно продуцируя перекись водорода и молочную кислоту, чем это делают *L. crispatus* (доминирующий вид лактобактерий во влагалище здоровой женщины, по сути — наиболее законопос-

лушные и благонравные аборигены)¹⁵, *L. iners* не препятствуют расселению условно-патогенной микрофлоры.

При этом важно учитывать, что довольно неожиданным образом события развиваются во время менструальных кровотечений: в этот период почти в 20 раз снижается содержание лактобацилл, тогда как численность *Gardnerella vaginalis*, напротив, возрастает стократно. Вместе с этим происходит рост других бактерий — *Prevotella timonensis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, уже упомянутых микроорганизмов порядка *Clostridiales*. Таким образом, уже известными сегодня звеньями патогенетического процесса становятся, с одной стороны, *L. iners*, колонизирующие влагалище после анти-

биотикотерапии, а с другой — менструации, которые ещё более усугубляют дисбиотические процессы во влагалище.

Вопрос о том, почему менструация выступает пусковым фактором для интенсивного роста условно-патогенной микрофлоры, пока ещё не получил окончательного ответа, но «оброс» догадками и предположениями: замечено, например, что клинические симптомы бактериального вагиноза чаще всего манифестируют спустя неделю после менструального кровотечения. Одна из возможных причин такой закономерности кроется в следующем¹⁶: железо менструальной крови усиливает репликацию бактериальной ДНК, выступая одним из ключевых факторов роста условных патогенов¹⁰.

Смена терапевтической концепции

В свете накопленных данных гайдлайны, не отражающие современных представлений о патогенезе дисбиоза влагалища и не оставляющие возможности избежать рецидивов, непременно канут в прошлое, и есть надежда, что очень скоро. Скорее всего, прежние рекомендации касательно антибактериальной терапии (метронидазола и клиндамицина) будут дополнены и расширены. Взамен длительно существовавшей, но изжившей себя концепции изолированного антимикробного лечения бактериального вагиноза появилась современная альтернатива — два последовательных этапа.

- Элиминация условно-патогенной микрофлоры.
- Восстановление биоценоза влагалища.

Эффективность этой тактики подкрепляют результаты пока ещё немногочисленных, но качественных современных работ, например российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии» (БИОС). В нём было показано, что антисептик вкупе с местным пробиотиком позволяет создать максимально комфортные условия для нормализации микрофлоры влагалища. И если до недавнего времени доказательные публикации по этой теме не были подкреплены зарубежными работами, то за последние 3–4 года ситуация изменилась.

Например, весьма показательны итоги зарубежного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 2010 года, в котором для восстановления микробиоценоза влагалища использовали **пробиотики** (интравагинально в течение 14 дней с недельным перерывом). Наблюдение женщин в течение последующих 11 мес показало, что частота рецидивов бактериального вагиноза снизилась с 45 до 15,8%¹⁷.

Действенность пробиотиков, значительно улучшающих профилактические возможности при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, связана с биологическими свойствами лактобактерий. (Правда, не все представители лактофлоры обладают одинаковым набором и выраженностью биологических эффектов — не только у различных видов, но даже у штаммов одного вида они различаются.)

- **Лактобактерии колонизируют влагалище.** Они прикрепляются к вагинальным эпителиоцитам и конкурируют «за пространство» с условными патогенами, в том числе с *C. vaginalis*, а также с дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Довольно любопытно, что адгезироваться к стенке влагалища могут не только жизнеспособные лактобактерии, но и фрагменты их клеточных стенок (лизаты), также выполняя при этом защитные функции.
- **Лактобактерии продуцируют бактерицины и бактериоцинопоподобные вещества.** Например *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* синтезируют лизоцим, лактацидин, ацидолин, лактацины. Эти субстанции обладают антимикробным действием и подавляют рост грамположительных и грамотрицательных бактерий и даже грибов.
- **Лактобактерии стимулируют местный иммунитет.** В их клеточной стенке содержатся особые белки и полисахариды (например, мурамилпептид), способствующие активации

макрофагов и фагоцитов, а также повышению уровней иммуноглобулинов, отвечающих за механизмы клеточной цитотоксичности.

- **Лактобактерии образуют перекись водорода и молочную кислоту.** Эти вещества закисляют влагалищный секрет, что губительно для условно-патогенной микрофлоры (одно из ключевых условий для её роста — рН выше 4,5).
- Вот только конкурировать с «заявщиками» стенки влагалища условно-патогенными микроорганизмами благоприятные молочнокислые бактерии почти не могут — для «полной боевой готовности» им необходимо прикрепиться к эпителиоцитам. В связи с этим пробиотические средства при бактериальном вагинозе следует использовать только **после** антимикробной терапии.

Убедительно

В исследовании БИОС 2 участвовали 166 пациенток в возрасте от 17 до 50 лет с **рецидивирующим** бактериальным вагинозом или вагинитом (четыре обострения патологического процесса в год и более). Женщин лечили в два этапа, причём первый из них был одинаковым для всех больных — декваления хлорид («Флуомизин»*) интравагинально перед сном в течение 6 сут. Терапевтические назначения второго этапа соответствовали следующей схеме.

- Первая группа получала «Гинофлор Э» (1 вагинальная таблетка на ночь 6 или 12 сут). Препарат содержит активные живые лактобактерии *L. acidophilus* и их лиофилизат, а также микродозу эстриола (0,03 мг), улучшающего приживаемость лактобактерий.
- Женщинам второй группы был назначен препарат на основе лактобактерий для приёма *per os* или таблетки аскорбиновой кислоты (интравагинально на ночь на протяжении 6 дней).

[Зарубежные работы по пробиотикам в качестве второго этапа наконец-то стали появляться (2ф1ф).]

Результативность различных терапевтических тактик оценивали по завершении каждого этапа лечения и **через 6ф дней** после медикаментозного вмешательства на основании данных гинекологического осмотра, микроскопии, измерения рН влагалищного секрета, аминотеста, а также динамики субъективных жалоб.

Антисептическую терапию при бактериальном вагинозе считали эффективной при отсутствии как минимум трёх из четырёх диагностических критериев Амсея, а при вагините — в случае исчезновения патологических выделений и уменьшения числа лейкоцитов в мазке хотя бы до 10 в поле зрения.

* В России препарат появился 2 года назад, тогда как в странах Европы этот антисептик используют уже более 1ф лет, в том числе для лечения бактериального вагиноза, кандидозного, трихомонадного и неспецифических вульвовагинитов.

Критериями выздоровления после второго этапа терапии служили **доминирование лактобактерий во влагалище**, отсутствие ключевых клеток и степень чистоты влагалища I–II.

К началу исследования вагинальная инфекция была в стадии обострения.

- Патологические выделения — 96% пациенток.
- Неприятный запах — 79%, зуд и жжение — 61%.
- Сумма критериев Амсея — 4 балла.
- pH влагалищного секрета больше 4,5 — 96%.
- Микрофлора вагинальной среды представлена преимущественно условно-патогенными микроорганизмами — 73%.
- Ключевые клетки в мазке — 52%.
- Содержание лейкоцитов более 20 в поле зрения — 31%.

Клиническое улучшение на фоне «Флуомизина» не заставило себя ждать. Уже после первого этапа лечения рецидивирующих вагинальных инфекций 83% пациенток отметили клиническое и лабораторное улучшение: исчезли неприятный запах, влагалищные выделения (в том числе зуд и жжение, диспареуния, гиперемия слизистой оболочки влагалища), улучшились лабораторные показа-

в мазке. При вагините после первого этапа терапии жалобы на патологические выделения остались у 15% пациенток, зуд, жжение и неприятный запах отмечали 5%; превалирование условно-патогенной микрофлоры во влагалище было характерным для каждой второй пациентки (49%), повышенное количество лейкоцитов выявили у 15%.

Любопытно, что **сразу после завершения второго этапа** терапии эффективность средств, восстанавливающих микроценоз влагалища (как «Гинофлора Э»), так и препаратов лактобактерий для перорального приёма и вагинальной формы аскорбиновой кислоты), оказалась сходной — клинические и лабораторные показатели нормализовались в среднем у 53–55% пациенток. Однако совсем иная картина сложилась при повторном обследовании **через 2 мес.** В группе пациенток, получавших в качестве восстановительной терапии лактобактерий перорально либо аскорбиновую кислоту интравагинально, число здоровых женщин (согласно вышеприведённым критериям эффективности) заметно сократилось — до 41%. А вот участницам, получавшим «Гинофлор Э», повезло гораздо больше — количество выздоровевших в этой группе **возросло до 85%**.

[Сила накопленных аргументов за внедрение двухэтапной терапии вагинального дисбиоза сегодня настолько велика, что стоит уже всерьёз ожидать пересмотра мировых клинических стандартов.]

тели — сократилось количество ключевых клеток в мазке, повысилась степень чистоты влагалища. Антисептическая терапия при **вагините** позволила устранить или уменьшить выраженность симптомов заболевания, хотя в целом оказалась менее эффективной, чем при бактериальном вагинозе — 72%.

Тем не менее результативность одной лишь антисептической терапии не достигала 100%. При бактериальном вагинозе после курса деквалиния хлорида у 32% женщин сохранялись патологические выделения из половых путей, у 47% значения pH превышали физиологические, 2% имели положительный аминный тест, 6% — ключевые клетки

Самое главное, что объясняет клинический эффект: через 60 дней после окончания терапии группы очень сильно различались **по содержанию лактобацилл** во влагалище: у тех, кому были назначены оральные эубиотики/закисляющее влагалище средство, концентрация молочнокислых бактерий была заметно более низкой, тогда как «Гинофлор Э» оставил после себя гораздо более благоприятные условия для восстановления динамического равновесия (см. инфографику).

Таким образом, схема, предполагающая назначение антисептика и лактобактерий с микродозой эстриола для местного применения, создавая условия

для роста собственной микрофлоры влагалища, в отдалённый период успешно профилактирует рецидивы вагинальных инфекций.

Результаты исследования БИОС 2, безусловно, в ещё большей степени укрепили доказательную базу двухэтапной схемы лечения рецидивирующих вагинальных инфекций. Сегодня сила аргументов за окончательное внедрение двухэтапной терапии вагинального дисбиоза в широкую клиническую практику такова, что в ближайшее время нужно ждать пересмотра мировых клинических стандартов, тем более что с момента обновления рекомендации CDC по этой проблеме прошло уже 4 года.



Борьба с вульвовагинальными инфекциями, в том числе с рецидивирующими, в некоторой степени напоминает «бой с тенью». Можно ли «убить» дисбаланс? Эфемерность главного виновника, неопределённость клинических проявлений, шаткость достигнутого успеха: всё это свидетельствует о том, что до настоящего момента патогенетическую суть бактериального вагиноза трактовали не вполне верно — с **логически ущербных** позиций «избыточности бактерий», которых во влагалище быть не должно. «Ликвидировать избыточное» и поставить на этом точку — вот смысловая ловушка, в которой по сей день пребывают несколько поколений научных исследователей, врачей и, к сожалению, их пациенток.

Лишь сегодня наконец здравые умы начинают понимать истинную суть процесса и «идут от обратного»: при бактериальном вагинозе причина лежит в другом — в **«бактериальной дефицитарности»**. Нехватка «правильных» лактобактерий — вот отправная точка патогенеза, и именно она должна стать главным посылом при определении лечебной тактики. Восполнение лактобактериального дефицита и **фиксация условий** для здорового динамического равновесия вагинальной экосреды будут обеспечивать стабильность всей системы, а значит, эффективно предотвращать рецидивы. **SP**

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОС 2*: ИТОГИ И ОБОСНОВАНИЕ



Какова оптимальная схема лечения рецидивирующих вагинальных инфекций?

В исследовании участвовали женщины с рецидивирующим бактериальным вагинозом или вагинитом (четыре обострения патологического процесса в год и более). Лечили в два этапа: первый из них был одинаковым для всех больных — деквалиния хлорид («Флуомизин»), на втором этапе женщинам назначали «Гинофлор Э» или другие восстанавливающие средства. Эффективность оценивали после каждого этапа терапии и через 60 дней после медикаментозного лечения.

ИТОГ

«ГИНОФЛОР Э»

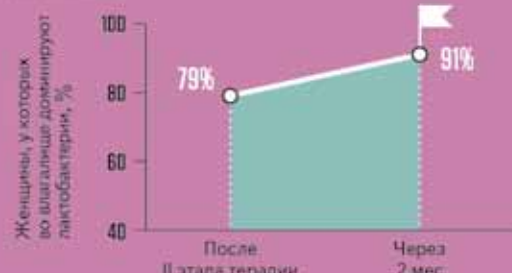


ДРУГИЕ ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ***

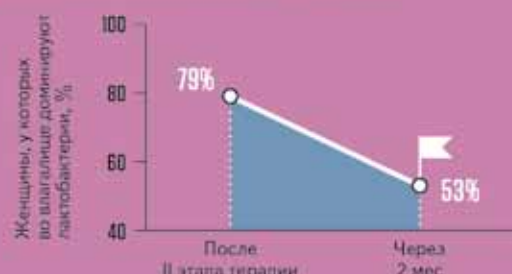


ОБОСНОВАНИЕ

«ГИНОФЛОР Э»



ДРУГИЕ ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ



Вывод:

двухэтапная схема лечения «Флуомизин» + «Гинофлор Э» наиболее эффективна при рецидивирующих вагинальных инфекциях: через 2 мес после окончания терапии здоровых женщин вдвое больше, чем при использовании альтернативных схем.

* Российское многоцентровое исследование эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих бактериальных инфекциях неспецифической этиологии. ** Критерии выздоровления: доминирование лактобактерий во влагалище, отсутствие ключевых клеток и не превышающая II степень чистота влагалища. *** Средство на основе лактобактерий для приёма *per os*, аскорбиновая кислота.

Для библиографических ссылок

• Маклецова С.А., Рябинкина Т.С.
Проблемы и перспективы диагностики
и лечения бактериального
вагиноза: что говорят эксперты //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала
StatusPraesens, 2014. — №3 (20). —
С. 47–57.

• Белокриницкая Т.Е., Костинов М.П.
Предотвращение эпидемии свиного
гриппа у беременных: непреходящая
актуальность // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens,
2014. — №3 (20). — С. 58–63.

**via
scien
tia
rum**

бактериальный вагиноз: видимые горизонты

Проблемы и перспективы диагностики и лечения
бактериального вагиноза: что говорят эксперты



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

За последние 2 года журнал SP с завидным постоянством возвращается к теме бактериального вагиноза, что совсем неудивительно — сегодня научные представления о причинах и следствиях дисбиотических вагинальных нарушений обновляются в режиме реального времени со скоростью знаменитого паровоза братьев Люмьер, несущегося прямо на зрителя. Однако внимательный читатель мог заметить одну интересную особенность — большинство публикаций, убедительно доказывающих разумность двухэтапной схемы лечения влагалищных инфекций, принадлежат отечественным авторам. Зарубежные исследователи по большей части обходили эту тему молчанием, очевидно, дожидаясь чёткой позиции признанных авторитетов по указанной проблеме. И вот в апреле 2014 года эта позиция наконец была обозначена более чем чётко.

Редакция SP не смогла пройти мимо знакового обзора от ведущего эксперта мирового уровня в области бактериального вагиноза — проф. Гилберта Дондерса (Gilbert Donders) — и его коллег. Настоящая статья посвящена основным тезисам указанного обзора, который тем интереснее отечественному читателю, что рассматривает клинически значимые аспекты влагалищного дисбиоза в мировом контексте, который далеко не всегда совпадает по координатам с российским информационным пространством.

Обзор называется так: «Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss» — «Лечение бактериального вагиноза: чем мы располагаем сегодня и что упускаем». В библиографический список публикации вошли 180 источников, что свидетельствует о серьёзности подхода авторов к работе, а также об их глубокой информированности в разбираемой тематике. Исследования, включённые в обзор, были подобраны по строгим критериям: качественный дизайн исследования, собственные статистиче-

ские данные, наличие группы сравнения (получающие плацебо или стандартное лечение); язык публикации — английский, французский, голландский или немецкий.

Основная ценность этого обзора, с точки зрения редакции, заключается в чёткости расстановки клинических акцентов, а также в том, что проф. Дондерс на правах признанного лидера готов подводить итоги и закрывать ряд дискуссий — и он делает это с лёгкостью и изяществом настоящего «аристократа от науки».

Относительность бессимптомности

Что может быть проще диагностики бактериального вагиноза? Три из четырёх критериев Амсея — и в диагнозе уже не стоит сомневаться! Однако именно от такого упрощённого подхода предостерегает нас проф. Дондерс.

Первый камень преткновения — собственно симптоматика. Что заставляет женщину обращаться к врачу? Часто основной и единственной причиной выступает неприятный «рыбный» запах. Некоторых пациенток он беспокоит настолько сильно, что они ограничивают свои социальные взаимодействия и сексуальные контакты, у женщин падает самооценка, они ощущают себя «грязными» и «негигиеничными»¹. Другие, напротив, могут совершенно ни на что не жаловаться, даже если врачу запах кажется довольно отчётливым. Различия в индивидуальном самовосприятии и чувствительности обонятельных рецепторов стирают грань между симптоматичным и бессимптомным бактериальным вагинозом. Правильно ли формулировать заключение о «бессимптомности» на основании одной лишь способности пациентки замечать или не замечать запах и выделения?

Комментарий SP. А это уже вопрос, чрезвычайно важный с практических позиций. Например, осью дискуссии о том, лечить или не лечить бактериальный вагиноз во время беременности, по версии CDC, выступает именно факт наличия или отсутствия вагинальных выделений! Симптоматика есть — лечим, симптоматики нет — лечим только приотяжённом анамнезе. Только вот что такое бессимптомность? Прямо-таки по Шекли: «...чтобы правильно задать вопрос, нужно знать большую часть ответа».

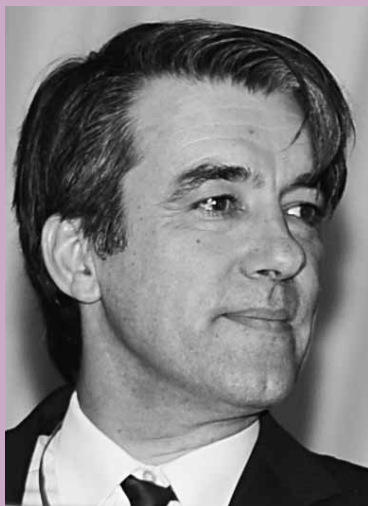
Однако и с выделениями не всё просто. И это ещё одна диагностическая трудность. Помимо бактериального вагиноза, выделения могут быть следствием даже неинфекционных причин, не говоря уже о цервиците, инфицировании *Trichomonas vaginalis*, другими облигатными патогенами, нелегитимной активации грибов рода *Candida*, а также аэробного вагинита. Многомерность проблемы становится ещё более выпуклой, если осознавать возможность **сочетаний** — бактериального вагиноза с аэробным вагинитом, кандидозом, трихомонадной инфекцией.

Комментарий SP. А какие при этом будут диагностические критерии! Вавилонское столпотворение! Критерии Амсея будут найдены все: и клинические в виде выделений и аминного теста, и лабораторные — pH выше 4,7, ключевые клетки. Важно заметить: критерии Амсея не постулируют отсутствия лейкоцитов! Так что их наличие не позволит исключить бактериальный вагиноз как таковой, поэтому сочетание бактериального вагиноза и аэробного вагинита не просто возможно — это суровая действительность, которую на практике врачи часто не фиксируют документально.

Кстати, проф. Дондерс обращает внимание читателей на то простое обстоятельство, что симптоматика бактериального вагиноза на самом деле действительно **скудна**. Зуд, боль в области живота, диспареуния, раздражение и гиперемия бактериальному вагинозу **не свойственны вовсе**.

А это анамнестическое указание может легко предотвратить будущие трудности: при такой симптоматике нужно искать что-то другое, в том числе аэробный, трихомонадный

[Проф. Дондерс обращает внимание клиницистов: симптоматика бактериального вагиноза достаточно скудна, ему не свойственны зуд, боль в области живота, диспареуния, раздражение и гиперемия.]



Гилберт Дондерс (Gilbert G.G. Donders) — бельгийский учёный, доктор медицины, специалист в области гинекологии и биомедицинских исследований. В настоящее время занимает пост консультанта по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в профильном департаменте Бельгии, практикует, преподаёт в знаменитом Католическом университете города Лёвен и разрабатывает академическую программу для аспирантов кафедры акушерства и гинекологии. В течение нескольких лет руководил международной организацией Femicare VZW, занимаясь содействием и управлением клиническими исследованиями в области женского здоровья. Почётный профессор Университета города Льеж. Президент исследовательской группы Flemish, специализирующейся на инфекционных болезнях в акушерстве и гинекологии. Член Европейского общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии (ESIDOG). Входит в Высший федеральный совет здравоохранения Бельгии, секретарь Международного общества инфекционных болезней в акушерстве и гинекологии (IISOG). В качестве со-редактора трудится над журналами «Инфекционные болезни в акушерстве и гинекологии» (Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology) и «Исследования в акушерстве и гинекологии» (Obstetrical and Gynecological Investigation). Автор множества профильных публикаций в наиболее авторитетных мировых изданиях.

вагиниты, кандидоз либо их сочетание с бактериальным вагинозом. Неверно поставленный диагноз вполне естественным образом скажется на эффективности назначенной терапии — она не только не возымеет клинического успеха, но и может ухудшить состояние пациентки (и, соответственно, репутацию врача).

Половой путь передачи?

Говоря об этиологии бактериального вагиноза, проф. Дондерс употребляет термин «**вагинальная экологическая катастрофа**». Численность условно-патогенной микрофлоры скачкообразно возрастает в 100–1000 раз, и нормальная лактофлора буквально «растворяется» в столь густой «толпе» преимущественно анаэробных микроорганизмов. С практических позиций важно, что **большинство** женщин страдают от хронического или рецидивирующего вагинального дисбиоза, тогда как единичные, спорадические эпизоды бактериального вагиноза — скорее редкость.

Половой путь передачи бактериального вагиноза — дискуссия, закрывать которую пока ещё преждевременно. Несомненно — и с этим проф. Дондерс и его коллеги безоговорочно соглашаются, — что это состояние **нельзя** отнести к ИППП. Тем не менее есть одно контраргументное обстоятельство — возникновение бактериального вагиноза **жёстко ассоциировано с сексуальной активностью!** Во-первых, бактериального вагиноза не бывает у детей. Во-вторых, женщины, практикующие однополые сексуальные контакты, имеют во влагалище одинаковые морфотипы лактобактерий, а риск бактериального вагиноза у них однозначно увеличен². В-третьих, о некоей вовлечённости в инфекционный, хотя и невоспалительный процесс половых путей свидетельствует обнаружение ключевых клеток, биоплёнок и БВ-ассоциированных бактерий **у мужчин** не только в препуциальном мешке, но и в моче, сперме, секрете простаты^{3–6}. Странно, но выявленная связь не подчиняется классическим закономерностям, за счёт которых в обычной клинической практике удаётся прервать цепочку передачи инфек-



© teiger Rudy / iStock

Ключевые положения обзора

- Метронидазол и клиндамицин — действенные средства при бактериальном вагинозе, которые до сих пор носят ярлык «золотого стандарта терапии». Тем не менее всего через 1 мес после окончания лечения количество выздоровевших составляет не более 60–85%.
- Достойной альтернативой терапии антибиотиками выступает в том числе антисептик деквалиния хлорид («Флуомизин»*) для интравагинального применения: по эффективности он сопоставим с антибактериальными средствами.
- Использование пробиотиков при бактериальном вагинозе позволяет снизить частоту/предотвратить рецидивы бактериального вагиноза.

* Эффективность антисептического средства «Флуомизин» подтверждена в трёх исключительных по качеству российских исследованиях, проведённых в строгом соответствии с принципами доказательной медицины, — БИОС, БИОС 2, ЛАСТАВЕСТ. «Флуомизин» обладает широким спектром антимикробной активности, в том числе в отношении анаэробных бактерий и грибов *Candida*.

ции: лечение мужчин-партнёров женщин с бактериальным вагинозом не спасает последних от рецидивов заболевания⁷.

Комментарий SP. Д-р Александр Свидзинский, посвятивший свою научную жизнь изучению биоплёнок, обнаружение бактериального вагиноза у девочки-подростка сделал началом буквально детективной истории: после его сообщения в службу опеки был выявлен случай сексуального насилия в семье*. Д-р Свидзинский в своих предположениях следовал факту: у девственницы бактериальному вагинозу взяться неоткуда.

* Свидзинский А. Полимикробные сообщества: новая эра микробиологии // StatusPraesens. 2014. — №1 (18). — С. 23–29.

Всем по микроскопу!

При наиболее типичных симптомах бактериального вагиноза (водянистые сероватые выделения из влагалища, «рыбный» запах, в том числе после добавления гидроксида калия) подтвердить диагноз помогают рН-метрия (рН выше 4,7) и выявление ключевых клеток в мазке. Эти относительно несложные критерии Амсея, тем не менее, всё чаще подвергаются критике, а проф. Дондерс напрямую рекомендует: «...клинические предположения **всегда** лучше подтверждать с помощью микроскопического изучения влагалищной жидкости».

По мнению проф. Дондерса, оптимально использовать **фазовоконтраст-**



[Выделения, pH выше 4,7 и «рыбный» запах — совокупность этих несложных критериев Амсея всё чаще подвергают критике. Так, проф. Дондерс рекомендует: «...клинические предположения всегда лучше подтвердить с помощью микроскопического изучения влагалищной жидкости».]

ную микроскопию влажного мазка^{8,9}. Это позволяет даже определить стадию патологического состояния¹⁰: если лактобактерии полностью вытеснены анаэробными морфотипами и более 20% эпителиальных клеток преобразовались в ключевые, то это выраженный бактериальный вагиноз. При переходном состоянии (проф. Дондерс вводит термин «неполный бактериальный вагиноз») ключевые клетки тоже могут быть обнаружены, но при этом количество лактобацилл и условно-патогенной микрофлоры примерно одинаковое.

Не менее важно, что фазово-контрастная микроскопия влажного мазка позволяет также провести дифференциальную диагностику изолированного бактериального вагиноза со смешанными инфекциями и аэробным вагинитом или сочетанием с ним¹¹. Дело в том, что при бактериальном вагинозе идентифицировать вид микрофлоры очень непросто — бактерий слишком много, в сотни и тысячи раз больше, чем лактобацилл. А вот при аэробном вагините возбудителей значительно меньше, можно отличить одну бактерию от другой. Кро-

ме того, при аэробном вагините легко обнаружить воспалительную реакцию по обилию лейкоцитов, равно как репаративные процессы повреждённого эпителия — по клеткам парабазалярного эпителия.

Комментарий SP. Жаль, что слово «микроскопия» откровенно устрашает российского специалиста, когда речь заходит о том, чтобы оборудовать этим простым устройством гинекологический кабинет. И хотя на первых курсах медицинского вуза нас всех учили основам работы с микроскопом, преодолеть классическую «микроскопофобию» в российском здравоохранении будет непросто. Может быть, стоит начать с коммерческого сектора*?

Исходя из принципа «необходимо, но достаточного», проф. Дондерс расставляет практические акценты по целесообразности тех или иных инновационных диагностических методик. «Распоясавшаяся» микрофлора влагалища производит в качестве метаболитов довольно много аминов и защелачивает среду, что наравне с методом амплификации нуклеиновых кислот возбудителей легло в основу целого ряда коммерческих диагностических тестов. По мнению проф. Дондерса, как правило, микроскопии и клинического обследования для полноценной диагностики вполне хватает^{12–19} и необходимости заставлять пациентку обращаться к более дорогостоящим методам нет.

* Комментарий глав. ред. До конца 1960-х годов микроскопами были оснащены большинство врачебных кабинетов в женских консультациях Советского Союза. Цель этого была несколько иной — поиск *T. vaginalis*, часто ассоциированной с *N. gonorrhoeae* (послевоенное время потребовало эффективного выявления инфектов, ныне относимых к ИППП). Самым надёжным методом диагностики трихомониаза тогда было обнаружение подвижных форм жгутиковых организмов в «висячей капле» нативных выделений. До сих пор неизвестно: куда подевались эти микроскопы и почему сегодня мы не пользуемся этим надёжным экспресс-методом? В большинстве цивилизованных стран мира «офисная» диагностика подразумевает и микроскопию, в том числе фазово-контрастную, содержимого влагалища и шейки матки.

Краеугольный... тупик?

Сразу предвосхищая возможные дискуссии, при обсуждении лечения проф. Дондерс безапелляционно заявляет: краеугольным камнем терапии **до сих пор остаются** антибиотики, подавляющие анаэробную микрофлору. Кроме того, **могут быть** использованы антисептики и пробиотики, причём последние — в составе так называемой «адьювантной терапии».

В настоящее время для лечения бактериального вагиноза одобрены **три антибиотика**, имеющие сходную эффективность^{20–30}.

- Метронидазол может быть использован в виде вагинального 0,75% геля 1 раз в день в течение 5 дней, перорально в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней. Альтернативная схема применения метронидазола — 2 г внутрь однократно.
- Клиндамицин назначают в виде вагинального 2% крема 1 раз в день 7 дней либо перорально в дозе 300 мг дважды в день в течение 7 дней.
- Тинидазол также используют однократно внутрь в высокой дозе (2 г).

Однако уровень эффективности всех указанных схем до настоящего времени оставляет желать лучшего: ни у одного из 5-нитроимидазолов (тинидазол, метронидазол, орнидазол, секнидазол) не зарегистрировано больше 57–63% выздоровевших спустя 1 мес после прекращения терапии. Несколько лучше показало себя сочетание интравагинального и перорального применения — 80–86% излеченных^{31–35}. Однократное применение метронидазола или тинидазола в дозе 2 г сопровождалось повышенным риском побочных эффектов³⁶. В целом интравагинальное применение метронидазола и клиндамицина по результативности оказалось сопоставимым с пероральным путём введения, однако при местном использовании побочных эффектов было выявлено меньше^{37,38}.

Комментарий SP. Излечение трёх из каждых пяти женщин — именно такая эффективность терапии, оказывается, заложена в действующих рекомендациях CDC (2010)³⁹! Так что не приходится долго гадать, почему свой обзор проф. Дондерс с коллегами посвятил своеобразной «инвентаризации» доказательной базы всех возможных средств для лечения бактериального вагиноза — в Европе им страдают от 5 до 15% женщин^{40–47}.

Рассуждая о ближайших перспективах по расширению арсенала противомикробных средств, проф. Дондерс обратил внимание на инновационное средство **рифаксимин**. Этот неимидазольный антибиотик не адсорбируется при местном применении, проявляя при этом выраженную активность против широкого спектра микрофлоры: грамположительной, грамотрицательной, аэробной и анаэробной⁴⁸. В работах с разным дизайном при сравнении с группами плацебо рифаксимин в дозе 25 мг/сут в течение 5 дней показал очень хорошие результаты по лечению бактериального вагиноза: по данным количественной ПЦР, после лечения численность

лактобактерий возрастала, и наоборот, концентрация патогенной и условно-патогенной микрофлоры сокращалась^{49,50}.

Антисептики — отличная альтернатива

Главная сила антисептиков, по мнению проф. Дондерса, в **неспецифичности** их воздействия. По сути, им всё равно, какие бактериальные (и даже грибковые) мембраны разрушать, поэтому антисептики активны против широкого спектра аэробов и анаэробов, а также против некоторых грибов.

У женщин с бактериальным вагинозом доказательная медицина пока смогла оценить шесть активных агентов: **деквалиния хлорид** (1), бензидамин (2), хлоргексидин (3), полигексаметилен бигуанид (4), повидон-йод (5) и перекись водорода (6) в виде вагинальных суппозиторий, растворов биоадгезивных гелей, иногда с помощью пессариев. При этом в литературе можно встретить лишь единичные публикации о возникновении микробной устойчивости к таким препаратам, зато некоторые авторы сообщают о безопасности их терапевтических дозировок как для слизистых оболочек, так и для всего организма⁵¹.

Комментарий SP. Проф. Дондерс не затрагивает одну из важных тем современной реальности — угрозу супербактерий. А между тем дальнейшее использование антибиотиков в тех клинических ситуациях, когда могут быть назначены антисептики, льёт воду на мельницу истинного врага, давая ему лишние шансы на выработку резистентности.

Интересно, что никакие исследования не показывают преимуществ местного использования **препаратов йода** при бактериальном вагинозе, более того, на них возможны выраженные аллергические реакции. Что же касается **деквалиния хлорида***, то исследования *in vitro* и в естественной среде подтвердили способность уничтожать бактерии и грибы так же, как йод, но без свойственных последнему побочных эффектов^{52,53}. В слепом рандомизированном исследовании интравагинальное применение деквалиния хлорида при бактериальном вагинозе показывает результативность, схожую с клиндамицином.

В Восточной Европе в качестве альтернативного лечения дисбиоза влагалища всё чаще используют нифурател в виде вагинальных таблеток. Изначально он был разработан для профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей и показывает *in vitro* превосходную активность против *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* и *Atopobium vaginae*, тогда как жизнедеятельность лактобактерий не подавляется^{54,55}. Недавно в Лондоне на VIII конференции Европейского общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) были представлены два рандомизированных контролируемых исследования с интравагинальным использованием нифуратела^{56,57}. В одном из них, крупном и многоцентровом, охватившем 727 пациенток с бактериальным вагинозом, интравагинальное использование таблеток

* В России представлен препаратом «Флуомизин».

[Деквалиния хлорид при бактериальном вагинозе так же эффективен, как и клиндамицин.]

нифуратела по 250 мг сравнивали с приёмом 100 мг метронидазола, и в группе нифуратела излеченных оказалось даже больше⁵⁶. В другом исследовании 73 женщины, без эффекта пролеченные метронидазолом (1,5 г *per os* ежедневно, 7 сут), получали нифурател либо перорально (200 мг, 3 раза в день, 5 сут), либо интравагинально (500 мг + 200 000 МЕ нистатина, 8 сут). Все пациентки были обследованы заново через 28 дней, симптомов не обнаружено ни у одной. И если в начале работы у 42 были найдены *A. vaginae*, то после курса лечения этот возбудитель был полностью искоренён⁵⁷.

Проф. Дондерс обращает внимание читателей на одну интересную работу норвежских специалистов. Они спринцевали влагалище рожениц с бактериальным вагинозом 0,2% раствором **хлоргексидина** непосредственно **во время родов**, что снижало число послеродовых осложнений и раннюю неонатальную инфекционную заболеваемость, перекрывая путь передачи кишечной палочки, стрептококков группы В и золотистого стафилококка⁵⁸.

Добавим кислинку

Естественные кислоты, такие как молочная, а также буферные смеси* для интравагинального применения вполне способны улучшить положение дел в колониях лактобактерий и остановить, а то и обернуть вспять размножение «разбушевавшихся» анаэробов^{51,59}. Вероятно, действие различных подкисляющих агентов зависит от скорости их всасывания слизистой оболочкой, от метаболизма и их присутствия непосредственно в вагинальной среде⁶⁰. Несмотря на то что в норме лактобактерии подкисляют среду своего обитания, вырабатывая в первую очередь **перекись водорода**, спринцевания 3% раствором H_2O_2 не рекомендуются, поскольку это чаще, чем при приёме метронидазола, бывает безрезультатным и может провоцировать побочные эффекты со стороны вагинального эпителия⁶¹. В одной из научных работ пробовали применять 0,92% гель **уксусной кислоты** дважды в день в течение 7 сут, однако количество выздоровевших после лечения не отличалось от группы плацебо⁶⁰. В одном из исследований было подтверждено, что при остром бактериальном вагинозе суппозитории с молочной кислотой и вовсе эквивалентны плацебо⁶².

Вагинальный гель, содержащий **поликарбофил-карбопол**, при 5-недельном применении оказался достаточно действенным: через 6 и 12 нед после терапии излеченных было 97 и 83% соответственно, тогда как в группе плацебо — лишь 5 и 8%⁶³. Однако в этом исследовании специалисты оттачивались лишь от таких критериев, как отсутствие аномальных вагинальных выделений и запаха, низкий pH и менее

* Это раствор с определённой концентрацией водородных ионов. Величина pH буферного раствора при добавлении небольших количеств кислоты или щёлочи, а также при разбавлении или концентрировании остаётся практически неизменной.

7 баллов по шкале Ньюджента, а ключевые клетки в расчёт не брали и состав микрофлоры на наличие анаэробов не проверяли. Это значит, что в список «выздоровевших» могли попасть пациентки со стойким, бессимптомным и рецидивирующим бактериальным вагинозом¹⁰, а действие поликарбофил-карбопола следует ещё хорошенько изучить, прежде чем внедрять в практику.

Аскорбиновую кислоту для подкисления влагалищной среды в последнее время используют весьма активно в виде вагинальных таблеток по 250 мг для интравагинального применения; она вызывает длительное снижение pH среды и не провоцирует раздражение⁶⁴. Кислая среда усиливает размножение лактобактерий, тогда как рост нежелательной микрофлоры — анаэробов — серьёзно тормозится⁶⁵.

Комментарий SP. В прессе^{65,66} выходили публикации об эффективности и безопасности монотерапии интравагинальным витамином С при бактериальном вагинозе. Отсутствие побочных эффектов при его приёме было подтверждено в том числе у беременных, которым может быть рекомендована поддерживающая терапия — 3 раза в неделю⁶⁷, однако ситуация с этим препаратом не однозначна. Как и с пробиотиками, одних лишь средств, закисляющих влагалищную среду, при бактериальном вагинозе явно недостаточно! И хотя в последнее время некоторые клиницисты стремились ограничиться лишь восстановлением нормальной микроэкологии половых путей без уничтожения возбудителей, эту практику следует остановить. Так, по отзывам ряда врачей, пытавшихся лечить бактериальный вагиноз одной лишь аскорбиновой кислотой интравагинально в качестве монотерапии, у каждой третьей-четвёртой пациентки возникает кандидоз. Чтобы грибы не размножились в самый неподходящий момент, их надо ликвидировать, потому что ни закисление среды, ни пробиотики не смогут остановить их агрессию — грибы прекрасно чувствуют себя при низких значениях pH и в присутствии дотационной микрофлоры. Эта позиция отражена, в частности, в аннотации к аскорбиновой кислоте для интравагинального применения: при кандидозе препарат противопоказан.

Кормушка для лактобактерий

Пребиотики — это питательные вещества, поддерживающие рост лактобацилл и помогающие восстановить вагинальную микрофлору наиболее естественным путем — просто подкармливая полезных симбионтов. В исследованиях продемонстрировано, что пребиотики вызывают иммунную активацию клеток периферической крови — после стимуляции липополисахаридом активно вырабатывается ИЛ-23. Это может указывать на результативную элиминацию кишечной палочки, что актуально скорее для неспецифического вагинита, чем для бактериального вагиноза⁶⁸. Впрочем, необходимость такого назначения диктуется диагнозом, и пребиотики могут сослужить пациентке с аэробным вагинитом неплохую службу. При испытании пребиотиков на клетках слизистой оболочки влагалища обнаружено усиление выработки селективных цитокинов и естественной противовирусной защиты⁶⁹. В одном из рандомизированных исследований было показано преимущество пребиотического геля перед плацебо по шкале Ньюджента и уровня pH⁷⁰.

Что эффективно при лечении баквагиноза: обзор доказательных данных

Действующее вещество	Лекарственная форма и путь введения	Схема	Эффективность	Уровень доказательности
Закислители				А
Аскорбиновая кислота	Таблетки вагинальные	1 доза перед сном в течение 10 дней	+	
Антибиотики и антисептики				
Метронидазол	Таблетки <i>per os</i>	0,5 г дважды в день в течение 5 дней	++	
	Таблетки <i>per os</i>	2 г однократно	++	
	Свечи вагинальные	0,5 г перед сном в течение 5 дней	++	
	Вагинальный крем 0,75%	1 доза перед сном в течение 5 дней	+	
Клиндамицин	Таблетки <i>per os</i>	0,3 г дважды в день в течение 7 дней	++	
	Крем вагинальный 2%	1 доза перед сном в течение 7 дней	++	
Деквалиния хлорид	Таблетки вагинальные	1 доза перед сном в течение 7 дней	++ !	
Пробиотики				В
<i>L. acidophilus</i> + 0,03 мг эстриола	Таблетки вагинальные	1 доза в течение 12 дней	+ !	
<i>L. rhamnosus</i> GR1	Таблетки вагинальные	1 доза в течение 5 дней	+	
<i>L. casei rhamnosus</i> 35	Таблетки вагинальные	1 доза в течение 7 дней	+	
<i>L. brevis</i> CD2, <i>L. salivarius</i> FV2	Таблетки вагинальные	1 доза в течение 7 дней	+	
<i>L. reuteri</i> RC 14	Таблетки <i>per os</i>	1 доза в течение 28 дней	+	
Закислители				
Молочная кислота	Гель вагинальный	2,5 мг в течение 7 дней, далее дважды в неделю в течение 5 нед	—	
Антибиотики и антисептики				
Тинидазол	Таблетки <i>per os</i>	1 г ежедневно в течение 5 дней	+	
		2 г однократно	++	
Рифаксимин	Таблетки вагинальные	0,025 г ежедневно в течение 5 дней	+	
Нифурател	Таблетки <i>per os</i>	0,2 г трижды в день в течение 5 дней	++	
	Таблетки вагинальные	0,025 г ежедневно в течение 10 дней	++	
Антибиотики и антисептики				С
Хлоргексидин	Спрей вагинальный	1 доза перед сном в течение 7 дней	—	
Повидон-йод	Таблетки вагинальные	1 доза перед сном в течение 7 дней	—	D
Деквалиния хлорид («Флуомизин») — один из немногих универсальных антисептиков, эффективно противодействующий практически всем возбудителям вульвовагинальных инфекций. Безусловно доказана его активность против БВ-ассоциированных микроорганизмов (<i>Gardnerella vaginalis</i>, <i>Atopobium vaginae</i> и т.д.), хламидий и трихомонад, а также, что немаловажно, в отношении дрожжеподобных грибов рода <i>Candida</i>, чем не могут, к сожалению, «похвастаться» рекомендованные CDC (2Ф1Ф) метронидазол и клиндамицин. Одна из любопытных находок 2Ф12 года — минимальное влияние деквалиния хлорида на лактобациллярный пул.				

Микропереселенцы

Пробиотики — это живые микроорганизмы, полезные симбионты для организма хозяина. Они вытесняют патогенные микроорганизмы и способны модулировать иммунный ответ^{71,72}. Исследования *in vitro* показали, что некоторые штаммы молочнокислых бактерий подавляют рост бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (в пер-

(*L. brevis*, *L. salivarius* и *L. gasseri*) при бактериальном вагинозе было достоверно результативнее, чем плацебо⁷⁴. В другой работе сравнивали результативность пробиотической и антибактериальной терапии у женщин с острым бактериальным вагинозом: 5-дневный интравагинальный приём лактобактерий показал такие же результаты, как у женщин через 1–4 нед после лечения 75%-м гелем метронидазола⁷⁵. Тем не

[Некоторые штаммы молочнокислых бактерий могут подавлять рост бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом.]

вую очередь *G. vaginalis*), и это происходит за счёт синтеза перекиси водорода, молочной кислоты и бактериоцинов⁷³.

Как показывают данные плацебо-контролируемого исследования, интравагинальное использование пробиотика с тремя видами лактобактерий

менее в данном исследовании показатели излечения после применения метронидазола через 6 дней достигли только 55% — подозрительно мало. А кроме того, на протяжении вот уже 7 лет всё ещё ни одному исследователю не удалось эти результаты повторить.

В другом исследовании женщины с нарушениями микрофлоры влагалища (не только бактериальный вагиноз) были рандомизированы на группы и получали либо лактобактерии с 0,03 мг эстриола в течение 12 сут, либо 500 мг метронидазола интравагинально в течение 6 сут⁷⁶. Через неделю после курсов лечения результаты были одинаковы, но спустя 4 нед у применявших метронидазол излеченных оказалось больше. Это может говорить о том, что если при такого рода заболеваниях назначать монотерапию пробиотиками, то, вероятно, потребуются дополнительные, поддерживающие терапевтические курсы.

Если при лечении бактериального вагиноза после курса антибиотиков (метронидазол или клиндамицин) назначать поддерживающую терапию (проф. Дондерс вводит термин — «адьювантную»), включающую *L. acidophilus*⁷⁷, *L. casei rhamnosus*¹⁴² или *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14143, то в течение 1–6 мес наблюдения результаты становятся лучше и частота рецидивов достоверно снижается⁷⁸.

Комментарий SP. Новый для нас термин «адьювантная терапия» — на самом деле прямой аналог нашей двухэтапной, о целесообразности которой журнал StatusPraesens писал уже неоднократно. Наконец-то зарубежные исследователи заговорили о ней как о хорошей перспективе! И тем более замечательно, что в России говорить о ней и успешно применять её в практике стали даже раньше, чем на Западе.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении бактериального вагиноза после курсового лечения вагинальным кремом с клиндамицином (2%) использовали штаммы *L. rhamnosus* и *L. gasseri*. В течение первого месяца особенных различий с контрольной группой выявлено не было, однако со временем отмечено, что частота рецидивов в группе с адьювантной схемой терапии достоверно снизилась⁷⁹. Тем не менее проф. Дондерс и соавторы указывают на недостаток англоязычных исследований с хорошим дизайном на эту тему, и требуются новые научные работы,



в которых будут сравнивать большие выборки женщин, принимающих лактобактерии или плацебо, с антибиотиками или без них⁸⁰.

Возвращаться не смей!

Пациенткам с частыми рецидивами врач должен уделять особое внимание, ведь бактериальный вагиноз способен существенно снизить качество их жизни. В одном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании сравнивали результаты **еженедельного** интравагинального приёма метронидазола с плацебо в течение 16 нед. У 70% женщин, получавших антибиотик, симптомы исчезли, тогда как в группе плацебо — лишь у 30%⁸¹. Разница более чем двукратная! Тем не менее даже с поддерживающей терапией метронидазолом рецидивы в сроке 12 нед после лечения возникли у 2/3 (65%) пациенток основной и у четырёх из пяти (80%) — контрольной группы. Кроме того, женщины, получающие крем с метронидазолом интравагинально, достоверно чаще страдали от вульвовагинального кандидоза, чем пациентки, применявшие плацебо ($p=0,02$).

Комментарий SP. Что делать с грибами — пока не очевидно, поскольку экологическую нишу этих организмов в половых путях нельзя назвать объектом межвидовой конкуренции. Единственное, что может их остановить, — адекватное иммунное реагирование здоровой вагинальной среды. Как бы то ни было, есть возможность предотвратить риск кандидоза, просто не назначая поддерживающую терапию антибиотиками интравагинально, — почему бы нет? К тому же давно известно, что злоупотребление антибиотиками — это даже не палка о двух концах, а реальная опасность формирования штаммов суперинфектов.

Антибиотикотерапия постоянными, повторяющимися курсами — не лучшее врачебное решение, по современным представлениям, поскольку грозит побочными эффектами и приводит к формированию резистентных штаммов. Именно поэтому в ряде рандомизированных контролируемых исследований особый акцент был сделан на адъювантной терапии пробиотиками (в качестве второго этапа). В плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях показано, что **интравагинальное** применение пробиотиков **после** лечения бактериального вагиноза или других форм дисбиоза влагалища достоверно снижает повторную обращаемость пациенток к врачу после лечения⁷⁷ и успешно предотвращает рецидивы в течение 6 мес⁷⁹. Но, более того, есть сведения, что и пероральный приём пробиотиков имеет смысл. Так, 125 нигерийских женщин пременопаузального возраста с бактериальным вагинозом в течение 1 нед принимали метронидазол по 1 г/сут и затем в течение 1 мес — **перорально** *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 или же плацебо. В группе, получавшей пробиотики, полное излечение было отмечено у 88% пациенток, и ни у одной как такового бактериального вагиноза уже не было, тогда как у применявших плацебо — лишь у 40%, и треть женщин (30%) — по-прежнему с бактериальным вагинозом ($p<0,001$)⁷⁸.

У беременных выбираем тщательно

О том, что различные нарушения микроэкологии влагалища, включающие бактериальный вагиноз, в прегравидарном периоде и/или при беременности повышают риск осложнений, в профильной литературе много достоверной информации. Так, известно, что у пациенток с «вагинальной экологической катастрофой» чаще встречаются: неудачная имплантация эмбриона в программах ВРТ, спонтанный выкидыш, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, преждевременные роды и послеродовой эндометрит^{82–103}.

Но чем же лечить бактериальный вагиноз у беременных? Около 10 лет назад после экспериментов с участием животных появились публикации о том, что метронидазол у беременных может проявлять тератогенные свойства, а значит, лечить с его помощью бактериальный вагиноз опростетчиво. Тем не менее в последующие годы у людей, получавших рекомендованные дозы метронидазола или клиндамицина, повышения тератогенного риска обнаружено не было. Следовательно, их применение у беременных можно считать вполне допустимым (с оглядкой на РЛС РФ), хотя в некоторых странах в течение I триместра эти препараты назначать всё же не рекомендуют.

[Антибиотикотерапия постоянными, повторяющимися курсами — не лучшее клиническое решение.]

В целом исследования по терапии бактериального вагиноза не были последовательными, и общий их итог неоднозначен: авторы некоторых метаанализов утверждают, что если пролечить от бактериального вагиноза беременных с высоким риском преждевременных родов, то риск последних снизится¹⁰⁴, но большинство не обнаружили пользы от такой терапии, особенно у женщин с низким исходным риском^{103–113}. В одном тщательном и крупном рандомизированном контролируемом исследовании женщины с бактериальным вагинозом принимали метронидазол, однако это не способствовало профилактике преждевременных родов, если сравнивать с плацебо¹¹⁴, а в двух других аналогичных работах было показано даже негативное влияние метронидазола: риск преждевременных родов у беременных не уменьшался, а даже **возрастал**^{115,116}. Кроме того, по крайней мере в двух метаанализах метронидазол достоверно повышал риск неблагоприятного исхода беременности^{112,114}. А вот относительно клиндамицина данные противоположны. Рандомизированные контролируемые исследования говорят о том, что интравагинальное назначение клиндамицина не повышает риск преждевременных родов^{117–120}, и ещё в трёх авторитетных работах показано, что при нарушениях микроэкологии влагалища этот препарат как *per os*, так и интравагинально **снижает** риск преждевременных родов^{121–124}.

Успеть пролечить бактериальный вагиноз у беременных лучше всего до 20 нед гестации, как показывают результаты одного из исследований¹²¹. Тем не менее в недавнем метаанализе

зе было заключено, что из дисбиозов влагалища при беременности **скрининг** именно на бактериальный вагиноз, а затем его лечение вообще не влияют на частоту преждевременных родов. Однако, по данным того же обзора, в целом при промежуточных и выраженных формах дисбиоза влагалища правильно назначенная терапия (клиндамицин) снижала потери беременности до 20 нед и частоту преждевременных родов более чем в 2 раза¹²⁴. Это говорит о том, что при гестации могут играть большую роль другие типы микробиологических нарушений, не бактериальный вагиноз, а, например, аэробный вагинит, и здесь практикующему врачу важно не «промахнуться» с диагнозом.

[В ближайшие годы необходимо менять классическую антибактериальную терапию на какую-то действительно работающую альтернативу.]

Терапию нарушений биоценоза влагалища, в том числе при беременности, без использования антибиотиков тоже регулярно оценивают в различных исследованиях. В Кокрейновском обзоре рандомизированных исследований с использованием пробиотиков указано чёткое снижение риска инфекций нижних половых путей при пероральном (молочные продукты, йогурт) или интравагинальном приёме *L. acidophilus*, однако влияние пробиотиков на исход беременности не было прослежено¹²⁵.

Исследователь на перепутье

В научных работах, посвящённых бактериальному вагинозу, проф. Дондерс и его коллеги выделяют три основные проблемы. **Первая:** требуется разработка новых препаратов, более результативных, чем метронидазол и клиндамицин, до сих пор выступающих «золотым стандартом», хотя при их приёме лишь около 70% пациенток можно считать излеченными спустя 1 мес после терапии, а через полгода у каждой второй возникает рецидив. Частично эта проблема может быть решена с помощью более определённых, чётких схем диагностики. На практике нередко диагноз бактериального вагиноза ставят женщинам, у которых ни клинические (3–4 критерия Амсея), ни лабораторные признаки (более 7 баллов по шкале Ньюджента) не соответствуют этому состоянию. А гипердиагностика — такая же беда, как и недооценка состояния.

Метагеномные и протеомные исследования микрофлоры влагалища показывают, что при некоторых видах бактериального вагиноза доминирует *A. vaginae*, тогда как при других — *L. iners*, *Veillonella*, *G. vaginalis* и прочие возбудители. Поскольку чувствительность этих микроорганизмов к антибиотикам может изменяться, ни клиндамицин, ни метронидазол, ни, вероятно, любой другой антибиотик не будет способен гарантированно и постоянно уничтожать все бактерии без развития резистентности. По всей видимости, в будущем необходимо индивидуализировать лечение в соответствии с типом микрофлоры при бактериальном вагинозе. Кроме того, может оказаться

оправданной более комплексная диагностика, поскольку на данном этапе врач легко может «пропустить» неспецифический или трихомонадный вагинит, а значит, назначить неправильное лечение. Наконец, антибиотики должны разрушать биоплёнки и обеспечивать долгосрочную профилактику рецидивов.

Вторая проблема — оптимизация терапии с целью предотвращения повторных эпизодов дисбиоза влагалища. В ближайшие годы необходимо менять классическую антибактериальную терапию на какую-то альтернативу, и варианты уже есть — двухэтапная, адъювантная терапия даёт неплохие результаты, хотя не исключено, что дальнейшие исследования помогут её оптимизировать и достичь ещё более высоких показателей выздоровления пациентки в процессе лечения — для контроля не только микробного пейзажа, но также функций бактериальных биоплёнок и изменений, касающихся ряда биомаркеров (белки, продукты обмена).

И наконец, **третья** проблема, лишь кратко рассмотренная в публикации проф. Дондерса и соавт., — это подбор такого лечения, которое ликвидирует не только симптоматику бактериального вагиноза, но и его осложнения во время беременности. До сих пор непонятно, как лучше всего предотвращать осложнения дисбиоза влагалища у беременных. Как уже было сказано, в проведённых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях приём метронидазола не способствовал положительным результатам. Конечно, исследований недостаточно, и пока что авторы рекомендуют совмещать повторное обследование беременной во время лечения с использованием адъювантной, поддерживающей терапии, например, пробиотиками или веществами, подкисляющими вагинальную среду.



Теперь со всей очевидностью можно утверждать: одних пробиотиков или средств, подкисляющих вагинальную среду, для лечения дисбиоза влагалища недостаточно. Тем не менее проф. Дондерс и его коллеги подчёркивают важность их назначения в качестве **адъювантной** терапии, т.е. на втором этапе, после антисептических или антибактериальных средств, — только таким образом можно минимизировать риск рецидивов и улучшить качество жизни пациентки. Поскольку же стандартные антибиотики (клиндамицин и метронидазол) зарекомендовали себя не с лучшей стороны, вызывая недостаточное количество выздоровлений, зато огромное число рецидивов и формирование устойчивых штаммов (при монотерапии), то неудивительно, что интерес профессионалов сегодня смещается в сторону использования антисептиков. Более того, среди них уже есть настолько же действенные, как клиндамицин, — однако без сопутствующих ему недостатков (декваиния хлорид).

Исследовательских перспектив в этой области научных знаний — множество, соответственно, будут и удивительные открытия. И кто знает, может быть, однажды человечеству удастся избавиться от проблемы панрезистентности микробного мира, и мы научимся жить в полном ладу с физиологическим микробиомом. **SP**

Флуомизин®

МНН деквалиния хлорид

**АНТИСЕПТИК СКОРОЙ ПОМОЩИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**



- *Возможность начала терапии до получения результатов анализов*
- *Минимальный риск развития резистентности*
- *Разрешен в период беременности и при лактации*

www.fluomizin.ru

Производитель: «Мединова Лтд.», Швейцария, для ООО «Инвар», Россия
Тел. (495) 544-51-54, 8 (800) 333-60-02 www.invar.ru
ЛРС-008618\09

На правах рекламы



грипп у беременных: уроки жизни и смерти

Предотвращение пандемии гриппа у беременных:
непреходящая актуальность



Автор: Татьяна Евгеньевна Белокриницкая,
докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
акушерства и гинекологии педиатрического
факультета Читинской ГМА (Чита)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Печальные итоги пандемии гриппа зимой 2009/10 года, в том числе у беременных, до сих пор ещё полностью не подведены. Попробуйте найти на сайте Росстата информацию о том, сколько во время той пандемической вспышки погибло беременных или женщин в послеродовом периоде! Не получится. В сети есть информация по другим странам или по ряду российских регионов. Цельной статистической картины у нас нет, однако отдельные сообщения специалистов на эту тему всё-таки звучат на специализированных форумах и конгрессах.

Так, сообщается, что в общей популяции погибло 0,05% заболевших; среди беременных смертей было в 2–6 раз больше — 0,12–0,3%. На пике пандемии в отдельных регионах России заболели 14% всех беременных, состоящих на диспансерном учёте, причём тяжесть инфекции у них превосходила таковую у других контингентов больных^{1–3}. Омрачённый пандемией 2009 год в нашей стране отличился большим скачком материнской смертности. Сравним: 2008-й — 387 погибших, 2012-й — 252, а 2009-й унёс 459 жизней⁴.

Согласно критериям ВОЗ, такую пандемию относят к тяжёлой. Готовы ли мы к возможному повторению этой ситуации, если грипп опять начнёт распространяться в условиях мягкой оттепельной зимы? Какие уроки сегодня, перед осенью 2014 года, мы готовы извлечь из прошлого опыта, весьма и весьма печального?

Одно из совершенно естественных следствий физиологически протекающей беременности — повышенная восприимчивость к различным инфектам. И связано это с несколькими причинами.

Во-первых, по мере увеличения срока нормальной гестации усиливается физиологическая **иммуносупрессия** организма матери, направленная на сохранение и развитие аллоантигенного плода. Во-вторых, нарастают анатомо-функциональные изменения в органах респираторной системы: **сокращается** общий объём лёгких и их дыхательная экскурсия, увеличивается высота стояния диафрагмы, а частота дыхания возрастает на 10%, рёберно-диафрагмальный синус углубляется.

Таким образом, даже нормальная беременность несколько затрудняет функционирование лёгких, а между тем общая потребность организма в кислороде при гестации возрастает на 20%⁵. Неудивительно, что именно беременные во время эпидемии гриппа — общепризнанная группа риска осложнённого течения.

Статистика

проигранной битвы

В 2009 году одним из первых на территории России превышение порогового уровня заболеваемости гриппом у населения было отмечено в Забайкальском крае — так начиналась пандемия. В дальнейшем число заболевших сезонным гриппом и гриппом А[Н1N1]09 стремительно возрастало и превысило эпидемический порог почти девятикратно (в 8,7 раза).

В общей популяции жителей Читы и Забайкальского края всего за 3 мес (с 5 октября по 31 декабря 2009 года) заболели 12–16% — каждый седьмой, это впечатляюще много. Но хуже всего пришлось беременным — 24–28%, т.е. заразилась каждая четвёртая. В разгар пандемии максимальный показатель **ежедневного** прироста заболеваемости в регионе среди всех взрослых составил 67%, а среди беременных достиг 111,4%. Ис первых же дней вирусного нашествия именно беременные и женщины, находящиеся в послеродовом периоде, состави-

ли группу высочайшего риска тяжёлого течения гриппа и его осложнений.

По сравнению с основной популяцией грипп у беременных протекал гораздо тяжелее и в 2,5 раза чаще осложнялся пневмониями (у 9,4% заболевших против 3,8% в популяции), причём у 9% женщин с **пневмониями** было зарегистрировано состояние крайней степени тяжести, у 91% — состояние тяжёлое или средней тяжести. На пике пандемии, несмотря на соблюдение рекомендаций CDC и ВОЗ (2009), **материнская смертность** по краю составила **0,36%** (три случая)⁶.

[В общей популяции во время пандемии гриппа 2009 года заболел каждый седьмой, однако из числа беременных заразилась каждая четвёртая.]

Уже в октябре, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края, было проведено перепрофилирование коек краевой клинической больницы для лечения и родоразрешения беременных с осложнёнными формами гриппа и ОРВИ. Более того, был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», после внедрения которого в крае **больше не было** материнских летальных исходов⁷.

Заболевшие: кто они?

Читинские специалисты (в том числе и авторы настоящей статьи) разработали специальную анкету и провели ретроспективное интервьюирование и анализ медицинской документации 682 беременных, состоявших на диспансерном учёте в женских консультациях города и перенёсших грипп в горячий период 2009 года. У 95 человек грипп А[Н1N1]09 был подтверждён вирусологически. У остальных 587 вирусологические исследования не проводили, однако диагноз им выставлен вполне легитимно — все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления и не выезжали за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и во время пандемии, а значит, согласно рекоменда-

ям главного санитарного врача России Г.Г. Онищенко, диагноз «пандемический грипп» у них был правомочен. В контрольную группу сплошным методом были отобраны 400 беременных, сопоставимых по паритету и возрасту, не болевших пандемическим гриппом.

Возраст беременных, заразившихся гриппом, варьировал от 18 до 37 лет, в среднем — 25,5 года, как и в контрольной группе. Чаще всего болели женщины в **III триместре** — 52% (354/682). Во II триместре заболевшие составили 41% (278/682), в I — 7% (50/682).

На фоне пандемического подъёма заболеваемости, в октябре 2009 года, согласно распоряжению Минздрава Забайкальского края, в Чите были прекращены **посещения беременными женских консультаций**⁸. В разгар пандемии участковые акушеры-гинекологи и акушерки, ориентируясь на специально разработанный опросник, проводили ежедневный мониторинг состояния беременных по мобильным и стационарным **телефонам**. По данным проведённого исследования, информацию о профилактических мерах именно от врачей амбулаторного звена получили 68,5% беременных, тогда как 28,5% опирались на сведения из интернета и средств массовой информации, а 3% слушали советы родственников и друзей.

Благодаря врачам и акушеркам женских консультаций все опрошенные были своевременно проинформированы о симптомах гриппа А, а также о необходимости срочно обращаться за медицинской помощью при первых его проявлениях, за счёт чего 76% заболевших беременных обратились за медицинской помощью уже в первые сутки после возникновения симптоматики. В течение вторых суток к врачам пришли 3%, третьих — 16% опрошенных, а в более поздние сроки — 5% женщин.

При оценке источников инфицирования беременных установлено, что у 47%

заражение произошло в **общественных местах**, у 23% — на работе, у 8% — от членов семьи; ещё 22% респонденток затруднились с ответом.

Кто рискует больше всех

При анализе факторов риска для беременных заболеть гриппом было установлено, что большинство пациенток ежегодно переносили ОРЗ (70 vs 16%; $p < 0,001$, см. таблицу). Из экстрагенитальных патологических состояний заболевших гриппом у каждой пятой (20%) зарегистрированы **болезни органов дыхания** и у стольких же — **сердечно-сосудистой системы** (по обоим параметрам — 20 vs 3%; $p < 0,05$). Инфекции, передаваемые половым путём, отмечены в анамнезе у 13% заболевших гриппом (в контроле — 4%; $p < 0,05$), курили — 33%, что почти в 6 раз больше, чем в контрольной группе (6%).

При оценке типов конституции женщин выявлено, что заболевшие и здоровые отличались по **частоте нарушений массы тела** до беременности:

- нормальный индекс массы тела (ИМТ) — 43% заболевших vs 78%;
- дефицит массы тела (ИМТ менее 18 кг/м³) — 33 vs 14%;
- избыток массы тела (ИМТ более 25 кг/м³) — 24 vs 8% ($p < 0,05$).

[Фармакологическую профилактику гриппа у беременных при всей её эффективности выполняют только при информированном согласии самих пациенток.]

Профилактику гриппа проводили меньше половины тех беременных, у которых реализовалась вирусная инфекция (48 vs 68%; $p < 0,05$). В основной группе беременных **маски с профилактической целью носили** 35 против 68% тех, кто не заболел. Регулярность использования этих средств защиты также различалась:

- регулярно — 1,7% заболевших vs 20,5% группы контроля;
- относительно регулярно — 70 vs 73,5%;
- нерегулярно — 28,2 vs 6%.

В целом из числа беременных, заболевших пандемическим гриппом в Чите на исходе 2009 года, у 51% заболевание протекало в лёгкой форме, средней степени тяжести — у 39%, тяжёлой степени — у 10% женщин. Летальных исходов, связанных с гриппом, у беременных **горожанок** не было.

После гриппа, перенесённого на **5–6-й неделях** гестации, 0,44% женщин (3/682) прервали беременность искусственным абортom в сроке до 12 нед из-за выявленных пороков развития плода (гастрошизис, гидроцефалия, аномалии конечностей; в контрольной группе — ни одного случая; $p = 0,000$). У 1,32% женщин в острый период заболевания в сроке до 12 нед произошли самопроизвольные выкидыши (в контрольной группе выкидышей не было; $p = 0,000$).

У женщин, перенёвших грипп на **7–8-й неделях** гестации, 0,29% беременностей прерваны на 21–22-й неделях в связи с пороками развития плода (две беременности: сходные аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*; в контрольной группе ни одного случая; $p = 0,000$). В разгар пандемии гриппа и в раннем постэпидемическом периоде у заболевших отмечено повышение частоты преждевременных родов — 10% (в контрольной группе — 1,5%; $p < 0,01$).

Фармпрофилактика: наглядный результат

Фармакологическая профилактика гриппа у беременных в период эпидемии подразумевала **обязательное информированное согласие** и включала:

- умифеновир* — 200 мг дважды в неделю в течение 3 нед; после контакта с источником инфекции — 200 мг раз в день в течение 10–14 дней;
- интерферон альфа-2b: назальный спрей — по 3 впрыска в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная — 15 000–18 000 МЕ) в течение 2 нед (разрешён к применению в течение всего периода беременности); суппозитории — 150 000 МЕ дважды в день (суточная доза — 300 000 МЕ) в течение 5 сут^{7,9}.

Как выяснилось, заболевшие беременные гораздо реже применяли те или иные профилактические средства, чем те, кто избежал инфекции. Так, в основной группе интерферон альфа-2b в каплях использовали почти в 3 раза меньше респонденток (12 vs 30%), в свечах — в 2 раза меньше (3 vs 6%), а умифеновир — почти в 7 раз (4 vs 27%).

Установлено, что все беременные, применявшие умифеновир, переболели гриппом в **лёгкой** форме, в их числе не было ни одной пациентки со среднетяжёлым и тяжёлым течением вирусной инфекции. Интерферон в назальных каплях использовали 17% беременных, заболевших лёгкой формой гриппа, 8% — среднетяжёлой и 3% — тяжёлой формой. Интерферон в виде ректальных свечей применяли 6% беременных с заболеванием в лёгкой форме; 1% — со среднетяжёлым течением, а среди заболевших в тяжёлой форме его не использовал никто.

Важно, что ни у одной беременной, получавшей профилактику гриппа умифеновиром и интерфероном обеих форм выпуска, независимо от того, заболели они или избежали инфекции, впоследствии **не было аномалий развития плода**. Напротив, те беременные, которые отказались от фармпрофилактики и переболели, рисковали больше: у 0,73% развились грубые аномалии плода (у пяти из 682).

Поскольку **интерферон альфа-2b** в дозе 300 000 МЕ/сут показал низкую эффективность в профилактике гриппа у беременных, во вторую эпидемию пандемического цикла, зимой 2010/11 года, 132 пациенткам, имевшим от двух до четырёх факторов риска (курение, заболевания органов

* «Арбидол». При его назначении беременным информированное согласие обязательно.

дыхательной системы и/или частые ОРВИ в анамнезе, ожирение/дефицит массы тела, инфекции, передаваемые половым путём), он был назначен в дозе 500 000 ЕД дважды в день в течение 5 сут (суточная доза — 1 млн МЕ). Группу сравнения составили 88 беременных, которые получали его в прежней дозе в течение 5 сут. Результаты показали, что 1 млн МЕ в сутки у пациенток высокой степени риска приводит к снижению заболеваемости гриппом **почти в 3 раза**: 20% (31/152) против 59% (52/88). Важно, что даже у пациенток, получавших препарат в повышенной дозе, не было зарегистрировано аномалий развития плода, и проспективное наблюдение детей от матерей сравниваемых групп в течение первого года жизни не выявило значимых различий по физическому развитию и уровню заболеваемости.

Кого не удалось спасти

Материнская смертность и акушерские случаи, едва не завершившиеся летальным исходом — near-miss, — служат предметом систематического изучения в большинстве стран мира¹⁰. Вполне обоснованно следуя примерам международного профессионального подхода, в Чите и Забайкальском крае была проанализирована динамика состояния **трёх беременных**, погибших вследствие пандемии гриппа A[H1N1]09, а также **18 едва не погибших пациенток** по сравнению с группой контроля — её составили 100 женщин с неосложнёнными формами гриппа и среднетяжёлым течением инфекции¹¹.

Средний возраст **умерших** беременных составил 24,6 года, сроки гестации приходились на **II и III триместры**: у одной — 24–25 нед и у двух — 31–32 нед. Заболевание в среднем продолжалось 12 сут, из которых в стационаре они находились около 8,3 дня, а до этого пытались справиться с болезнью с помощью самолечения. Таким образом, у всех отмечена **запоздавшая госпитализация** — более 5 сут от начала заболевания.

Искусственную вентиляцию лёгких проводили от нескольких часов до 4 сут. У двух из трёх пациенток возникли ос-

ложнения лёгочной реанимации (ларинготрахеобронхит), в связи с чем была выполнена трахеостомия.

Клинически отмечены выраженные дыхательная недостаточность и интоксикация. Заболевание у всех пациенток начиналось бурно, с лихорадки до 38–40 °С и озноба, головной боли. Синдром интоксикации был чрезвычайно выраженным: рвота, менингеальные явления, возбуждение, судороги, сонливость, спутанное сознание. В дальнейшем

признаки дыхательной недостаточности нарастали, прогрессировала одышка, отмечен резко выраженный цианоз слизистых оболочек, акроцианоз. Всех больных беспокоили сухой кашель и боль за грудиной. Зарегистрирован геморрагический синдром: кровохарканье, лёгочное и носовое кровотечения, геморрагии на коже. Со стороны сердца: тахикардия, падение артериального давления вплоть до коллапса, глухость тонов сердца, аритмия, боль в сердце.



© mm0a377 / Shutterstock.com

Отличия заболевших беременных от избежавших инфекции

		Заболевшие, %	Избежавшие инфекции, %
Органы дыхания	ежегодные острые респираторные заболевания	70	16
	хронические болезни	20	3
	курение	33	6
Болезни сердца и сосудов		20	3
Инфекции, передаваемые половым путём		13	4
Масса тела	дефицит	33	14
	избыток	24	8
Профилактика гриппа		48	68
Ношение масок		35	68
Интерферон	назальные капли	12	30
	суппозитории	3	6
Умифеновир		4	27

Рентгенографическое исследование показало усиление сосудистого рисунка в лёгких, двусторонние массивные «облаковидные» инфильтраты по всем полям, расширение корней лёгких.

Морфологически верифицирована пневмония гнойно-геморрагического характера, вызванная ассоциацией вируса A[H1N1]09 и таких бактерий, как *Staphylococcus aureus* (у двух) и *Streptococcus pneumoniae* (у одной пациентки).

При **аутопсиях** и последующем **патоморфологическом исследовании** отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелейшей полиорганной недостаточности следующих видов.

- Дыхательная (субтотальное или тотальное диффузное альвеолярное поражение или острый респираторный дистресс-синдром).
- Церебральная (отёк и диапедезные кровоизлияния в головном мозге).

- Сердечно-сосудистая (субэпикардальные кровоизлияния, миокардит).

- Печёночная (увеличение органа в размерах, напряжённая капсула).

- Почечная (увеличение органов в размерах, напряжённая капсула, острый тубулярный некроз, у двоих — миоглобуриновый на фоне рабдомиолиза).

- Плацентарная недостаточность.

Согласно данным анамнеза и аутопсии, у всех пациентов были **сочетанные и сопутствующие заболевания**: от одной до трёх нозологических единиц. У всех трёх погибших женщин выявлено ожирение II—III степени, у двух — заболевание щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб), у двух — болезни почек (субтотальный нефросклероз, в анамнезе — эклампсия, солитарная киста почки). У всех погибших отмечено сочетание нескольких факторов риска

(ожирение, болезни почек и щитовидной железы), а непосредственной причиной смерти стал инфекционно-токсический шок с гиалиновой пневмопатией.

В шаге от гибели

Состояние всех беременных, **едва не умерших** от вирусно-бактериальной пневмонии при гриппе A[H1N1]09, оценивали как тяжёлое и крайне тяжёлое. Средний возраст составил 23 года (от 17 до 34 лет), что было сопоставимо с группой больных с неосложнённым течением заболевания (26 лет; от 18 до 32). Из едва не умерших от гриппа беременных половина (50%) были в III, 44,4% — во II и только одна женщина — в I триместре. В группе контроля, где находились больные неосложнёнными формами гриппа, статистика показала несколько другие, хотя и похожие цифры: 42% — III, 50% — II и 8% — I триместр. В целом это подтверждает наблюдения, известные и многократно публикуемые ещё с начала XX века, — **чем выше срок беременности, тем больше рискует пациентка**^{12–15}.

Согласно статистике Забайкальского края, во II и III триместрах шанс заболеть тяжёлым гриппом по сравнению с I триместром выше в 8,8–10 раз, а неосложнённым — в 5–6,2 раза. Фактором риска осложнений гриппа выступает беременность сама по себе, причём более всего — во II и III триместрах, так как в этот период активно происходят основные гестационные процессы: физиологическая иммуносупрессия, адаптивные изменения в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах.

Средний койко-день у женщин, едва не умерших от пневмонии, составил 25 сут, тогда как при неосложнённом гриппе — в 3 раза меньше (около 8 сут; $p=0,000$). При заключительном рентгенологическом исследовании полное обратное развитие воспаления лёгочной ткани с нормализацией её структуры зарегистрировано у 44% больных (восемь из 18), постпневмонические изменения в виде диффузного пневмосклероза отмечены у 56% (10 из 18; $p=0,505$). Всем беременным этой группы потребовалось лечение в отделениях интенсивной терапии в течение примерно 7 сут (от 4,6 до 9 сут).

[Медицинский совет Нидерландов указывает, что для предотвращения одной госпитализации беременной во время эпидемии сезонного гриппа необходимо вакцинировать около 1500 здоровых беременных.]

Вакцинопрофилактика при беременности: можно и нужно

Вакцинацию **беременных** против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами* в ряде стран Европы и Америки планово проводят вот уже более 20 лет, и иммунная эффективность такого подхода достигает 85%. Так, вероятность, что беременная «подхватит» инфекцию при контакте с больным человеком, серьёзно снижается. Более того, поствакцинальная защита действует и трансплацентарно на плод¹⁶.

В ряде работ показан положительный эффект вакцинопрофилактики гриппа непосредственно во время беременности — сокращение заболеваемости, значительное ослабление течения, снижение материнской заболеваемости и смертности¹⁷. Медицинский совет Нидерландов указывает, что для предотвращения одной госпитализации беременной во время эпидемии сезонного гриппа необходимо вакцинировать около 1500 здоровых беременных. Тем не менее точки зрения экспертов по вопросам необходимости и целесообразности вакцинации во время беременности различны. Так, существует и другое мнение, что достаточных доказательств необходимости и эффективности вакцинации беременных против гриппа нет^{18,19}.

* Субъединичные вакцины содержат лишь отдельные компоненты патогенного микроорганизма. Сплит-вакцины (расщеплённые) содержат разрушенные инактивированные вирионы гриппа, т.е. как поверхностные, так и внутренние белки вируса. Высокая степень очистки исключает наличие в составе вирусных липидов и белков куриного эмбриона.

Первые **клинические симптомы** заболевания у едва не погибших от гриппа беременных возникли остро и развивались стремительно. Пиретическую лихорадку (выше 39°C) с первых часов заболевания у беременных группы near-miss регистрировали в 15 раз чаще, чем у пациенток со среднетяжёлым течением инфекции — у тех температура тела чаще поднималась до фебрильных значений. При тяжёлых формах инфекции в 8,8 раза чаще отмечали озноб, в 5,1 раза — миалгию. Артралгия была выявлена только в осложнённых случаях. Различий по частоте жалоб на головную боль между группами не было. Острый ринит, как правило, выступал свидетельством **неосложнённого** течения. Типичный для пандемического гриппа кашель в группе больных с тяжёлым течением был сухим, непродуктивным, а при неосложнённом течении — малопродуктивным. Характерны для гриппа A[H1N1]09 оказались диспептические расстройства — тошнота/рвота и диарея, которые примерно в 2 раза чаще отмечали у едва не погибших беременных.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных группы near-miss — это тахикардия, снижение артериального давления вплоть до коллапса, глухость тонов сердца и изменения на ЭКГ (нарушения процессов реполяризации, миокардит).

Пневмония развивалась в среднем на 4-е сутки от начала заболевания, сопровождалась одышкой и болью в грудной клетке при дыхании. Рентгенографические изменения в лёгких у едва не умерших женщин были однотипными: усиление сосудистого рисунка, сливные инфильтративные изменения преимущественно интерстициального типа, расширение корней лёгких. У большинства женщин (77,7%, 14 из 18) пневмония носила двусторонний характер, у трети (шесть из 18) — диагностировано субтотальное поражение лёгких.

В **гемограммах** у беременных из группы near-miss выраженную лейкопению (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) наблюдали в 8 раз чаще, чем в группе среднетяжёлого течения гриппа. Обнаружение лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в 1,9 раза чаще говорило в пользу осложнённого течения гриппа. Кроме того, у пациенток в группе near-miss в 7,6 и 11 раз чаще отмечены тромбоцитопения (до $150 \times 10^9/\text{л}$) и анемия. Увеличение СОЭ — неспецифический симптом, тем не менее его частота была в 4,5 раза выше у пациенток с тяжёлой формой инфекции.

Гиперкоагуляция была в 4,2 раза более характерна для тяжёлой формы гриппа, а вот маркер рабдомиолиза — увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) — отмечен исключительно у больных с гриппозными пневмониями, тогда как при неосложнённом течении гриппа её уровень находился в пределах нормы ($p=0,163$). У всех больных, едва не погибших от гриппа, выявлен геморрагический синдром, который в острой и в более поздних стадиях заболевания проявлялся кровохарканьем, лёгочными и носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже.

При крайне тяжёлом течении пневмонии развивались как лёгочные, так и внелёгочные **осложнения**. Более чем у трети женщин группы near-miss (38,9%, семь из 18) на фоне двустороннего и субтотального поражения лёгких возник острый респираторный дистресс-синдром. Среди внелёгочных осложнений у беременных, едва не умерших от гриппа, отмеча-



© Viktor Gladkov / Shutterstock.com

ли такие опаснейшие заболевания, как миокардит, наблюдаемый у 22,2% (четырёх из 18) обследованных, септический шок — у 27,8% (а это пять женщин из 18), а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови у 16,7% (т.е. у трёх из 18).



Повторение пандемии 2009–2010 годов стало бы большой трагедией для нашей страны, но, к счастью, даже из таких грустных страниц недавнего прошлого можно извлекать полезный опыт. И среди наиболее действенных мер по предотвращению печальных исходов (для женщин, врачей, руководителей здравоохранения) — использование утверждённого протокола по ведению и профилактике гриппа и ОРВИ у беременных*.

Ещё до наступления наиболее эпидемически опасного сезона в каждом регионе желательно проработать и утвердить как сам протокол, так и **план экстренного перепрофилирования** одного из лечебных учреждений под нужды инфицированных беременных. Именно в этом учреждении необходимо будет концентрировать высококвалифицированных специалистов, располагающих достаточным опытом, потому что на «обучение методом проб и ошибок» не будет ни времени, ни моральных прав. А вопрос о том, что опаснее — грипп или его медикаментозная профилактика — стоять больше не должен. Более 150 умерших женщин, — слишком веский аргумент, чтобы не принимать его в расчёт. **SP**

* Доступен на сайте: <http://praesens.ru/assets/files/Protokoly/gripp.pdf>.

Н О В О С Т И

Кисспептин — новый маркер выкидыша

Не более чем месяц назад на информационном портале для врачей Medscape, представляющем последние события мировой медицины и обзоры избранных оригинальных статей соответствующей тематики, появилась занимательная новость: был обнаружен маркер, позволяющий прогнозировать прерывание беременности на ранних сроках с большей точностью, чем хорионический гонадотропин (ХГЧ)¹. В роли маркера выступает **кисспептин** (kisspeptin) — гормон, который был открыт сравнительно недавно, в 1999 году, и который играет важную роль в половом созревании и регуляции менструального цикла. Кстати, был так назван не потому, что вырабатывается в организме при поцелуях (to kiss — в пер. с англ. «целоваться»), а по более прозаичной причине — в честь популярных шоколадных конфет «Kiss», производимых недалеко от лаборатории, где и был впервые выделен этот гормон².

Кисспептин участвует в развитии плаценты, а его содержание в сыворотке крови во время гестации возрастает в несколько тысяч раз. Исследователи из Империял-колледжа в Лондоне (Imperial College London), измерив уровень гормона у 993 беременных, из которых у 50 женщин впоследствии произошёл выкидыш, обнаружили прямую зависимость между неблагоприятным исходом гестации и содержанием кисспептина в сыворотке крови. Низкий уровень гормона «предсказал» самопроизвольный аборт в 60%, а вот ХГЧ — только в 36%.



© Shutterstock / Shutterstock.com

Авторы исследования также сообщают, что уровни кисспептина в крови могут не только указывать на угрозу выкидыша, но и служить индикатором других гестационных осложнений, например преэклампсии или задержки роста плода. У этого метода есть только один существенный недостаток, который мог бы препятствовать широкому применению в клинической практике, — дороговизна.

Подготовка к ЭКО: кисспептин вместо ХГЧ

В этом году в Великобритании родились 12 детей, зачатие которых произошло при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с новым методом стимуляции яичников — впервые вместо ХГЧ исполь-

зовали гормон кисспептин, сообщает электронный источник последних научных достижений Science Daily. Инъекция этого стероида, с одной стороны, стимулирует необходимую для овуляции выработку лютеинизирующего гормона, с другой — не сопровождается побочными эффектами, свойственными ХГЧ. Кисспептин **не вызывает** синдрома гиперстимуляции яичников — одного из наиболее частых осложнений процедуры экстракорпорального оплодотворения «по старинке», не провоцирует рвоту, тошноту, не повышает риск почечной недостаточности.

«Методу ВРТ необходимы более эффективные триггеры для созревания яйцеклетки, чем ХГЧ», — заявил руководитель исследовательской группы проф. Уайлджи Дило (Waljit Dhillon) из уже упомянутого Империял-колледжа в Лондоне (Department of Medicine at Imperial College London), тестирующий гормон кисспептин в роли средства для стимуляции яичников. В работе приняли участие 53 женщины, всем им сделали по одной инъекции кисспептина подкожно: в результате яйцеклетки созрели у 51 из них, после процедуры ИКСИ (ICSI, IntraCytoplasmic Sperm Injection — введение сперматозоида в цитоплазму) эмбрионы были перенесены в полость матки 49 женщинам, беременность наступила и благополучно разрешилась в физиологические сроки у двенадцати.

Результаты этого исследования показали, что кисспептин может стать достойной альтернативой существующему методу стимуляции яичников как **эффективное** и куда более **безопасное**, чем ХГЧ, средство. Меньшее количество побочных эффектов при использовании кисспептина авторы иссле-

дования связывают с его высокой скоростью метаболизма и, соответственно, с выведением из организма. Любопытно, как скоро он займёт место ХГЧ при ВРТ?

Обновлённый протокол ведения лактационного мастита

Академия медицины грудного вскармливания — международная организация, основной целью которой позиционируется создание базовых клинических рекомендаций по решению наиболее распространённых проблем, угрожающих вскармливанию детей грудным молоком. Так, в марте 2014 года увидел свет обновлённый протокол³ по ведению лактационного мастита.

В начале документа перечислены **факторы, на сегодняшний день доказанно повышающие риск лактостаза как пускового механизма заболевания**.

- Редкие кормления, в том числе «по часам», а также их пропуск.
- Неправильный захват груди ребёнком и/или его неспособность эффективно высасывать молоко.
- Гиперлактация.
- Закупорка молочных протоков, в том числе в области выводного отверстия на соске (кальцинатами, казеиновыми массами), или «заращение» последнего*, что может сопровождаться локальным воспалением.
- Сдавление молочных желёз (например, плотным бюстгальтером или автомобильными ремнями безопасности).
- Резкое отлучение от груди.
- Стресс и усталость матери, её болезнь, равно как и болезнь ребёнка.

Рекомендуемая в протоколе **активная консервативная тактика** включает в себя следующие мероприятия.

- Продолжение грудного вскармливания. При этом прикладывать ребёнка к груди следует как можно чаще, начиная с поражённой стороны. Мастит, в том числе и гнойный, не должен становиться причиной введения в рацион ребёнка заменителей грудного молока. Если боль усиливается во время «прилива», можно начинать кормление со здоровой груди, а по окончании рефлекторного отделения молока переложить ребёнка к «проблемной» молочной железе.
- Расположение ребёнка у груди подбородком (наиболее эффективно) или носом в сторону застоя**. Это крайне интересный и действенный приём, позволяющий улучшить отток молока именно из зоны лактостаза.
- Лёгкий массаж груди **во время кормления** (например, с использованием пищевого масла) может облегчить отток молока. Массажные движения, производимые самой матерью или помощником, должны быть направлены от области застоя в сторону соска.
- Полное опорожнение груди после кормления сцеживанием может ускорить выздоровление.
- **Лимфодренажный массаж** груди — от ареолы к аксиллярным лимфоузлам (циркулярными движениями по верхнему и нижнему полукружью железы) — уменьшает отёк в зоне воспаления за счёт стимуляции оттока лимфы.

- Согревание груди тёплым компрессом или душем непосредственно перед кормлением (сцеживанием) и охлаждение сразу после него улучшает отток молока и уменьшает боль и отёк.

- Полноценный отдых, адекватный приём жидкости, и рациональное питание также важны для выздоровления пациентки.

Женщинам, которые по той или иной причине не могут продолжать кормить грудью, необходимо сцеживать молоко во избежание абсцедирования.

Если в течение 24 ч после начала активных действий нет клинического улучшения, необходимо подключить медикаментозную терапию (противовоспалительные и антибактериальные средства). Предпочтение следует отдавать группам β-лактамов пенициллинов и цефалоспоринов I поколения. Бактериологическое исследование молока и определение чувствительности к антибиотикам следует выполнять, если через 48 ч не достигнут эффект от терапии первой линии. Основная цель поиска — метициллин-устойчивый золотистый стафилококк. В качестве обезболивающего и противовоспалительного средства рекомендованы препараты ибупрофена.

[Чрезвычайно важно! Мастит, в том числе и гнойный, никоим образом не должен становиться причиной для перехода на кормление смесями (даже временное) — грудное вскармливание обязательно следует продолжать.]

Кандидозную инфекцию следует заподозрить по жгучей и/или иррадиирующей в руку/под лопатку боли в области соска во время кормления. И хотя уточнить диагноз помогает ПЦР, назначить антимикотический препарат можно эмпирически.

Абсцесс осложняет течение заболевания у 3% женщин. Пункционная биопсия под ультразвуковым контролем в этом случае имеет большое значение как диагностическая и лечебная процедура. Оперативное лечение, включающее дренаж, может потребоваться при очень большом размере гнойной полости или множественных абсцессах. Важно отметить, что даже в этой ситуации кормление поражённой грудью следует продолжать, поэтому производить разрез следует как можно дальше от ареолы. **SP**

* Примечание SP. Перекрытие тонким слоем эпителия, что визуально определяется как заполненный молоком пузырёк размером с просыное зерно.

** Примечание SP. Так, при локализации очага в верхних долях железы ребёнка следует разместить «валетом» по отношению к телу матери: во время кормления его подбородок окажется в проекции области застоя.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Ипастова И.Д., Руднева О.Д. Возможные риски необоснованных прогестероновых назначений во время гестации // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 67–73 • Рагзинский В.Е. Проф. В.Е. Рагзинский о фитотерапии в акушерстве и гинекологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 74–78 • Качалина О.В., Симоновская Х.Ю. Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 80–87 • Сметник В.П. Расширение возможностей лечения гиперандрогении у женщин // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (2Ф). — С. 88–89.

прогестероновые контраверсии

Возможные риски необоснованного назначения препаратов
прогестерона во время гестации



Авторы: Ирина Дмитриевна Ипатова, Ольга Дмитриевна Руднева, StatusPraesens (Москва), Ирина Николаевна Чупурова, акушер-гинеколог МБУЗ ДГКБ №5 (Кемерово)

В 1960-х годах на практикующих врачей шквалом сошёл поток публикаций о случаях аномального развития половых органов у детей, рождённых от женщин, получавших гормональное лечение препаратами прогестерона по причине угрожающего самопроизвольного аборта. В 1970-х исследователи пошли дальше: было высказано предположение, что отрицательные влияния гормонотерапии при беременности могут проявиться значительно позже нарушением полового поведения ребёнка в пубертатном периоде и даже во взрослой жизни.

В условиях частых и порой не вполне обоснованных назначений указанных лекарственных средств по принципу «Почему бы нет? Лишним не будет» с трибун научных российских конференций (в том числе из уст безоговорочных лидеров отрасли) всё чаще звучат призывы использовать эти средства во время гестации ещё более рассудительно. Особенно при беременности **плодом мужского пола**. Имеют ли эти предостережения доказательную основу и действительно ли опасны препараты прогестерона для мужской самоидентификации? Журнал SP взял на себя смелость попытаться найти ответ на этот непростой вопрос.

Вмешиваясь в метаболизм половых гормонов человека, в том числе (и особенно!) беременной, современный врач отлично осознаёт один простой факт — он идёт по тонкому льду. Слишком ещё неполны наши знания даже о физиологии эндокринного регулирования репродуктивной систе-

мы, не говоря уже о многочисленных экзогенно вводимых препаратах стероидной структуры.

Вот почему совершенно понятны и объяснимы **опасения** профессионалов, которые возникают в ответ на отрывочные данные по **возможному** негативному влиянию гормонов на такую архиваж-

ную вещь, как здоровье и счастье наших будущих детей. А сведения по воздействию прогестинов на половую дифференциацию действительно весьма отрывочны.

Андрогенный компромат на гестагены I поколения

Первая в истории публикация, авторы которой сообщили о связи гормональной поддержки беременности и псевдогермафродитизма у новорождённых, появилась в 1958 году. Тогда у девочек (!) были выявлены признаки неполной маскулинизации — увеличенный клитор и сросшиеся большие половые губы при нормально развитых яичниках, влагалище, мочеиспускательном канале, фаллопиевых трубах и нормальном менструальном цикле (это выяснилось при дальнейшем наблюдении). Важно, что вирилизации с преждевременным оволосением, акселерации скелетных мышц и аденогенитального синдрома у них не было. Похожую картину наблюдал Лоусон Уилкинс (Lawson Wilkins) у 12 из 17 девочек, рождённых при гормональной поддержке **этистероном** беременности на фоне угрожающего выкидыша¹. Были описаны и другие случаи псевдогермафродитизма, спровоцированного этим и некоторыми другими прогестинами: «компрометирующие материалы» были собраны также на **норэтинодрел** и **норэтистерон** (всё это — гестагены I поколения, имеющие очевидное андрогенное происхождение).

В то же время появилось предположение, что отрицательное действие гормонов на плод может и не проявиться конкретными органическими нарушениями, но сказаться на **функции** структур головного мозга. В этом был уверен немецкий нейроэндокринолог Гюнтер Дорнер* (Günter Dörner), который написал по указанной теме книгу и ввёл в словесный обиход термин «функциональный тератогенез»**, понимая под ним глубокие изменения в половой активности, **поведении** и интеллекте, вызванные повреждающим действием гормонов и некоторых других лекарственных средств на развивающуюся нервную систему. Так, в 1975 году он писал об одном из своих наблюдений: «...В числе мужчин, рождённых в годы Второй мировой войны и в первые месяцы после её окончания, было больше гомосексуалистов, чем среди тех, кто родился в мирное время»². Объяснение этому Гюнтер Дорнер видел в том, что во время бомбардировок и военных действий на городских улицах гормоны стресса усиленно вырабатывались в организме беременных и оказывали избыточный антиандрогенный эффект на мозговые структуры плодов^{2,3}.

Очевидные неблагоприятные последствия гормонотерапии при тогда ещё смутных представлениях о её пользе при беременности стали основанием для клинически ценного **для того времени** заключения, опубликованного в статье 1960 года. Здесь приведена выдержка из неё: «...Назначая гормоны во

* Благодаря работам Гюнтера Дорнера гомосексуализм в 1989 году был определён как особый вид сексуальной ориентации, что вывело его из разряда болезней и психических расстройств и стало основанием для его исключения из Международной классификации болезней IX пересмотра, действовавшей с 1975 по 1994 год.

** Сегодня более распространён термин «поведенческая тератогенность».



© Vinogradov Illiya / Shutterstock.com

время гестации, необходимо объективно оценить пользу и риски, которые они могут принести. К сожалению, не доказано, что гормональное лечение повышает вероятность рождения живых детей; при этом ясно, что, только ограничив его, можно свести к минимуму угрозу нарушений половой дифференцировки...»⁴. Тогда же была названа возможная причина этих расстройств: в развитии **женского** гермафродитизма «обвинили» продукты распада применяемых при гестации экзогенных гормонов, предположив, что в силу своей андрогенной активности они обладают тератогенным потенциалом в отношении развивающихся половых органов плода.

Справедливо ли это для гормонов, используемых для предупреждения угрожающего аборта в наши дни? Может ли прогестероновая поддержка беременности обуславливать нарушения дифференциации пола и поведенческие нарушения у ребёнка по мере его роста и развития? При ответе на этот вопрос следует помнить о том, что первые синтетические прогестины — которыми как раз и была спровоцирована **маскулинизация** плодов женского пола — обладают выраженной (как было принято говорить ранее, «остаточной») андрогенной активностью. Неудивительно, что сегодня эти субстанции во время беременности противопоказаны. В отличие от них, современным препаратам прогестерона андрогеноподобное действие не свойственно — и микронизированный прогестерон, и диогестерон высокоселективны и не связываются с андрогеновыми рецепторами, что позволяет предполагать, что эти соединения не оказывают маскулинизирующего эффекта^{5,6}.



Мальчики и девочки: всё дело в тестостероне?

Гендерная принадлежность и половое поведение ребёнка складываются в несколько этапов, и особую роль в этом играют, конечно же, гормоны. Составить об этом представление — значит осознать возможные негативные аспекты гормональной терапии во время беременности.

Итак, очевидно, что на **генетический** пол, определяемый на уровне хромосом, стероиды не оказывают никакого влияния (зигота мужского кариотипа обра-

зуется при слиянии гамет с набором хромосом XY, женского — при объединении двух X-хромосом).

После генетического устанавливается **гонадный** пол: образуются первичные гонады, и к 7-й неделе эмбриональной жизни они дифференцируются. При этом решающее значение имеет участок гена Y-хромосомы, названный sex-determining region Y chromosome (SRY) — регион Y-хромосомы, детерминирующий пол. Именно благодаря ему первичная гонада преобразуется в семенники, тогда как в его отсутствие — в яичники. На гендерную дифференцировку на этом этапе экзогенные гормональные воздействия, как и на генетический пол, повлиять не могут.

[Первичные половые признаки — прямое производное именно андрогенных влияний, второго после Y-хромосомы кодирующего фактора, недостаток которых (в том числе в результате дефицита прогестерона) для плода как минимум бесполезен.]

А вот на становление **генитального** пола (определяемого по строению гениталий), который «прорисовывается» к 7 мес внутриутробной жизни, половые железы действительно влияют. Начиная с 8-й недели семенники секретируют антимюллеров гормон и **тестостерон**, инициирующие развитие наружных и внутренних половых органов по мужскому типу: под их воздействием регрессирует мюллеров проток*, вольфовы протоки дифференцируются в придатки яичек, семенной пузырёк, семявыбрасывающий и семявыносящие протоки; при непосредственном участии тестостерона происходит рост полового бугорка, смещается вперёд и срастается мочеполая бороздка, образуются мошонка и губчатая часть мочеиспускательного канала⁷.

Таким образом, плод мужского пола в начале беременности обеспечивает себя необходимым тестостероном. Пик его производства приходится на период между 11–12-й и 14-й неделями, сегодня известный как «**окно программирования маскулинизации**», т.е. период, критический для последующего развития плода в соответствии с генетически заложенным сценарием⁸.

Субстратом для синтеза тестостерона может быть как холестерин, так и прогестерон. В каскаде превращений принимает участие множество ферментов, дефицит каждого из которых может привести к необратимым изменениям (например, дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы обуславливает синдром врождённой гиперплазии коры надпочечников с недоразвитием наружных половых органов у мальчиков). Таким образом, первичные половые признаки — **прямое производное именно андрогенных влияний**, второго после Y-хромосомы кодирующего фактора, недостаток которых (в том числе в результате дефицита прогестерона, субстрата для андрогенов) для плода как минимум бесполезен.

В отличие от мужского типа, гендерная дифференцировка репродуктивных органов по женскому типу проходит без участия андрогенов: в отсутствие тестостерона мюллеровы протоки преобразуются в фаллопиевы трубы, матку и верх-

* Мужские внутренние половые органы развиваются из первичных вольфовых протоков, женские — из мюллеровых.



© veleknez / Shutterstock.com

[Для плода любого пола чрезвычайно важна нейропротективная способность аллопрегнанолона, метаболита прогестерона, образующегося под влиянием фермента 5α -редуктазы, антенатальная активность которой в 7 раз выше, чем постнатальная.]

нюю часть влагалища, наружные гениталии подвергаются лишь незначительным изменениям: половой бугорок превращается в клитор, губно-мошоночные складки — в большие половые губы, а открытая мочеполая бороздка образует преддверие влагалища. Именно поэтому при отсутствии (агенезии) или глубоком нарушении развития (дисгенезии) гонад внутренние и наружные половые органы формируются только по женскому типу, независимо от генетической программы. Если же внутриутробно развивается девочка, избыточное

воздействие андрогенов может привести к нарушениям детерминирования генитального пола.

Слабое место гендерной детерминации

Сегодня нет никаких сомнений, что половые гормоны оказывают большое влияние и на функции головного моз-

га — не только взрослого человека, но и ребёнка, в том числе во время его внутриутробного развития. Для плода любого пола чрезвычайно важна **нейропротективная** способность аллопрегнанолона, метаболита прогестерона, образующегося под влиянием фермента **5α -редуктазы**, антенатальная активность которой в 7 раз выше, чем постнатальная⁹. Это важное свойство реализуется за счёт разнообразных механизмов, лишь о некоторых из которых нам известно в настоящее время:

- уменьшение церебрального отёка (вазогенного или цитотоксического);
- снижение свободнорадикального и липидного окисления;
- изменение выраженности апоптоза.

Здесь очень важно заметить, что для синтеза наиболее активного метаболита тестостерона (дигидротестостерона) нужен тот же самый фермент, за который, по сути, аллопрегнанолон и дигидротестостерон прямо конкурируют между собой.

Продолжая рассуждения о гендерных различиях, нужно сказать, что направленность сексуального влечения и поведения (его феминности или маскулинности) в целом формируется также **внутриутробно**. И в то время как о роли некоторых агентов есть довольно убедительные данные (например, исследование 2010 года о несоответствии игрового поведения мальчиков возрастной норме из-за антенатального воздействия фталатов, уровень которых определяли в моче матери во время беременности¹⁰), значение гормонов в этом процессе не так однозначно хотя бы потому, что **половая дифференцировка мозга** — ось, вокруг которой и вращается поле дискуссии в настоящее время, — завершается **позже** гонад^{8,11}. С другой стороны, маскулинное поведение девочек, находившихся под избыточным андрогенным влиянием во внутриутробном периоде, позволяет говорить о том, что половые стероиды всё-таки вовлечены в процесс последующей половой самоидентификации¹².

Таким образом, зная механизмы внутриутробного стероидогенеза, можно было бы предположить, что в случае избытка прогестерона 5α -редуктаза будет «израсходована» на синтез аллопрегнанолона, и плод, если он мужского пола, не сможет синтезировать доста-

точное количество андрогенов. Однако тут чрезвычайно важно отметить, что современные доказательные исследования на этот счёт **отсутствуют**, возможно потому, что нерационально планировать исследования, в которых бы прицельно изучали последующее развитие детей, матери которых получали препараты прогестерона во время беременности **необоснованно**.

Итак, весь пласт существующих теоретических выкладок разбивается о простое обстоятельство: в настоящее время чётких доказательств отрицательного влияния прогестерона на половую дифференцировку плода редакции **найти не удалось**, как не удалось это ни одной серьёзной организации, регламентирующей обращение лекарственных средств. Даже FDA хранит по этому поводу молчание, хотя это строгое управление всегда руководствуется максимой «запретить как можно больше». Кстати, эта максима в своё время спасла американских женщин и детей от вовлечения в талидомидовую трагедию, не позволив пропустить талидомид на американский рынок.

Возможно, в ближайшие годы и появятся новые данные, однако сегодня история применения гестагенов при беременности насчитывает уже более 50 лет. А это немалый срок для того, чтобы обнаружить даже редкие побочные эффекты. В связи с этим вероятный риск для ребёнка от гормонального лечения препаратами прогестерона во время беременности пока можно лишь предполагать, а целесообразность самой гормонотерапии расценивать только с учётом **пользы**, которую она приносит и которая к настоящему времени действительно **подтверждена** в качественных клинических исследованиях.

Прогестерон: коэффициент полезного действия

В рассуждениях о вероятных (призрачных!) рисках прогестеронотерапии при беременности нельзя не обратиться к тем реальным преимуществам, в отношении которых доказательных данных грандиозно много. В отличие от 1960-х годов, когда клиницистов настоятельно предостерегали от назначений препаратов прогестерона во время беременности, поскольку их эффективность тогда ещё не была подтверждена в качественных клинических исследованиях, к настоящему времени эти средства не только получили доказательную базу, но и накопили масштабный опыт использования.

Например, при поддержке беременности дидрогестероном за период с 1998 по 2005 год, по приблизительным подсчётам, во всём мире родилось более 10 млн детей; при этом ни одного доказательного сообщения о неблагоприятном влиянии на плод получено **не было**, сообщил проф. Бруно Люненфельд (Bruno Lunenfeld) в 2013 году*.

Твёрдо доказано, что препараты прогестерона при гестации способствуют рождению живых детей: результаты мета-анализа, объединившего пять рандомизированных исследований и более 770 беременных с бессимптомным укорочением

Теории гомосексуализма

Понимание природы гомосексуального поведения всегда порождало много споров, научных и псевдонаучных теорий, тем более что лишь недавно, в 1999 году, гомосексуализм был исключён из числа болезней как таковых, а до этого времени, в том числе в Советском Союзе, этот «диагноз» предполагал лечение в психиатрических учреждениях.

Согласно **психологической теории** (по Зигмунду Фрейду), все люди при рождении бисексуальны, но в обычных условиях психосексуальное развитие у них идёт по гетеросексуальному пути. В некоторых случаях оно может замереть, остановиться на «незрелой» стадии, что якобы обуславливает гомосексуальные предпочтения. Некоторые последователи З. Фрейда, как, например, психоаналитик Ирвинг Бибер, были убеждены, что причину гомосексуальности нужно искать в семейных отношениях, когда мать чересчур властна, а отец — слабovolен.

Популярностью пользовалась **бихевиористическая** теория, в соответствии с которой сексуальная ориентация формируется под «давлением» социума (модных поветрий или принятых норм поведения в определённых социально-культурных группах населения) или же самых близких людей (при совращении детей или подростков взрослыми того же пола).

Ни одна из этих теорий не объясняла природы гомосексуальности в целом, разъясняя в большинстве своём лишь отдельные случаи, и потому скоро на смену этим гипотезам пришли **биологические**. Так, самой первой в этом ряду стала **генетическая** теория, которую в настоящее время опровергают отсутствием достоверных сведений о «гене гомосексуальности».

Более жизнеспособной оказалась **эпигенетическая** теория, объясняющая нарушение сексуального поведения изменением экспрессии генов и фенотипа клетки, вызванным механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Сторонники этой теории полагают, что гомосексуальность формируется вследствие того, что организм матери, когда ещё сам был плодом, настолько сильно «защищался» от ненужного ему тестостерона, что сумел «передать» эту защиту сыновьям.

Как бы то ни было, ни одна из этих гипотез до настоящего времени не получила точного научного подтверждения, поэтому наиболее вероятно, что гомосексуальность имеет **мультифакторную основу**. Единственное, что не подлежит сомнению, — это то, что сам индивид не способен регулировать свою сформировавшуюся сексуальную ориентацию, и, осознав её *de facto*, он попадает в условия мощного социального прессинга. Медицинских методов «излечения» от гомосексуальности не существует, и единственное, что может предложить им современная медицина, — психотерапевтические воздействия, преследующие лишь одну цель: примирения с собственной природой.

* Выступление на IV Конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности», проходившем в Москве в РУДН 16–18 мая 2013 года, на котором с докладом «Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности» выступил проф. Бруно Люненфельд — одна из ключевых фигур в мировой репродуктологии.

[Вероятный риск для ребёнка от гормонального лечения препаратами прогестерона во время беременности пока можно лишь предполагать, а целесообразность самой гормонотерапии расценивать только с учётом пользы, которую она приносит и которая к настоящему времени действительно подтверждена в качественных клинических исследованиях.]

шейки матки (менее 25 мм по данным УЗИ), показали, что интравагинальное применение микронизированного прогестерона эффективно предупреждает прерывание беременности поздних сроков — на 42% на сроке до 33 нед, на 31% — до 35 нед гестации¹³. Той же цели — предотвращению угрозы преждевременных родов — способствует и дидрогестерон: он способен на 2 нед увеличивать время внутриутробного пребывания плода¹⁴ в этой сложной клинической ситуации.

Не менее важны для современной России возможности дидрогестерона и микронизированного прогестерона^{15,16} предупреждать выкидыши при привычном невынашивании беременности, равно как и улучшать прогноз при спорадической угрозе прерывания¹⁷. Совершенно незаменимы прогестины и в программах ВРТ¹⁸.

Прогестерон в целом в отношении беременности оказывает множество положительных влияний¹⁹.

- **Гестагенное действие.** Гормон подготавливает эндометрий к имплантации оплодотворённой яйцеклетки: обеспечивает его полноценную секреторную трансформацию и децидуальные превращения, способствует росту, развитию и васкуляризации миометрия, изменению стенок сосудов для нормального формирования плаценты.
- **Токолитический эффект.** Миорелаксирующее действие прогестерона обусловлено снижением количества рецепторов окситоцина, а также подавлением синтеза простагландина $F_{2\alpha}$ и ИЛ-8.
- **Антиминералокортикоидное влияние.** Гормон препятствует задержке избытка жидкости, которую в организме беременной провоцируют эстрогены и минералокортикоиды: он усиливает диурез и экскрецию натрия с мочой.
- **Иммуномодулирующий эффект.** Важная роль в нормальном течении беременности принадлежит иммунной системе, в том числе иммуносупрессивной активности прогестерона: доказано, что падение уровня гормона ведёт к повышению цитолитической активности НК-клеток в крови, в результате чего плодное яйцо отторгается.
- **Анксиолитическое и седативное действие.** Метаболит прогестерона — аллопрегнанолон — воздействует на ГАМК-рецепторы мозга и обеспечивает нейропротекцию головного мозга как женщины, так и плода, а также положительно влияет на психоэмоциональное состояние беременной.

Существуют и другие «точки приложения» прогестерона во время беременности — его не зря называют «главным гормоном гестации». Например, поступающий от матери гормон становится основным строительным материалом для антенатального синтеза эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов и альдостерона⁹. Другое важное свойство прогестерона, о котором уже упоминалось ранее, — влияние на головной

мозг плода. Результаты исследований, завершённых в текущем (2014) году в США и Германии, говорят о том, что дефицит материнского прогестерона во время беременности **чреват последующим аутизмом для ребёнка** независимо от его пола и бронхиальной астмой для девочки^{20,21}.



Российским акушерам-гинекологами в начале 2000-х годов пришлось столкнуться с двумя серьёзными «вызовами времени». И первым вызовом, ломающим стереотипы, стала, как ни странно, **доказательная медицина**, в корне меняющая многие устоявшиеся десятилетиями алгоритмы диагностики и лечения.

Выйти из-под авторитарного влияния отечественных «научных школ», закреплённого, кстати, в нормативно-приказной базе, оказалось очень непросто, однако информационные потоки и, главное, доказательная аргументированность многих новых установок в конце концов почти приучили российского специалиста проверять на прочность любую информацию. Именно за этим глобальным вопросом из детства «А чем докажешь?» сегодня кроется один из признаков настоящего профессионала. И в этой связи дискуссия о безвредности/вредности прогестинов при беременности должна быть переведена из плоскости обмена частными мнениями в область **достоверной информации**.

При этом нельзя забывать и о втором вызове нашего времени, вполне практического свойства. Общее состояние здоровья женщин репродуктивного возраста в России позволяет сегодня утверждать (и эта цитата вынесена на обложку предыдущего выпуска SP): женщина XXI века практически лишена возможности пройти путь к беременности и родам без сложностей. И здесь препараты прогестерона — **крайне нужный инструмент для работы**, без которого современная репродуктология немыслима.

Именно поэтому, взвешивая сомнительные риски и реальную пользу, нужно опираться на твёрдые аргументы и как минимум следовать известным рекомендациям FDA: «назначение возможно, когда польза превышает вероятные риски». В случае прогестероновой поддержки беременности это «превышение» более чем несомненно, особенно если в анамнезе пациентки уже было досрочное завершение гестации и/или в настоящее время диагностированы гипопрогестеронемия (многократными исследованиями) либо значительное укорочение шейки матки (её длина составляет менее 25 мм)²². **SP**



© ddesign021 / Shutterstock.com



естественное влияние окружающей среды

Проф. В.Е. Радзинский о фитотерапии в акушерстве и гинекологии



Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Бесеговала: Татьяна Добрецова,
StatusPraesens (Москва)

На протяжении многих лет доктора для лечения своих пациентов используют средства, основанные на достижениях научно-технического прогресса, всё больше отдаляясь от истоков медицины... Один из её основоположников — Авиценна — считал, что в арсенале врача существуют «три основных орудия: слово, трава и нож». Фитотерапия, столь высоко ценимая в ту эпоху, сегодня вновь обретает значимость. Ранее целебные свойства растений применяли исключительно на основании эмпирического опыта, однако в современных условиях у этих средств уже существует доказательная база, отвечающая требованиям, предъявляемым к серьёзным фармпрепаратам.

SP Добрый день, уважаемый Виктор Евсеевич! Ещё в 2008 году вышла ваша книга «Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии»; в то время в специализированной прессе ещё не звучал термин «фитониринг», однако сегодня можно слышать его всё чаще. Пожалуйста, расскажите, что этот новый тренд означает для практикующего врача?

В.Р.: Это совершенно новая идеология — и совершенно потрясающая. Но прежде всего вспомним, что этот термин озна-

чает. Это **многоступенчатая технология**: посев, выращивание, сбор, заготовка (высушивание, вымораживание), изготовление экстрактов и дозирование лекарственных средств, после чего следуют фасовка и упаковка. И на каждом этапе — обязательный строгий постоянный контроль. Благодаря отлаженной системе достигается максимальная стандартизация конечного продукта — лекарственного средства, — гарантируется его чистота, отсутствие каких бы то ни было токсинов. Развитие фарма-

кологии на современном этапе таково, что наше ближайшее будущее — это **показательная фитомедицина** и новые технологии.

Вот интересная аналогия. В Лондоне есть особенный магазин, куда совершают паломничество поклонники Джеймса Бонда, агента 007, и где по-прежнему создают вещи, которые мог бы носить секретный агент. Удивительно то, что концепция фирмы очень похожа на принципы фитониринга. Там показывают, как фирма сама сеет лён, выращивает, собирает, волочит, отбеливает, делает ткань и шьёт сорочку. То есть в общественном сознании уже назрела потребность говорить **о естественном влиянии** окружающей среды на организм человека, причём нужно, чтобы она была гарантированно чистой, полезной, эффективной, как минимум — безвредной. Вероятно, это веление времени.

Если уж лён выращивают и волочат так, чтобы это было натурально, то фитониринг — бесспорный прогресс на этапе развития и народной, и классической фитотерапии. Не забуду, как на конгрессе «Контраверсии» в Германии участникам раздавали пакеты семян красного клевера, чтобы все сеяли его у себя на участках и потом готовили домашнее лекарственное средство для лечения климактерического синдрома. Мне не известно, помогло это кому-нибудь или нет, но сам принцип, что и в народной, и в научной, и тем более в фитомедицине необходим фитониринг, сомнений не вызывает.

SP На каком этапе развития находится сейчас фитотерапия и как она может расширить терапевтические возможности современного врача?

В.Р.: Сейчас мы наблюдаем некий переломный момент. Дело в том, что все книги, написанные ранее, были созданы в эпоху **экспертной медицины**. Тогда рецепты приходили из народа, а свойства различных растений носили описательный характер. На этом основании люди готовили лекарственные формы из растительных сборов либо на дому, либо в аптеках. И по сегодняшний день до 50% аптечной продукции составляют производные лекарственных растений. Но всё это выпускают **без** учёта современной доказательной технологии.

По-моему, основная проблема фитотерапии XXI века — это обеспечение **доказанности** тех воздействий, которые мы правильно или ошибочно приписываем отдельным растениям. Вот яркий пример — **клюква**. Все давно знают, что это прекрасный уросептик. Мы его всегда назначали и получали хороший эффект, например, при хроническом пиелонефрите у беременных. Безвредный, натуральный, закисляющий мочу... Большинство врачей **безоглядно верили**, что именно такой эффект обеспечивает **бактериостатическое** действие экстрактов из клюквы. Но вот проведённые исследования, опубликованные в прошлом году в европейском журнале, показали, что клюква — вовсе не уросептик! И только дальнейшее, опять-таки доказательное изучение раскрыло механизм действия растения совершенно с неожи-

[Проведённые и опубликованные в 2013 году исследования показали, что клюква — вовсе не уросептик! Она снижает адгезивность бактерий, и они попросту не могут «прилипнуть» к слизистой оболочке.]

данной стороны. Оказывается, клюква снижает адгезивность патогенных бактерий, и они попросту не могут «прилипнуть» к слизистой оболочке. Чёткое понимание фармакокинетики любого препарата, в том числе из растительного сырья, существенно расширяет нашу научную базу.

Точно так же единственным на сегодня доказанным в мире средством для борьбы с ранним токсикозом (рвота беременных, пtiализм) остаётся **имбирь**. Только не тот консервированный, который лежит на прилавках в магазине или подают в восточных ресторанах. Речь идёт об имбире, используемом для приготовления разного рода экстрактов — и спиртовых, и водных; он действительно снижает количество рвотных позывов и слюнотечение у беременных. Поэтому, повторюсь, основную проблему я вижу прежде всего в **создании доказательной базы** для многих, в том числе хорошо зарекомендовавших себя лекарственных растений. Не за горами время, когда мы получим широкую доказательную базу и точно

будем знать, какое лекарственное растение как действует.

SP Как вы думаете, нужно ли ограничивать оборот средств из растительного сырья — по примеру Европы?

В.Р.: Конечно, человек никогда не откажется от того, к чему привык, в том числе и от «любимых» препаратов. Даже если не будет подтверждена действенность такого лечения. Возьмём, к примеру, всем известные капли «Корвалол» или «Валокордин». Наши бывшие соотечественники, пожилые люди, переехавшие в США, Германию, Израиль — где ну нет этих капель! — заказывают родственникам и знакомым из России присылать им «Валокордин». А ведь на самом деле он не оказывает значительного лечебного эффекта.

Да, препарат содержит небольшое количество фенобарбитала, улучшающего сон, — вот и всё! Тем не менее это лекарственное средство запрашивают чаще большинства других.

Вот примеры, более близкие к нашей профессии. Речь идёт о фитоэстрогенах. Под руководством проф. Н.М. Подзолковой была выполнена прекрасная работа, показавшая, что эти препараты переживают настоящий бум. В получении эстрогенов из лекарственных растений автор видит надежды на будущее. Однако сегодня терапевтические формы из красного клевера, цимицифуги и сои назначают женщинам с патологическим климактерием, а лечебный эффект наблюдают только у 14%. То есть 86% пациенток ни один препарат из этой группы не помогает. Однако **гевья** из 10 женщин продолжают их принимать, полагая, что «без них было бы хуже»! И если эта мысль повышает качество их жизни, а может, даже и здоровье — лучше пусть принимают! Поэтому ограничивать нужно только то, что доказанно вредит. То, что, имея

побочные эффекты, распространяется безрецептурно, — именно с этим надо бороться. А препараты, проверенные и входящие в реестр лекарственных средств или биологически активных добавок, — с ними бороться не надо.

SP Какие фитосредства, с вашей точки зрения, в акушерстве и гинекологии оказались наиболее состоятельными?

В.Р.: Прежде всего, конечно же, речь идёт о классических гинекологических средствах. Например, крапива двудомная. Обычная, заготавливаемая хоть самостоятельно, хоть централизованно, она входит во все и народно-медицинские, и научно-медицинские сборы для уменьшения кровотечения и воспалительных реакций как слабое десенсибилизирующее и благодаря содержанию витамина К повышающее свёртываемость крови средство. То есть применение крапивы вполне логично при различных геморрагических состояниях. Чрезвычайно интересным представляется столь же традиционное применение мать-и-мачехи в качестве отхаркивающего средства. Вот вам и адьювантная терапия, до сих пор широко используемая, особенно в сельской местности.

Заслуживают особого интереса лекарственные растения, не произрастающие в республиках бывшего Советского Союза, а потому мало изученные отечественными фармакологами. Речь идёт о таких иммуноактивных препаратах, как «кошачий коготь», гинкго билоба. Все эти средства, имеющие, кстати, доказательную базу, в настоящее время широко применяют в мировой фитотерапии.

Ну и, наконец, нельзя не сказать о растении, которое известно как лекарство от 100 болезней, — это **корень солодки**. Парадокс последнего времени: корень солодки, в изобилии произраставший на территории бывшей советской Средней Азии (по берегам Амударьи и Сырдарьи), несколько лет назад (простите за каламбур!) на корню был закуплен японскими фармакологами. Целыми железнодорожными платформами тонны растительного сырья вывозили в Японию.

[Разрабатываемое средство от СПИДа (не просто какой-то иммуностимулятор, а именно лекарство от СПИДа), вероятно, будет содержать корень солодки.]

Не исключаю, что разрабатываемое средство от СПИДа (не просто какой-то так называемый иммуностимулятор, а именно **лекарство от СПИДа**) должно содержать и корень солодки. Народы, широко использующие растение в своей традиционной медицине, прекрасно знают его жаропонижающее, противовоспалительное, противомикробное, в том числе противомикробное — **доказанное**, между прочим, — действие. Как ни странно, солодка — фитоэстроген, и в то же время в основе химической формулы получаемого лекарственного сырья лежит циклопентанпергидрофенантрен с боковым кольцом — структура, на которой и строятся все стероидные гормоны. Поэтому глюкокортикоидоподобное действие солодкового

корня, несмотря на множество теорий, прямо или опосредованно даёт такой великолепный эффект.

SP Как лично вы стали применять препараты на основе корня солодки?

В.Р.: Наиболее полно я с ними познакомился в 80—90-е годы прошлого столетия, ещё когда работал в Туркменистане. Именно по его территории и протекает Амударья, где я видел процесс заготовки с самого начала. Надо сказать, это достаточно интересно: граблями собирали этот корень после того, как уходила вода после весеннего разлива. Воочию видел, как люди сами готовили из него различного рода порошки, а в струганом виде делали экстракты — водные, спиртовые... Иными словами, это действительно средство, которое широко распространено в восточной медицине. Очень хотелось бы, чтобы оно не потерялось, поскольку его запасы после «японской агрессии» оказались истощёнными, так как при сборе — чего уж греха таить — повреждается корневая система в местах произрастания. Дай Бог, чтобы восстановился ареал корня солодки и мы могли её заготавливать и использовать в медицине в разумных, научно обоснованных количествах.

Тем более что когда мы предложили в своё время попробовать глицирризиновую кислоту («Эпиген Интим») при болезнях шейки матки, то ожидаемо получили отличные результаты. Теперь по всей стране валом идут большие и малые научные исследования.

SP Современные средства на основе солодки ориентированы на топическое применение. Что вы думаете об употреблении лакричного корня в пищу в составе конфет, легенцов и т.п.?

В.Р.: Я не уверен, что это вкусно. Дело в том, что я не люблю вкус солодки и для меня лично употребление солодки представляет большие сложности — при простудах, например. Хотя скрепя сердце это делаю. Польза доказана!

А вот всасывается ли солодка из влагалища и оказывает ли системное действие — да, об этом стоит поговорить. Сейчас обычно утверждают, что если препарат интравагинальный, то не оказывает системного действия, а если в таблетках или внутримышечно — то оказывает. Но на деле всё не так. Всасываемость во влагалище в разы превышает всасывающие способности толстого кишечника. Именно поэтому, когда мы вводим свечи в прямую кишку или используем влагалищные свечи, тампоны — неважно, какая лекарственная форма, — мы понимаем, что это всасывание происходит и системное действие всё же будет. Мысль о том, что можно обойти поральную систему, просто нелепа, это должен понимать любой человек, имеющий даже среднее медицинское образование. Это всё к вопросу о фармакокинетике. Однако что касается препаратов солодки, то опасаться нечего: **проверено временем** — при любых путях введения действует хорошо, и, возможно, отчасти именно потому, что всасывается.

SP Согласно инструкции по применению, «Эпиген Интим», содержащий в своём составе глицирризиновую кислоту, извлекаемую из солодки, хорош для оптимизации репаративных процессов во влагалище и на шейке матки. Произойдёт ли в обо-

зримом будущем расширение показаний, способное заинтересовать практикующего акушера-гинеколога (маммология, косметология, гастроэнтерология и др.)?

В.Р.: Препарат с глицирризиновой кислотой, бесспорно, следует применять. Прежде всего потому, что он обеспечивает тот самый стероидный эффект, в том числе для заживления ран. Это уже **доказанный факт**, и, опираясь на него, на нашей кафедре получают хорошие результаты лечения.

Не так давно в аптеках появился препарат из этой же группы. Это гель в одноразовых тубах с глицирризиновой и гиалуроновой кислотами. Его можно назначать при состояниях, сопровождающихся сухостью интимных зон, когда пациентка испытывает дискомфорт у неё микротравмы и микротрещины, в том числе вследствие нарушения микроэкологии половых путей. Противовоспалительные и регенераторные возможности фитотерапии в таких ситуациях, безусловно, востребованы.

Будет ли расширение показаний? Наверняка будет! В первую очередь за счёт эстетической хирургии, поскольку там используют «ювелирные» швы, дающие наименьшую толщину рубца.

И вот тут важно повысить репаративные способности тканей, в том числе назначая препараты глицирризиновой кислоты. Что касается косметологии, то доказательную базу репаративных эффектов ещё надо получить, в отличие от уже имеющихся обширных сведений относительно противовирусного действия.

Но то, что мы уже знаем, — просто великолепно! Речь идёт об **интерфероногенезе**, достоверно возрастающем под воздействием корня солодки. Такой терапевтический эффект давно знаком народам Центральной Азии, страдающим от трахомы, потому что вирус трахомы, к сожалению, не исчезает — вновь и вновь он рецидивирует. И одно из средств лечения — корень солодки. И в народной, и в официальной медицине.

SP Какие растительные средства, кроме солодки, вы могли бы назвать наиболее перспективными в акушерстве и гинекологии?

В.Р.: Перспектива определяется прежде всего доказанностью тех или иных средств. Что бы хотелось исследовать в первую очередь? Конечно же, наиболее распространённые лекарственные растения и, в частности, те, которые можно

было бы безболезненно применять при экстрагенитальных заболеваниях.

Количество подростков, девушек, молодых женщин, страдающих различными соматическими заболеваниями, велико. На первых местах стоят такие диагнозы, как анемия, воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, гипертензивные состояния. Вот эти три направления представляются мне чрезвычайно важными, потому что требуют длительного, максимально безвредного лечения. Например, несмотря на большое количество лекарственных растений, опасных при неумелом использовании, хотелось бы получить доказательную базу для мочегонных чаёв. **Эмпирически** мы знаем, что это и традиционные средства (василёк, лопух, хвощ полевой), и уже вошедшие в доказательную медицину (клюква), и полученные вследствие фитониринга. В целом они дают очень хороший эффект.

Различные сборы из мочегонных растений предотвращают обострение хронического пиелонефрита. Мы знаем о чрезвычайной распространённости циститов, как правило дефлорационных и позже хронизирующихся, и борьба с бессимптомной бактериурией, с хроническим циститом, особенно при его реци-

[Будет ли расширение показаний для глицирризиновой кислоты? Наверняка будет! В первую очередь за счёт эстетической хирургии, поскольку тут важно повысить репаративные способности тканей.]



дивирующем течении, — это постоянное применение уросептиков и уротоников. Следует помнить, что во время беременности под воздействием прогестерона понижается тонус любой гладкой мускулатуры, в том числе мочеточников, и они не обладают уже теми функциями, которые необходимы для нормального пассажа мочи, особенно при воспалительном процессе. Возникает своеобразный термостат: влажно, высокая температура (37 °C) — и любые микроорганизмы могут начать размножаться. Поэтому при бессимптомной бактериурии в прегравидарный период и во время беременности более чем оправдано назначение фитосредств, уже доказавших свою безопасность и результативность, и в числе первых — «Канефрон», яркий пример не просто технологии, а идеологии фитониринга.

SP Есть ли разница между растением, выросшим в естественных условиях и химически воспроизведённым действующим веществом?

В.Р.: К сожалению, в абсолютном природном виде вырастить все лекарственные растения по фитониринговым технологиям невозможно. Как, например, женьшень и, конечно же, корень солодки. Потому что сложности агротехники, культивирования в искусственных условиях, а не в природных всегда будут ограничивать возможности этой **прекрасной идеологии** — фитониринга. Относительно попыток химического синтеза хочу обратиться к зарубежным публикациям 70-х годов. Я помню, как приезжали в Советский Союз те же американцы и очень смеялись над фитотерапией, говоря, что это «бабкины средства» и что современные химические технологии позволяют проанализировать и синтезировать любой состав лекарственного растения. А уже спустя 10–12 лет оказалось, что это совсем не так!

Вот пример — витамин С, аскорбиновая кислота. Ну, всё понятно, казалось бы: добавляй тем, кому надо, — и не будет цинги! А цинга при назначении аскорбиновой кислоты всё равно

есть. Оказалось, что усвоение витамина С происходит намного эффективнее в присутствии кофактора — галловой кислоты. Или, например, такое популярнейшее в мире средство, как прополис — пчелиный клей. Это просто чудо природы! Если воробей гибнет в улье, пчёлы его «заклеивают». И через 7 лет птица сохраняется почти в неизменном виде — не мумифицированной, почти в натуральную величину. Вот каков прополис! И когда стали исследовать его свойства в те же 70-е — конец 60-х, выделили фракцию и решили, что вот она и обладает всеми лечебными свойствами. Оказалось, ничего подобного, не обладает! Настоящий прополис должен быть смешан с воском, пылью, он иначе не получается. И изготовленная настойка концентрацией 5–6% действует очень полипотентно. Поэтому веры в то, что можно синтезировать всё, конечно же, нет. Однако поиск альтернативных путей выращивания лекарственных растений в фитониринге останется на долгие десятилетия, а может и столетия, прерогативой современной фармакологии.

SP Виктор Евсеевич, будет ли переиздание учебного пособия по применению лекарственных растений в акушерстве и гинекологии?

В.Р.: Непременно! Как только будет накоплено достаточное количество информации. Мы уже несколько лет не переиздавали пособие. Оно не совсем учебное, оно справочное. Как только мы получим доказательные сведения хотя бы по основным лекарственным растениям, употребляемым в акушерстве и гинекологии, — мы немедленно выпустим переиздание. И это уже будет совершенно другая книга, основанная в том числе и на данных доказательной медицины.

SP Уважаемый Виктор Евсеевич! Спасибо вам огромное за исчерпывающие ответы, мы так же, как и вы, глубоко уверены в том, что современный акушер-гинеколог должен владеть самой достоверной и новой информацией. Желаем вам крепкого здоровья, научных и творческих успехов! **SP**



[Поиск альтернативных путей выращивания лекарственных растений в фитониринге останется на долгие десятилетия, а может и столетия, прерогативой современной фармакологии.]

Темы следующего номера:

«Оружие массового поражения» в борьбе с расстройствами настроения, обусловленными гиперандрогенизмом • Интервью с ведущим экспертом в области цервикологии о болезнях шейки матки, иммунитете и вирусной агрессии • Утомительный эндометриоз: мы в ответе за качество жизни пациентки • Органосберегающая альтернатива в лечении миомы матки • Мониторинг случаев near-miss как предиктор снижения материнской смертности. Опыт Тюменской области • ПМС, аппетит, комплексы и как с ними бороться

С 2014 года в журнале StatusPraesens мы регулярно публикуем клинические случаи, разборы случаев материнской смертности, а также клинические протоколы.

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
	Платательщик (Ф.И.О.):
	Адрес платательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Платательщик (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
	Платательщик (Ф.И.О.):
	Адрес платательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Платательщик (подпись): Дата: « » 2014 г.



тихая бестия

Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество?



Авторы: Ольга Владимировна Качалина, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Нижегородской государственной медицинской академии (Нижний Новгород); Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

К настоящему моменту наукой описано примерно 5000 видов вирусов. Это капля в море — звучат мнения, что численность проживающих на Земле вирусов может достигать миллионов¹. По мнению учёных, эта форма жизни — самая распространённая на нашей планете, поскольку её можно обнаружить в совершенно любой экосистеме².

Однако что касается акушерства и гинекологии, то работы у врачей хватает и с теми единичными, которые доказанно вызывают заболевания. Взять, например, вирус папилломы человека (ВПЧ). Специфического противовирусного средства не разработано ни одного, иммуномодуляторы — в процессе изучения с переменными успехами, а единственный способ выгнать укрепившегося в эпителии агрессора — удалить вместе с эпителием, а потом уповать на иммунную систему.

Настоящая публикация представляет собой попытку переосмыслить патогенез вирусных инфекций с точки зрения биологической целесообразности и предлагает одно из действительно немногих **комплексных** решений проблемы реализованной ВПЧ-инфекции.

Вирусам уже более 120 лет посвящают глубокие научные исследования, однако и сегодня понимание основных аспектов существования и воспроизводства этой формы жизни не претерпело сколь-нибудь значительных изменений. Для этих мельчайших неклеточных агентов, впрочем, как и для

любого живого существа на Земле, характерно **элементарное стремление выжить и дать продолжение собственному виду**.

Вирусы как паразитическая форма жизни обитают в довольно жёстких условиях — сжатые временные рамки, необходимость любой ценой приспособ-

бываться к меняющимся условиям, мощный прессинг естественного отбора. ВПЧ, один из наиболее частых в акушерско-гинекологической практике, для выживания сумел выработать целый набор разнонаправленных механизмов, способствующих размножению и распространению в новые клетки. Он проявил себя чрезвычайно «творчески», сумев поставить себе на службу даже такой сложный процесс, как **канцерогенез** человеческого организма.

Понимание основы жизни вируса, его пристрастий и механизмов выживания может дать практикующему врачу пищу для ума и новые силы для внедрения в свою работу инновационных технологий.

Ключ к замку

Основополагающее из эволюционно выработанных свойств, дающих возможность вирусам существовать и обеспечивать выживание вида, — **вирулентность**, т.е. способность конкретного вируса заражать конкретный организм. Чтобы добраться до среды обитания, пригодной для существования и последующего размножения, вирусу нужно преодолеть один из самых прочных барьеров — клеточную мембрану.

Сложно организованные биологические мембраны надёжно отделяют внутреннее пространство клетки от внешней среды: они непрерывны, несут на себе электрический заряд (разность потенциалов) и активные молекулы-рецепторы, которые готовы в любой момент просигнализировать внутрь клетки. И тогда последняя мгновенно выбросит ядовитое облако химических реактивов (перекись, ферменты) для уничтожения агрессора. Умение преодолевать этот барьер, проникая через него, равно как и способность выбирать **нужную** клетку, — вот те качества, которыми вирусы обладают в совершенстве. В этом случае можно говорить о полной аналогии — вирус соответствует клетке, как ключ замку. **Тропность** к определённым клеткам также лежит в основе феноменальной вирусной приспособляемости.

При этом чрезвычайно важно, что с заселения клетки работа вируса по «обеспечению выживания вида» только начинается. Главная его задача — «вклеить» свой генетический материал внутрь ДНК или РНК клетки-хозяина с тем, чтобы в дальнейшем использовать весь клеточный ресурс на воспроизводство компонентов дочерних вирусов и их дальнейшую сборку. Обычно клетка после такой нещадной «рабской эксплуатации» обречена, — например, так гибнут Т-лимфоциты при атаке ВИЧ. Из разрушенной клетки высвобождаются дочерние вирусы, готовые проникать в ещё не повреждённые клетки, расположенные по соседству.

Именно здесь кроется «слабое место» вирусов — **иммунная система** способна распознавать чужеродные антигены и настраивать против них всю рать цитокинов, антител и иммуноцитов. В репликационной активности лежит ещё одна точка воздействия — современные **противовирусные средства** способны вмешиваться в процесс синтеза генетического материала вируса, подставляя вместо нормальных «кирпичиков» ДНК или РНК «фальшивые» нуклеозиды, с которыми код нуклеиновых кислот теряет биологический смысл (так работают препараты из группы аномальных нуклеозидов).

Успех неагрессивности

Однако наиболее «хитрые» вирусные агенты, проникая внутрь клетки, решают вести себя в ней тихо и «не высовываться». Мы называем это вирусной **персистенцией**, и такая стратегия показала себя наиболее успешной с позиции «сохранения вида». Вирус в случае персистенции существует скорее виртуально — в виде вирусного генетического материала, встроенного в ДНК клетки-хозяина. Именно так поступает, например, вирус простого герпеса 1-го типа: его генетический материал «спит» в ядрах нервных клеток (внутри нервных ганглиев). Репликации вирусных частиц при этом нет, что делает вирус невидимым для иммунной системы и недоступным для лекарственных средств из группы аномальных нуклеозидов. Точно так же персистирует ВПЧ, только его излюбленная локализация — многослойный плоский эпителий шейки матки. ВПЧ реплицируется так «тихо», что иммунная система с трудом может заметить поражённые клетки и вплотную ими заняться.

[ВПЧ проявил себя чрезвычайно «творчески», сумев поставить себе на службу даже такой сложный процесс, как **канцерогенез** человеческого организма.]

Успешность подобной стратегии наглядно подтверждает статистика: например, вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го типа инфицированы 99,4% россиян³; сходную эпидемиологическую картину эксперты наблюдают по всему миру⁴. Да и ВПЧ, который, по общему мнению, далеко не столь



© vita pakhal / shutterstock.com

агрессивен, успевает «накрыть» 80% популяции — в течение жизни с вирусом контактируют четыре из пяти жителей Земли⁵.

В случае персистенции ВПЧ ведёт себя по отношению к клетке-хозяину чрезвычайно рачительно, как хороший фермер относится к своим полям. Зачем доводить своё поле до крайнего истощения? Ведь потом придётся искать новые

Канцерогенез как сфера обслуживания?

В 70–80% образцов материала с шейки матки с CIN II и III степени обнаруживают ВПЧ, и при инвазивном раке — в 80%⁶; в 2008 году ценность этой информации для профилактики гинекологических опухолей была отмечена

[Подавление иммунитета — первый пункт в программе вирусного захвата клетки; иммунная гипofункция — обязательное условие для персистирования ВПЧ.]

плантации — а это очень беспокойное занятие! ВПЧ как «фермер» (и он оказался не единственным в этом отношении) пошёл ещё дальше — он научился дарить своим полям «бессмертие». Отсюда и берёт начало вирусный канцерогенез.

Нобелевской премией. Вновь накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что канцерогенным потенциалом в отношении цервикального эпителия обладает также и ВПГ 2-го типа. Согласно результатам крупного исследования 2012 года⁷, охватившего 567 паци-

ентов, при коинфекции ВПЧ и ВПГ-2 CIN диагностируют в 34 раза чаще, чем у здоровых женщин, а плоскоклеточный рак — в 61 раз чаще.

Отключение апоптоза (а именно он препятствует бесконтрольному росту и делению клеток, лежащих в основе ракового перерождения) дарит «бессмертие» инфицированным клеткам, обеспечивающим потребности вируса. При этом вирус получает в полное распоряжение все синтезирующие мощности клетки почти бессрочно. Возможность гибели макроорганизма (женщины) в будущем от причин, так или иначе связанных с развитием опухоли, не особенно «заботит» вирус, поскольку до этого момента уже будут инфицированы другие «организмы-хозяева». Переключение клеток в режим максимально эффективного и бессрочного обслуживания вируса обеспечивает достаточное количество дочерних вирусных частиц и в целом высокую контагиозность инфекции. Возвращаясь к примеру ВПГ 1-го типа, следует вспомнить, что инфицирование происходит лишь в период обострения, когда вирус активно реплицируется в эпителии.

Между прочим, именно ВПГ-1, также способный поражать кожу половых органов (хоть и реже, чем ВПГ-2, за высокую тропность называемый генитальным), до сих пор в связи с цервикальной неоплазией уличён не был⁸. Окончательно решить вопрос о самостоятельном канцерогенном потенциале ВПГ 1-го типа ещё только предстоит.

Разминировать апоптоз

Канцерогенным действием ВПЧ высокого онкогенного риска обязан прежде всего **онкобелку Е7**, вызывающему трансформацию эпителиальных клеток. В настоящее время белок Е7 используют в качестве онкомаркера и выявляют у 81% женщин с дисплазиями шейки матки, а также у 75% — с цервикальным раком; кроме того, в зависимости от уровня Е7 устанавливают стадию вирусной инфекции и прогнозируют вероятность спонтанной элиминации. Именно этот белок обеспечивает вирусу огромные эволюционные преимущества: инактивируя белки-супрессоры опухолевого роста, он блокирует естественную гибель клетки. Стимулируя клеточную пролиферацию, вирус способен десятилетиями существовать в составе клеточного генома.

После проникновения в клетку вирус проявляет онкогенность далеко не сразу. В **эписомальную стадию инфекции** ВПЧ на 3–4 мес «задерживается» в цитоплазме незрелых эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек. В этот период вирусные частицы воспроизводятся без повреждения клеточного генома. Если позволят ресурсы иммунной системы, именно в это время вирус может быть полностью элиминирован из организма.

Если же этого не происходит (перегруженной или функционирующей со сбоями иммунной системе не удаётся распознать инфекцию), вирус проникает в ядро клетки и встраивает свою ДНК в геном эпителиоцита. Слияние вирусного и клеточного геномов называют **интегративной стадией**; так инфекцию устанавливают над клеточным делением.

С этого момента вирусные частицы уже не способны к воспроизводству с использованием цитоплазматических ресурсов. Свой потенциал они воплощают, стимулируя рост новообразования; при этом деление клетки означает также удвоение генетического материала вируса. При встраивании вирусной ДНК в хромосому эпителиоцита активируется синтез онкобелка Е7, и стартует процесс **малинизации** поражённых клеток¹¹.

Обойти иммунитет

Специфика инфекционного процесса при проникновении ВПЧ такова, что под ударом оказывается сам иммунитет. Значимый аспект патогенетической картины папилломавирусной инфекции — **иммунная гипofункция**^{9,10}. Факт иммуносупрессии при инвазии ВПЧ долгое время был под сомнением, однако к настоящему моменту по этому вопросу накоплено немало убедительных данных, укладывающихся в единую патогенетическую картину. Для развития инфекции этап обезвреживания иммунной системы настолько обязателен, что вирус реализует его по нескольким направлениям и даже с перестраховкой.

Во-первых, ВПЧ долго «не показывается» иммунной системе: сколь-либо заметное антителообразование можно зафиксировать лишь спустя 3–12 мес от начала инфекционного процесса¹². Даже через 1,5 года лишь у 50% инфицированных можно определить антитела — и то в низких титрах¹³. Это связано с тем, что экспрессия вирусных генов в поражённых клетках на протяжении эпизодической стадии очень ограничена, в связи с чем обычная деятельность клетки и её структурная целостность практически не страдают. Именно поэтому клетки не выставляют на своей поверхности никаких сигнальных молекул, активирующих иммунные клетки. К тому же вирус не проникает в кровь — его жизненный цикл не предусматривает стадию виремии.

Во-вторых, вирус инфицирует только базальный слой эпителия и остаётся в его пределах всю эпизодическую стадию, пока в поражённых клетках не начнутся трансформационные процессы. Следовательно, антигенпредставляющим клеткам и зависимым от них Т-лимфоцитам информацию об опасности получить неоткуда.

В-третьих, напрямую угнетает иммунный ответ онкобелок Е7 (правда, таким образом «работает» он лишь в паре с онкобелком Е6). О парной роли вирусных онкобелков Е6/Е7 свидетельствует тот факт, что именно они — единственные белки ВПЧ, экспрессия которых устойчиво сохраняется в цервикальном эпителии, дошедшем в своём патологическом перерождении до стадии рака шейки матки¹⁴.

Таким образом, подавление иммунитета числится первым пунктом в программе вирусного захвата клетки (репликация ДНК ВПЧ начинается именно с образования онкобелков Е6 и Е7)¹⁵ и продолжается «до упора». Результатом становится не просто иммунная «невидимость» вируса, но и вполне ощутимое **ослабление иммунной системы** — как на системном, так и в большей степени на местном уровне^{9,16}. Для иммунного статуса при ВПЧ-инфекции характерны довольно заметные сдвиги.

- Подавлены главные регуляторы иммунного ответа организма — Т-лимфоциты.
- Заметно снижена способность к активации НК-клеток, главных клеточных «чистильщиков».
- Уменьшены концентрации ИЛ-2 («фактор роста естественных киллеров»), противовоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИФН-α, благодаря которым соседние с поражёнными клетки стали бы невосприимчивыми к ВПЧ.
- Ограничено антипролиферативное действие ИФН-γ.
- Синтез противовоспалительного ФНО-α усилен.

Результатом постепенной, но тщательно спланированной экспансии вируса становится слабость иммунной системы — она не способна ни элиминировать ВПЧ, ни изъять заражённые клетки. Очевидно, что одномоментное удаление (или прижигание) при операции всего конгломерата заражённой ткани не сможет быстро отразиться на состоянии иммунитета. Сохраняющийся иммунодефицит обеспечивает подходящие условия для быстрой пролиферации **неудалённых инфицированных клеток**. Не опасаясь агрессии со стороны ослабленного иммунитета, ВПЧ продолжает, персистируя, поддерживать раковое перерождение.

Таким образом, борьба с иммунной дисфункцией в ранний послеоперационный период теоретически могла бы стать хорошим решением проблемы повторного возникновения CIN.



Благодаря указанным механизмам вирус, если ему повезёт, способен существовать в организме весьма длительно. Однако не всё так печально, как могло бы показаться, — сдерживать вирусную агрессию вполне возможно. Иногда с этим справляется сам иммунитет: в ряде работ было показано, что примерно у 50% молодых женщин вирусная ДНК спонтанно элиминируется в течение 12 мес и у 80–85% — в течение последующих 3–5 лет^{17–19}. Добавляет оптимизма и общепопуляционный взгляд на проблему: в результате первичного инфицирования ВПЧ рак шейки матки развивается менее чем у 1% пациенток⁵. Значит, ему можно противостоять!

Что противопоставить?

Разумеется, наиболее желанным сценарием борьбы с вирусом была бы своевременная профилактика, благо вакцины, способные предотвратить заражение, к примеру ВПЧ, уже существуют, а их действенность на популяционном уровне подтверждена результатами практического внедрения ВПЧ-вакцинации в целых странах и даже на континентах (Австралия). С другой стороны, стоимость этих средств значительна и перспективы их включения в Национальный календарь прививок весьма отдалённые; к тому же для многих вирусных инфекций (ВИЧ, ВПГ и др.) средства медикаментозной профилактики не разработаны.

Развитию ВПЧ-инфекции у женщин способствуют современные «отягчающие обстоятельства»: частая смена по-

ловых партнёров, раннее начало половой жизни, инфекции, передаваемые половым путём, различные заболевания шейки матки, курение, злоупотребление алкоголем, иммунодефициты. Преследуя профилактическую цель, следует обратить должное внимание на потенциальную модифицируемость большинства из перечисленных факторов риска.

Своевременная диагностика и рациональная терапия вирусных инфекций представляет собой большой пласт **повседневной** работы акушера-гинеколога. Учитывая патогенез ВПЧ-инфекции, идеальным вариантом было бы назначение пациентке лекарственных средств, сочетающих в себе сразу три механизма действия.

- Противовирусное действие: «нашёл вирус — убей!».
- Противоонкогенную направленность (антиоксидантное влияние, стимуляция клеточного звена противоопухолевого иммунитета).
- Прямую активацию иммунной системы путём устранения гипofункции, сопровождающей персистенцию вируса, и дополнительной иммуномодуляции.

Однако соединений, помогающих решить все три задачи сразу и полностью избавить пациентку от ВПЧ, в настоящее время нет. В наши дни предметом научного поиска многих исследовательских групп выступает активация специфического ответа иммунной системы на онкобелки Е6 и Е7²⁰. Продолжают изучать также результативность и безопасность неспецифических противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, и здесь есть достижения. Любопытен, например, изопринозин, но в первую очередь как физиологически оправданный иммуностимулятор.



© Rainforeststudia / iStock

[Борьба с иммунной гипofункцией в раннем послеоперационном периоде теоретически могла бы стать хорошим решением проблемы повторного возникновения CIN. Слабый иммунитет позволяет оставшимся вирусам повторно активироваться.]

Если же принять во внимание сложности с разработкой новых противовирусных субстанций, то в качестве действительно **комплексного** решения могло бы выступить чрезвычайно любопытное вещество растительного происхождения — **глицирризиновая кислота**.

Универсальный солдат

Глицирризиновая кислота была изначально выделена из корня солодки в качестве одной из более чем 20 активных фитосубстанций и с самого начала изучения демонстрировала весьма впечатляющие лечебные свойства. При этом важно различать две составляющие активности этого вещества: противовирусную и глюкокортикоидоподобную.

Мощный **противовирусный потенциал** этой молекулы интенсивно изучают в научных центрах всего мира. Свежая публикация на PubMed, посвящённая противовирусному действию А-секотритерпеноидов, в частности глицирризиновой кислоты, датируется августом 2014 года²¹ (привет передовым коллегам из Перми, Екатеринбурга и Минска!): выяснилось, что глицирризиновая кислота напрямую подавляет сборку вирусного капсида (белковой оболочки) самых разнообразных ДНК- и РНК-вирусов. В этот список входят в первую очередь ВПЧ и ВПГ, но также возбудители гепатита, гриппа А, ВИЧ (!), респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус (возбудитель печально знаменитой атипичной пневмонии), вирус Эпштейна—Барр, ротавирусы, арбовирусы и др. Чувствительность к глицирризиновой кислоте проявляют даже мутантные штаммы ВПГ, резистентные к нуклеозидам-аналогам типа ацикловира.

Механизм столь яркой противовирусной активности пока ещё таит в себе некоторые сюрпризы. По всей видимости, глицирризиновая кислота взаимодействует именно с **онкобелками** вирусов, тормозя переход от одной стадии вирусного цикла к другой:

- инактивирует частицы возбудителя, находящиеся в свободном состоянии вне клеток;
- блокирует проникновение вирусных частиц внутрь клетки;
- прерывает репликацию вирусов на этапе сборки вириона.

Карта исследования

Задача. Изучение клинической эффективности препарата «Эпиген Интим» в сочетании с радиоволновой хирургией для лечения преинвазивных неоплазий шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 52 пациентки 17–46 лет (средний возраст $29 \pm 6,2$ года) с подтверждённым диагнозом **HSIL** (CIN II–III) или **рак шейки матки in situ**. Все женщины перенесли конизацию шейки матки в условиях стационара с помощью аппарата радиоволновой электрохирургии. Для профилактики послеоперационных воспалительных осложнений в течение 10 дней до деструкции им выполняли обработку шейки матки препаратом «Эпиген Интим» в виде спрея 3 раза в сутки. С 10-го дня послеоперационного периода препарат назначали уже для стимуляции заживления шейки матки (противовоспалительное, противовирусное и иммунокорригирующее действие) по 5 раз в сутки в течение 10 дней и более — до полной регенерации.

Клинический контроль проводили до операции, на 10-й день и через 30 дней после вмешательства с помощью оптической когерентной томографии* с кольпоскопией. **Микробиологическое исследование и ПЦР-диагностику** проводили перед операцией и через 30 дней после неё. По данным ВПЧ-типирования, у 48 обследованных был выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 48, 51, 52, 56-й типы), четыре пациентки были инфицированы ВПЧ низкого канцерогенного риска (6, 11, 42, 43, 44-й типы). Кроме того, в биологическом материале из влагалища почти всех пациенток был обнаружен **«полимикробный пейзаж»**: сочетание ПВИ с кандидозом — у 10%, с микоплазмозом — у 7,5%, с гонореей и цитомегаловирусной инфекцией — по 5%, с трихомониазом и хламидиозом — по 2,5%. В 30% наблюдений до начала лечения ВПЧ-инфекция протекала на фоне **значительного снижения численности лактобактерий** во влагалищном секрете; примерно столько же зафиксировано случаев **анаэробного дисбиоза**.

Результаты и обсуждение. В послеоперационный период заживление шейки матки проходило без воспалительных осложнений, сопровождалось незначительными кровянистыми либо сукровичными выделениями. Кровотечений при отторжении струпа не наблюдали.

Практически полное исчезновение субъективных жалоб и улучшение объективной клинической картины на фоне лечения отмечали уже на 2–3-и сутки лечения спреем «Эпиген Интим». Динамическое кольпоскопическое наблюдение позволило определить, что эпителизация начиналась через 4–5 дней и завершалась через 4 нед после вмешательства. У всех пациенток была отмечена хорошая переносимость препарата.

Через 30 дней после операции при контрольном исследовании микрофлоры влагалища **нормальные показатели** были отмечены у **94% женщин** (n=49). Данные ПЦР-диагностики после лечения были **отрицательными** у **96%** обследованных. Оптическая когерентная томография и кольпоскопия воспалительных процессов и новых очагов ВПЧ-инфекции не обнаружили.

Выводы. При использовании спрея «Эпиген Интим» для предоперационной подготовки и после деструктивных радиоволновых методов терапии HSIL и рака шейки матки *in situ* зафиксированное излечение связано не только с хирургическим удалением патологической ткани, но и с элиминацией вирусного предиктора — ВПЧ — у 96% обследованных. У 4% участниц носительство вируса сохранилось, однако наступило выраженное клиническое улучшение, нормализовались кислотность влагалищного секрета и бактериальная микрофлора половых путей.

* Оптическая когерентная томография — метод неинвазивного исследования тонких слоёв кожи и слизистых оболочек. Принцип действия метода схож с УЗИ, однако для зонирования тканей применяют оптическое излучение инфракрасного диапазона.

Однако только противовирусной активностью потенциал глицирризиновой кислоты не ограничен. Так, 27 июня 2014 года опубликованы данные о **прямых противоопухолевых эффектах** соединения²². А публикация от января 2013 года²³ посвящена **бактерицидному действию** глицирризиновой кислоты на метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка.

Вторая составляющая эффекта глицирризиновой кислоты обусловлена её химической **похожестью на глюкокортикоиды** — в её основе лежит циклопентанпергидрофенантрен. Такое родство обеспечивает универсальность влияния глицирризиновой кислоты на макроорганизм: она стимулирует гуморальные и клеточные факторы иммунитета, а в результате усиливает выработку собственных интерферонов, повышает активность Т-лимфоцитов (в частности, Т-хелперов), уровень IgA и IgM, снижает концентрацию IgG. Более того, у неё обнаружены защитные свойства в отношении пищеварительной и нервной систем, эффекты природного антиоксиданта^{24,25}. Отдельного внимания применительно к генитальным инфекциям заслуживает **репаративное воздействие** глицирризиновой кислоты.

[Совсем недавно, 27 июня 2014 года, опубликованы удивительные данные о прямых противоопухолевых эффектах глицирризиновой кислоты.]



© Daniel Gale / Shutterstock.com

Очевидно, что столь яркий спектр разнообразных эффектов самым благоприятным образом сказывается при лечении вирусных генитальных инфекций с помощью глицирризиновой кислоты. И доказательства уже есть.

Взгляд внутрь популяции

В исследовании, проведённом Шаргородской А.В. и соавт.²⁶, из 460 студентов 18–30 лет ВПЧ-положительными оказались 142 девушки (31%). Через 10–16 мес после первичного выявления у 56 ВПЧ-положительных (61%) диагностировали «персистирующую папилломавирусную инфекцию», у остальных же произошла самопроизвольная элиминация. На следующем этапе 20 пациенток с персистенцией (в том числе половина — с ВПЧ 16-го типа) получали препарат глицирризиновой кислоты интравагинально по схеме: 2 нед применение, 2 нед перерыв. 31 пациентка вошла в группу контроля.

Через 6 мес выяснилось, что у каждой третьей ($n=35$, 38,5%) девушки основной группы в ходе лечения произо-

шла элиминация вирусной ДНК. Число жалоб и объективных симптомов цервикита сократилось вдвое, причём спустя 3 мес терапевтический эффект сохранился ($p<0,05$). Авторы заключили, что у женщин с ВПЧ высокого канцерогенного риска и LSIL курсовое применение препарата глицирризиновой кислоты в течение 3 мес весьма эффективно и достоверно способствует элиминации возбудителя и регрессу патологических проявлений.

В другом исследовании²⁷ приняли участие 110 пациенток, у 60% из них были диагностированы вирус-ассоциированные цервикальные заболевания. Всем участницам провели радиохирургическое лечение шейки матки, женщинам основной группы был назначен спрей «Эпиген Интим» местно; в контрольной группе медикаментозного лечения не назначали. Результаты работы подтвердили, что включение препаратов глицирризиновой кислоты в схему комбинированной терапии вирус-ассоциированных гинекологических заболеваний не только улучшает течение репаративных процессов и в целом послеоперационного периода, но также способствует элиминации ВПЧ, ВПГ-2 и цитомегаловируса.



Что мы можем противопоставить естественному отбору и другим биологическим силам, когда они оказываются на стороне наших врагов — вирусов? В первую очередь — главные качества, которыми вид *Homo sapiens* отличается от большинства других представителей живого мира планеты: разум и волю. Именно эти эволюционно сформированные особенности можно считать ключевыми для нашего собственного успеха как доминирующего вида на Земле.

Человек идёт собственным **эволюционным путём**, и в этом смысле научные открытия, в том числе исключительных свойств глицирризиновой кислоты, — наш способ «обеспечивать выживание и процветание вида *Homo sapiens*».

И здесь вирусам, похоже, «крыть уже нечем». **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

Эпиген Интим

Естественная защита женщины от папилломавирусной инфекции



До 82 % женщин считаются инфицированными вирусом папилломы человека (ВПЧ) уже через 2 года после начала половой жизни.¹

Зарегистрированное показание к применению спрея Эпиген интим: профилактика остроконечных кондилом и патологии шейки матки, вызванных ВПЧ.²

86,3 % пациенток перенесли деструктивное лечение заболеваний шейки матки в возрасте 17-35 лет.⁴



Эпиген интим снижает риск стеноза цервикального канала и рубцовой деформации шейки матки после деструкции.⁵

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



Эпиген интим спрей разрешен к применению в течение всего периода беременности и лактации.²

Пик заболеваемости раком шейки матки отмечается в возрастной группе 40-50 лет.⁶



Эпиген интим спрей оказывает противовоспалительное действие², что облегчает визуализацию стыков эпителия при кольпоскопическом обследовании.

1. Роговская С.И. "практическая кольпоскопия", издательство "ГЭОТАР-Медиа", 2011.
2. Действующая инструкция.
3. Risk of Vertical Transmissioo of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. Lee SM, Park JS. at all
4. Аветисян Т.Г. Автореферат "Репродуктивная функция женщин после оперативного лечения заболеваний шейки матки", Москва, 2008г.
5. Ледина А.В., Прилепская В.Н., Гинекология № 2, том № 15, 2013 с. 104-106.
6. Гинекология - национальное руководство под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина, 2009г.
7. Шаргородская А.В., Клинико - Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у молодых женщин // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва - 2013г.

№ рег. удостоверения П N011741\02





АССОЦИАЦИЯ ГИНЕКОЛОГОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ РОССИИ

117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4
Тел.: +7 (499) 438 8540; www.gyn-endo.ru

расширение возможностей лечения гиперандрогении* у женщин

Информационное письмо

Глубокоуважаемые коллеги!

Общеизвестно, что наиболее частым основанием для обращения женщин к гинекологу-эндокринологу являются нарушения менструального цикла, связанные с изменением функции яичников, надпочечников и других эндокринных желёз. Особое место в ежедневной практике врача отводится гиперандрогении (ГА), так как ведение таких пациенток всегда длительное и требует от гинеколога расширенных знаний в смежных областях (эндокринология, косметология). На разных этапах жизни гинекологу и пациентке с ГА приходится совместно решать разные вопросы: планировать беременность, выбирать контрацепцию, что обязывает специалиста быть в курсе последних новинок в данной области.

Биологический эффект воздействия андрогенов на женский организм — многоступенчатый, и нарушения на любой из этих ступеней могут вызвать появление разнообразных клинических симптомов ГА. Кожные проявления часто служат причиной психологического дискомфорта, отрицательно влияя на качество жизни и чувство собственного достоинства женщин. «Кульť красоты» (здоровье кожи, поддержание хорошей физической формы и стройной фигуры) является приоритетным в жизни современной женщины, поэтому проявления андрогенизации

нередко ставят её в неравные «стартовые» условия в стремлении к профессиональному и жизненному успеху. Следовательно, адекватная коррекция гиперандрогенной дерматопатии представляется чрезвычайно важной.



Нельзя забывать о крайне негативных последствиях ГА для здоровья женщин, к которым относятся нарушение менструального цикла, снижение фертильности и метаболические расстройства. Регуляция менструального цикла

(снижение объёма кровопотери при ановуляторных кровотечениях и профилактика пролиферативных изменений в эндометрии) относится к важным преимуществам терапии комбинированными оральными контрацептивами (КОК). Кроме того, метаболические расстройства при ГА (висцеральное ожирение, нарушение чувствительности к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия, дислипидемия) являются обратимыми состояниями, и своевременная диагностика и лечение послужат первичной профилактикой серьёзных кардиометаболических нарушений в будущем.

Все КОК способствуют снижению в плазме уровня свободного тестостерона благодаря влиянию на секрецию

* Несмотря на опровержение рациональности использования этого термина с точки зрения лингвистики, опубликованное на предыдущей странице, журнал StatusPraesens не считает себя вправе редактировать официальные документы, в числе которых это информационное письмо.

[Практическому врачу следует опираться на Критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ от 2009 года (в 2012 году опубликован соответствующий адаптированный для России документ).]

гонадотропинов, уменьшению его образования в яичниках и снижению биологической активности за счёт повышения продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды. Однако только КОК, включающие прогестагены с антиандрогенными свойствами, имеют дополнительные преимущества вследствие конкурирования с андрогенами за связывание с их рецепторами и взаимодействия с ключевыми ферментами на локальном уровне. Поскольку терапия должна быть длительной, особо большое значение приобретает метаболическая нейтральность антиандрогенных прогестинов по сравнению с производными 19-нортестостерона. Хотя мы всегда стремимся к назначению минимальной дозы этинилэстрадиола в составе КОК, при выраженных явлениях андрогенизации многим пациенткам для адекватного ингибирования продукции андрогенов может понадобиться доза этинилэстрадиола 30–35 мг в день.

Позвольте сообщить вам о выходе на наш рынок препарата «Эрика-35», который представляет собой комбинированный пероральный монофазный контрацептив, включающий в каждую таблетку 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата и являющийся дженериком препарата «Диане-35» компании «Байер». Показания для применения «Эрики-35»: контрацепция у женщин с явлениями андрогенизации и лечение андрогензависимых заболеваний у женщин (акне, андрогенетическая алопеция и лёгкие формы гирсутизма). Все ведущие гинекологические общества (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society [2012], ESHRE/ASRM [2012], Endocrine Society [2013]) рекомендуют назначать КОК в качестве терапии первой линии для лечения явлений андрогенизации у женщин, которые не планируют беременность. Индукция овуляции и наступление беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) являются лишь эпизодом в их жизни, и неизбежно встаёт вопрос о выборе долговременной медикаментозной терапии. Прекращение приёма КОК приводит к обратному развитию всех многочисленных благоприятных эффектов терапии в отношении акне и гирсутизма. В любом случае наличие в арсенале российского врача столь эффективного препарата позволяет расширить его возможности при выборе длительного лечения ГА как хронического заболевания.

Многие из вас уже давно широко применяют «Диане-35» для лечения андрогензависимых дерматитов и СПКЯ и накопили большой опыт, в то время как молодые врачи только начинают его приобретать. В 2013 году вокруг «Диане-35» и его дженериков создавался информационный шум, связанный с их отзывом с рынка Франции. Однако в июле 2013 года Европейское агентство по безопасности лекарственных средств (ЕМА) опубликовало пресс-релиз, в котором информировало медицинское сообщество о доказанных преимуществах препаратов и необходимости их использования по зарегистрированным показаниям¹. Таким образом, «Диане-35» и его дженерики зарегистрированы в европейских странах и являются препаратами выбора для лечения женщин с ГА, которым необходима контрацепция^{2,3}.

При выборе дженерика какого-либо «брендового» препарата мы в первую очередь думаем о его биоэквивалентности и обеспечении одинаковой эффективности и безопасности. Производители дженериков имеют возможность продавать свои продукты по более низким ценам, потому что они не разрабатывают новое лекарство, не проводят многочисленные доклинические и клинические исследования. В связи с тем, что активные гормональные субстанции препарата «Эрика-35» производятся в Европе, биоэквивалентность препарата максимально приближена к оригинальному препарату при доступной цене дженерика⁴. Применение высокоэффективных дженериков повышает приверженность к лечению и сокращает расходы при несовершенной пока системе медицинского страхования в нашей стране.

Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов всегда ставит во главу угла соблюдение критериев эффективного и безопасного назначения гормональной терапии. Для этого практическому врачу следует опираться на Критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ от 2009 года (в 2012 году опубликован соответствующий адаптированный для России документ). Любой препарат должен назначаться строго по показаниям, указанным в инструкции, с учётом возможных факторов риска у конкретной пациентки.

(с пожеланием успехов,
президент Ассоциации гинекологов-
эндокринологов России,
засл. деятель науки РФ,
проф. В.П. Сметник

Сметник

Библиографию см. на с. 116–119.

На правах рекламы

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Ордиянц И.М., Аракелян В.Ф. Оценка состояния вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (20). — С. 91–97.
- Катаева О.А. Правила интимной гигиены // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №3 (20). — С. 98–101.



next
{ПРО}
свет}

красота простых решений

Оценка состояния вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии



Авторы: Ирина Михайловна Ордианц, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Вероника Феликсовна Яракелян, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Добрецова

Необходимость вагинальной pH-метрии в последние годы широко пропагандируют как отечественные, так и зарубежные специалисты. Звучат громкие высказывания о том, что гинекологический осмотр без оценки кислотности вагинальной среды нельзя считать полноценным. Однако у врачей с богатым опытом клинической практики целесообразность измерения pH до сих пор вызывает сомнения и даже критику.

По их мнению, pH вагинальной среды нельзя считать основополагающим показателем, поскольку при баквагинозе в мазках всё равно будут найдены ключевые клетки, а заподозрить бактериальный вагиноз по типичным выделениям для опытного практика не представляет особого труда. И хотя некоторые коммерческие клиники имеют свой ответ на вопрос «Зачем?» (что отражено в их прайсе на медицинские услуги), редакция SP обратилась за помощью к адептам pH-метрии в практической гинекологии с просьбой вступить за этот диагностический метод, расставив главные **клинические** акценты.

Сегодня, в начале XXI века, мы стали свидетелями настоящей революции в представлениях о взаимоотношениях человека с миром микробов: как в калейдоскопе, перед нашими глазами мелькают новости об обсеменённости считавшихся доселе стерильными органов, тканей и секретов.

Например, ещё вчера вряд ли акушеру-гинекологу пришла бы в голову мысль связать состояние периодонта с видовым составом не только микрофлоры влагалища, но и с микробной обсеменённостью плаценты* (она **не стерильна!**), а также с риском преждевременных родов. А сегодня можно считать уже твёрдо доказанным фактом, что бактериальная композиция периодонта полностью соответствует микробиому плаценты¹. По этой же причине инфекции ротовой полости сопряжены с высоким риском **преждевременных родов**. Как тут не вспомнить

обязательное требование ещё советских акушеров-гинекологов «санировать зубы и/или ротовую полость»!

Если говорить о **нарушениях** таких масштабных межмикробных и человеко-микробных взаимодействий, то очевидно, что процесс разбалансировки сложившейся динамической системы должен занимать некоторое время — он не может формироваться мгновенно. Всегда существует тот промежуток времени, когда **баланс уже пошатнулся**, но при этом ещё нет чьего-то очевидного **превосходства**, к примеру, гарднерелл или дрожжеподобных грибов. И помня о том, что профилактика всегда проще лечения, было бы весьма полезно научиться предсказывать сценарий неблагоприятного (вагиноз, вагинит, кандидоз) уже на этапе начального смещения равновесия по какому-то одному, относительно простому признаку. Таким универсальным показателем как раз и может выступать **кислотность вагинальной среды**.

* Подробнее об этом читайте в Новостях журнала SP №1 (18) на с. 53.





© Kalleshoni / iStock

Неполезное разнообразие

Безусловно, микробиота влагалища, как и любая экосистема, представляет собой динамичную и неоднородную среду. Тем не менее для определённых групп микроорганизмов характерно не только **видовое**, но и **численное постоянство**. «Коренные жители», эндемичные для вагинального биоценоза, образуют так называемое «таксономическое ядро», или «ядро микробиома», что обусловлено прежде всего эволюционно сложившимися отношениями между человеком и микробами.

Для объективной оценки интенсивности изменений, происходящих в различных микробиоценозах, в метагеномных исследованиях сегодня широко используют индекс **таксономического разнообразия** (дивергенции) Шеннона². Показатель суммирует большое количество информации о **численности** и **видовом составе** микрофлоры и демонстрирует, какие именно организмы доминируют.

Обычно значения индекса лежат в пределах от 1,5 до 3,5, редко превышая 4,5. Повышение показателя свидетельствует об увеличении видового разнообразия, что в приложении к вагинальному биотопу можно расценивать как **предпосылки** к развитию бактериального вагиноза или аэробного вагинита. В идеале индекс дивергенции можно было бы использовать для прогнозирования будущего неблагополучия. Тем не менее как метод в рутинной практике акушера-гинеколога этот показатель пока не нашёл применения. Причины всё те же — дорого и долго.

Однако, прежде чем говорить об одном показателе, пусть и имеющем ключевое практическое значение, чрезвычайно важно осознать всю **масштабность вагинальной экосистемы** и механизмов, поддерживающих её постоянство.

Водители и пассажиры

В 90-х годах прошлого столетия австралийский учёный Брайан Уокер (Brian Walker), известный своими исследованиями биоценозов на модели **избыточно-ости** видов, размышляя о сильной связи между молочнокислыми бактериями и **«здоровьем»** вагинальной среды, представил экосистему влагалища в виде автобуса, а все бактерии разделил на «водителей» и «пассажиров»³. Водителями «работали» лактобактерии; им была отведена ведущая роль в регуляции экологического баланса. «Вторые роли» играли все остальные представители микробного мира, которые то «заходили», то «выходили» из «автобуса»-биоценоза.

Оставаясь **мощным модулирующим фактором отбора**, создаваемая лактобактериями **кислая среда** определяла качественный состав вагинального биоценоза. «Пассажиры» были обязаны найти способы процветать в таких условиях либо как минимум терпеть установленный pH. По мнению Б. Уокера, когда возникает перенаселение «водителей» в виде присутствия нескольких видов молочнокислых бактерий, это вполне может **повлиять на устойчивость** «автобуса» — произойдёт «поломка» экосистемы. С другой стороны, «пассажиры» тоже могут захотеть стать «водителями», если увеличивается их количество, а свободных (на вагинальном эпителии) мест в перспективе не предвидится. В наши дни, через два десятка лет, теоретические выкладки биолога Б. Уокера нашли яркое практическое приложение. Сегодня совершенно неопровержимо доказано, что у большинства* женщин в биоценозе влагалища доминирует один

* Согласно результатам некоторых работ, обобщения которых редакция SP ждёт с большим нетерпением, существование вагинального нормоценоза без преобладания лактобактерий также возможно. В одном из ближайших выпусков журнала запланирована публикация по этой теме.

из видов лактобацилл, все остальные бактерии — те самые «пассажиры».

Продуктами метаболизма молочнокислые бактерии **изменяют** своё окружение (закисляя среду), что либо облегчает рост колоний лактобацилл, либо исключает «завоевание» слизистой влагалища другими микроорганизмами. Это прямая выгода для макроорганизма. С другой стороны, с помощью лектинов лактобациллы практически «узурпируют» место у питательного субстрата — вагинального эпителия, — ограничивая тем самым состав и численность вагинальных микробных сообществ. Кстати, пользу «допущенные к телу» лактобактерии получают и посредством других механизмов. Например, вполне вероятно, что качество слизи детерминирует колонизацию влагалища только определёнными бактериями, что позволяет отсеять слишком «наглых пассажиров» посредством внутреннего контроля «проездных билетов». Не стоит сбрасывать со счетов и врождённую избирательность иммунной системы⁴.



Динамичность как признак живого

Одна из самых главных черт влагалищной экосистемы — её **динамичность**. Именно в динамичности заключается и сильная, и слабая сторона биоценоза. Краткосрочные **колебания** вагинальной экосистемы происходят в ответ на естественные факторы, например на гормональные изменения в течение менструального цикла⁸. Менструальное кровотечение само по себе нейтрализует pH вагинальной среды, что становится мощной проверкой на прочность позиций доминирующих бактерий.

В целом риск **дестабилизации** вагинальных сообществ связан со многими заурадными человеческими действиями, такими как половой акт⁹, спринцевание¹⁰, использование спермицидов¹¹. Однако всё это подводит нас к выводу, что рано или поздно меняющиеся условия создадут некий дискретный

«Профессионал» микробного уровня

Ключевая фигура стабильно динамичной экосистемы влагалища — **лакто-бактерия**. Её антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям — важное звено в поддержании **«здоровья»** вагинального биоценоза. Современная лактофлора располагает целым арсеналом агрессивных механизмов, в числе которых способность ингибировать адгезию патогенов, выработка бактериоцинов, лектинов, а также образование продуктов метаболизма в виде молочной кислоты и перекиси водорода⁵.

Бактериоцины — мишень-специфические пептиды, синтезируемые некоторыми бактериями⁶. Эти соединения отличаются от антибиотиков некоторыми важными аспектами: обладают узким спектром антимикробной активности, а клетка-хозяин к ним невосприимчива. Основная мишень бактериоцинов — цитоплазматическая мембрана инфектов. Например, **низин** ингибирует биосинтез пептидогликана, что приводит к образованию «дырок» в мембранах патогенов. Через образовавшуюся брешь из клетки происходит диффузия важных для

жизнедеятельности патогена соединений (ионов, аминокислот, АТФ) — и судьба бактерии предreshена.

В отличие от бактериоцинов, для лактобацилл **лектины** — «инструмент прямого попадания» на эпителий⁶. Эти нетоксичные продукты метаболизма молочнокислых бактерий взаимодействуют с эпителиальными рецепторами, облегчая тотальную адгезию «нужных» микроорганизмов.

Считают доказанным, что одним из обязательных антагонистических свойств лактобацилл выступает их способность продуцировать **перекись водорода**. Так, выявлена не только токсическая направленность перекиси водорода против патогенов, но и **вирулицидное (!)** действие молочнокислых бацилл в отношении ВИЧ⁷. По мнению некоторых исследователей, способность ацидофильных бактерий к синтезу перекиси водорода — преобладающий фактор в противопатогенной активности; иными словами, перекись водорода важнее молочной кислоты.

Тем не менее точная роль вагинальной перекиси до конца не ясна. Существует **контраверсионное**

мнение, что повышение концентрации H_2O_2 обуславливает быстрое высвобождение кислорода, который оказывает «взрывное действие» на клетки патогенов (большинство из которых анаэробны). Однако во влагалище уровень растворённого кислорода невысок, поэтому считается маловероятной возможность достижения концентрации H_2O_2 токсичных значений. Вызывает интерес мнение Д. О'Хэнлона и соавт. (D. O'Hanlon et al., 2011), которые апеллируют к сторонникам традиционного взгляда на роль H_2O_2 результатами своего наблюдения, согласно которым физиологические концентрации перекиси водорода не оказывают заметного воздействия именно на анаэробов — 17 бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом⁸. В своём исследовании авторы указывают на большую токсичность высоких концентраций H_2O_2 для самих лактобактерий, нежели для патогенов. Таким образом, роль перекиси водорода как ведущего фактора защиты от всех болезнетворных микроорганизмов следует изучать дальше.

[Рано или поздно меняющиеся условия естественных факторов создадут некий дискретный эпизод, который с высокой долей вероятности «качнёт» равновесие экологической системы от состояния здоровья в сторону болезни.]

эпизод, который с высокой долей вероятности «качнёт» равновесие экологической системы от состояния здоровья в сторону болезни⁹.

Размах колебаний превысит допустимые пределы, и практикующий врач начнёт считать у пациентки вполне конкретные критерии Амсея, одним из которых остаётся **повышенный pH вагинальной среды**¹⁰.



Откуда берётся молочная кислота

Кислые среды в организме имеют фундаментальное значение для человека и предназначены прежде всего для создания биологического щита против

ту самую конечную цель для микроорганизмов — **питательную среду**. Однако представление о том, что снижение pH влагалища происходит только за счёт лактобацилл, на проверку оказалось упрощённым.



Масштабное исследование 2011 года 396 практически здоровых женщин позволило подразделить вагинальные микробиомы на пять групп, в четырёх из которых доминировала лактобациллярная микрофлора (73%). У остальных 27% ядро микробиома составили разнообразные факультативные или строго анаэробные бактерии родов *Atopobium*, *Megasphaera* и *Leptotrichia*². Примечательно, что указанные микроорганизмы используют в качестве ферментации **молочнокислое брожение**. Особенным и было то, что в описываемом исследовании

[Присутствие *L. iners* в вагинальной экосистеме отнюдь не гарантирует здоровье для биоценоза. (скорее наоборот, её количественное увеличение служит прогностическим маркером развития дисбиозов влагалища.]

вторжения инфектов. В норме подкисление вагинальной среды происходит под действием метаболитов молочнокислых бактерий. Эпителий влагалища, богатый гликогеном у женщин репродуктивного возраста, представляет

довании приняли участие женщины без каких-либо признаков бактериального вагиноза. Вполне возможно, что, когда лактобактерии не способны доминировать по каким-либо причинам, лидирующие позиции занимают другие виды

бактерий, однако и они в целях защиты используют производство **молочной кислоты**.

Аггрезия для нелегалов

Адгезия к вагинальному эпителию — первый шаг на пути к успешной колонизации бактериями. Именно это фундаментальное свойство определяет дальнейшую судьбу любого микроорганизма. Однако даже близкородственные виды существенно различаются по способности «приклеиваться» к слизистой оболочке влагалища. Для практикующего врача оправданный интерес представляют микробы, ассоциированные с вагинальными дисбиозами, в частности *G. vaginalis* и *Lactobacillus iners*. И важно отметить, что новостей в этом направлении немало.

Оказывается, что *L. iners* лишена потенциальных факторов адгезии, таких как лектины, в отличие от других представителей молочнокислой микрофлоры¹². Это позволяет утверждать, что бацилла имеет уникальный и пока не изученный механизм, обеспечивающий её присутствие в вагинальной экосистеме. И надо сказать, «вероломная» лактобактерия неким образом обеспечивает численное, иногда даже конкурентное преимущество. Накопленные данные позволяют именно так охарактеризовать *L. iners*, поскольку её присутствие в вагинальной экосистеме отнюдь не гарантирует здоровье для биоценоза. Как раз наоборот, количественное увеличение *L. iners* служит прогностическим маркером развития дисбиозов влагалища.

Исследование 2013 года представило весьма интригующие данные¹³. Дело в том, что лактобактерии могут препятствовать адгезии *G. vaginalis*, маскируя рецепторы эпителиальных клеток-мишеней. Авторы исследования показали, что размер клеток молочнокислых бактерий, таких как *L. crispatus*, исключает адгезию инфектов именно механическим путём — бациллы закрывают своим «телом» эпителий. Это неожиданное открытие в некоторой степени объясняет то, что *L. iners*, в отличие от *L. crispatus*, не препятствуют колонизации *G. vaginalis*, поскольку размеры *L. iners* намного меньше *L. crispatus*. Попросту говоря, в данной ситуации размер имеет значение.

Омики — время глобальных открытий

Благодаря нашумевшим проектам «Геном человека» и «Микробиом человека» слов с суффиксом **-ом** в нашем лексиконе стало гораздо больше. «Рождение» новых **омов** — свидетельство нового направления современной науки. Всё чаще исследования охватывают не отдельные молекулы и живые системы, а **целые массивы** сложно организованных данных.

Когда в 1920 году профессор ботаники Ганс Винклер (Hans Winkler) предложил термин «геном», он и не предполагал, какая будет судьба у его «детей». И хотя **-омы** существуют почти 100 лет, пик возникновения неологизмов — **омов** (микробиом, метаболом) и слов, оканчивающихся на **-омика**, (геномика, протеомика, метаболомика) — приходится на наше время. Все они основаны на суффиксе **-ом**, что в переводе с греческого означает «имеющий природу».

Алекса МакКрей (Alexa McCray), специалист по лингвистике и медицинской информатике из Гарварда, прокомментировала данный феномен следующим образом: «Используя суффикс **-ом**, вы показываете свою принадлежность к абсолютно новой увлекательной области науки»¹¹.





[Высокий pH даже в отсутствие других симптомов становится отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска, тем более что бактериальный вагиноз — далеко не единственная разновидность влагалищного дисбиоза.]

Искать болезнь или оценивать здоровье?

Резюмируя вышесказанное, важно отметить одно обстоятельство — чрезвычайную сложность и многоуровневость регуляции вагинальной микроэкосистемы. Указанная особенность, а также относительность понятий «здоровья» и «нездоровья» влагалищной микробиоты вызывает у практикующих врачей оправданное желание свести эту задачу со многими неизвестными к простому уравнению. И в случае вагинальной экосистемы это возможно.

В своём подавляющем большинстве защитные механизмы лактобацилл нельзя ни потрогать, ни измерить — кроме одного! Неиспользуемая многими акушерами-гинекологами **pH-метрия** действительно может дать ответы на многие вопросы.

«...Мы не ищем диагноз!» (В.Е. Радзинский). И это правильно, поскольку основная задача клинициста — оценить «здоровье» микроэкологии влагалища, а не исключить или доказать бактериальный вагиноз. Именно pH вагинальной среды — ключевая веха диагностического поиска, индикатор состояния всей вагинальной экосистемы. Именно уровень pH будет той самой железнодорожной стрелкой, которая переключит мышление врача в сторону дальнейшего диагностического поиска.

При подтверждённой низкой кислотности вагинальной среды пациентку целесообразно отпустить домой, а не назначать длинный список бездумных анализов. Ведь нормальная кислотность — **интегральный** показатель здоровья репродуктивной системы по трём ключевым позициям.

1. Численность и адекватность вагинальной лактофлоры.
2. Зрелость влагалищного эпителия: он не атрофирован и накапливает достаточное для безбедной жизни лактобактерий количество гликогена.

3. Уровень выработки эстрогенов. Именно он в конечном итоге будет обеспечивать адекватную пролиферативную активность вагинального эпителия.

Таким образом, pH менее 4,5 будет говорить о «здоровье» вагинального микробиома. Другое дело — высокий pH. Эта находка **даже в отсутствие** других клинических проявлений становится отправной точкой для дальнейших диагностических назначений, тем более что бактериальный вагиноз — далеко не единственная разновидность влагалищного дисбиоза.

pH-концепция в терапии

Любопытно, но понимание важности показателя pH в оценке состояния вагинальной микроэкологии напрямую отражается в лечебных концепциях. Врач, преследующий главную цель лечения как восстановление вагинальной микроэкологии в её **устойчивом динамическом равновесии**, будет стремиться к обоснованной двухэтапности в лечении: от устранения избытка «нелегитимной» микрофлоры к созданию условий, в которых собственная «правильная» лактофлора будет ощущать себя максимально комфортно, продуцировать потребные количества молочной кислоты и **удерживать уровень pH**, а вместе с ним — постоянство всего влагалищного микробиома.

Для здоровой экосистемы влагалища характерны: целостность и зрелость эпителия, наличие «нужной» лактобациллярной микрофлоры, адекватное состояние местного иммунитета.

В отсутствие любого из этих факторов высока вероятность одного из четырёх типов инфекционного процесса:

- бактериального вагиноза с преобладанием анаэробной микрофлоры;
- аэробного/неспецифического вагинита с доминированием аэробных бактерий;
- вульвовагинального кандидоза;
- трихомонадного вагинита.

Именно патогенность возбудителя или их ассоциации, сила иммунного ответа и специфичность влагалищного микробиома в конечном итоге определяют реализацию одного из вышеуказанных типов. Например, при бактериальном вагинозе признаков воспаления, равно как и активации иммунной системы, не наблюдают. Для неспецифического вагинита, наоборот, характерны выраженная воспалительная альтерация и мощный иммунный ответ с высокими цифрами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8).

торитетными учёными мирового уровня* рекомендован антисептик деквалиния хлорид («Флуомизин»). Благодаря множественному механизму антимикробного воздействия вероятность резистентности относительно невелика, а спектр его активности позволяет надеяться также на устранение угрозы вульвовагинального кандидоза. В клинических испытаниях деквалиния хлорид показал активность, сопоставимую с клиндамицином¹⁵, одним из двух препаратов, рекомендованных CDC в качестве первой линии при бакте-

подтверждённым отечественными и зарубежными исследованиями принято считать назначение препаратов с жизне-способными молочнокислыми бактериями (исследования БИОС, БИОС 2, LACTABEST^{17–19}; препарат «Гинофлор Э»). Эта группа терапевтических средств рекомендована также беременным с вагинозом, неспецифическим вагинитом и аномальной микрофлорой.

Известно, что бактериальный вагиноз и аэробный вагинит повышают риск осложнений беременности, вплоть до развития хориоамнионита и преждевременного завершения гестации, особенно при наличии аномальной микрофлоры. Лечение рецидивирующего бактериального вагиноза у беременных сопряжено с большими сложностями ввиду узости спектра разрешённых в этот период средств. Учитывая тот факт, что, согласно современным данным, опасность во время беременности представляет не столько бактериальный вагиноз, сколько снижение численности лактобацилл, применение препаратов на основе лактобактерий патогенетически обусловлено на протяжении всей гестации, а кроме того, безопасно.



Безусловно, изучение природы дисбиозов влагалища в последние годы отмечено значительным прогрессом. И хотя неразрешённых вопросов всё ещё немало, доказанным можно считать тот факт, что **кислая среда влагалища** — эволюционно сложившийся и жизненно необходимый компонент здоровья женских половых путей. И какие бы дальнейшие открытия ни ждали науку и практику в ближайшем будущем, рН-метрия навсегда останется **простым**, достоверным и дешёвым методом оценки «здоровья» вагинальной экосистемы. Если рН менее 4,5, лучше «оставить в покое» биоценоз конкретной женщины. Показатель рН выше 4,5 служит сигналом для диагностических мероприятий.

Это и есть пресловутое клиническое мышление — мышление здравого смысла, помноженное на современные знания. **SP**

[Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит повышают риск осложнений беременности, хориоамнионита и преждевременного завершения гестации.]

По данным многочисленных исследований, микроорганизмы, такие как *A. vaginae* и *G. vaginalis*, склонны к образованию биоплёнок, что может стать причиной рецидивов баквагиноза. Микроорганизмы выстраивают «микробные города»¹⁴, которые способны выдержать концентрации перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающие нормальные значения. Здесь также уместна двухэтапная стратегия. На первом этапе антибактериальные препараты разрушают биоплёнки, а пробиотики с лактобактериями довершают начатое.

Выбор антимикробного средства на первом этапе лечения зависит от клинической формы дисбиоза. Терапия прежде всего направлена на коррекцию размножения анаэробов. В частности, для успешной элиминации инфектов ав-

риальном вагинозе. Отечественный опыт применения «Флуомизина» подтвердил его высокую эффективность в масштабных исследованиях БИОС и БИОС 2. В последнем пациентки с рецидивирующими вагинальными инфекциями указали на удобство и комфорт при использовании «Флуомизина». Так, применение средства 1 раз в сутки в течение короткого (6-дневного) курса терапии, а также сохранение белья в чистоте безусловно повышает приверженность терапии.

На втором этапе цель терапии дисбиозов — увеличение численности перекись-образующих лактобацилл, **снижение pH**. Общеизвестным и не раз

* См. статью «Проблемы и перспективы диагностики и лечения бактериального вагиноза: что говорят эксперты» на с. 47.

Досье: «Гинофлор Э»

Один из самых прогрессивных пробиотических препаратов — «Гинофлор Э» — благодаря уникальному составу и специфическому механизму действия¹⁶. Ультранизкая доза 0,03 мг эстриола не имеет системного влияния и в настоящее время признана безопасной. К тому же на фоне дисбиозов или вагинитов цитолизина патогенов разрушают эпителий, поэтому стимулирующее репарацию действие экзогенных эстрогенов оказывается очень к месту; не менее важным следует считать восполнение дефицита гликогена с помощью глюкозы, входящей в состав препарата. Агрессивные по адгезивным свойствам лактобациллы создают мощную конкуренцию инфекционным агентам и способствуют восстановлению нормофлоры влагалища. Именно эти свойства позволяют считать «Гинофлор Э» препаратом выбора для коррекции дисбиоза влагалища.

Библиографию см. на с. 116–119.



об этом нужно говорить

Правила интимной гигиены*



Автор: Ольга Александровна Катаева
(StatusPraesens)

Об этом знают все акушеры-гинекологи, и тем не менее, как показывает практика, мы не всегда можем достаточно аргументированно донести простые истины до своих пациенток. Многие из правил интимной гигиены мы воспринимаем как должное, даже без попытки их осмыслить, понять первопричину. И тем интереснее узнать, что практически все советы по интимной гигиене имеют под собой доказательную базу.

Когда в 2010 году в наше медиабюро пришёл запрос, можем ли мы нарисовать мультфильм по правилам интимной гигиены, редакция поначалу встала в тупик. Рабочая максима «Да, мы всё можем» встречала поистине глобальное сопротивление разгулявшегося воображения — разве ЭТО можно изобразить? Оказалось, можно, причём так убедительно и симпатично, что вот уже 4 года мультфильм живёт своей жизнью на просторах интернета, а зимой 2014 года мы воочию увидели, как нарушают авторские права, когда одна известная компания, взяв наш мультфильм без согласования, разместила в его конце рекламу собственного средства для женской интимной гигиены.

Для любопытствующих и с целью восстановления истины хотим сообщить, что в разработке нашего мультфильма нам активно помогала компания «Инвар», производящая гель «Эпиген Интим». И хотя проект изначально не был чисто коммерческим, а стал скорее «пробой пера» нашей мультстудии, мы бесконечно благодарны компании «Инвар» — за веру в наши силы, поддержку и энтузиазм. А также за тот вызов, который был нами принят и благодаря которому методом проб и ошибок был создан столь позитивный мультфильм по правилам интимной гигиены.

* По мотивам одноимённого мультфильма. Смотрите на сайте <http://praesens.ru/182>



Проблема чистоты и интимной гигиены — изобретение не дня сегодняшнего. Правда, в различные исторические периоды этот вопрос носил характер то частного, то общественного, порой его подвергали запрету и считали неприличным или же, напротив, выносили на всеобщее обсуждение. Египетские папирусы, в частности, папирус Эберса — один из древнейших медицинских трактатов (существует мнение, что он относится к XVI веку до н.э.)¹, — содержит множество прописей лекарств, способов лечения и профилактики заболеваний, в том числе с помощью омовения водой, отварами трав и обтирания маслами. Фактически гигиена для древних египтян стала одним из способов избавления от первопричины многих болезней — загрязнения. В Древней Греции чистота тела вообще была возведена в разряд культа, чему немало способствовали труды и авторитет Гиппократов. Римские термы были не просто местом поддержания чистоты тела, но и ареной политических дискуссий.

Не отставала и Древняя Русь, где банные процедуры использовали для лечения болезней, а сама баня нередко служила местом, где принимали роды и ухаживали за новорождёнными. Выдающийся российский врач и акушер Н.М. Амбодик-Максимович писал: «Русская баня до сих пор считается незаменимым средством от многих болезней. Во врачебной науке нет такого лекарства, которое равнялось бы силе... бани»².

И в наши дни вряд ли найдётся человек, сомневающийся в пользе и необходимости гигиены. И уж точно не подлежит сомнению ещё одно правило: «руки должны быть чистыми».

Однако всегда следует помнить, что чисто — не значит стерильно. Вагинальная микрофлора здоровой женщины содержит приблизительно девять видов микроорганизмов, формирующих уникальную систему биоценоза влагалища. Основная задача лактобактерий — ферментация гликогена из десквамированного эпителия с выделением молочной кислоты и перекиси водорода³.

Здоровая экосистема как раз и характеризуется преобладанием лактобактерий (95–98%), вырабатывающих перекись водорода. И уже это само по себе можно считать первым, но крайне важным защитным рубежом от инфекционной агрессии.



Почему? Во-первых, тонкая кожа наружных половых органов особенно чувствительна к высокой температуре, горячая вода вызывает дискомфорт и может нанести вред. А во-вторых, есть вполне чёткое доказательство тому факту, что такая вода вовсе не обладает антибактериальными свойствами (за исключением крутого кипятка, но об этом в данном случае речь не идёт), но сильно ухудшает состояние кожи.

Ещё в 2002 году американские исследователи опубликовали весьма любопытный обзор⁴. Правда, стоит отметить, что в поле зрения была кожа рук, но если уж она демонстрирует негативную реакцию на температуру воды, то что же можно говорить о коже половых органов. Так, было обнаружено, что использование при гигиене рук моющих средств в сочетании с горячей водой (43 °C) сопровождалось изменениями в роговом слое кожи, отёком и морфологическими изменениями корнеоцитов. Например, 4 дня мытья рук с помощью средства, содержащего 5% раствор лаурилсульфата натрия (этот

[Вагинальная микрофлора здоровой женщины содержит приблизительно девять видов микроорганизмов, формирующих систему биоценоза влагалища.]

компонент нередко входит в состав гигиенических моющих средств), водой с температурой 40 °C сопровождалось возникновением эритемы и шелушением кожи, усилением трансдермальной потери воды. При этом на фоне температуры воды в 20 °C такое же моющее средство практически не раздражало кожу рук. Кроме того, использование воды с температурой около 43 °C сопряжено с усилением кожного кровотока, повреждением кожи и повышенной восприимчивостью тканей к аллергенам. Таким образом, исследователи делают вывод, что отрицательное действие горячей воды на кожу важнее ожидаемого антибактериального эффекта, а потому температура воды должна быть комфортной. Тем более когда речь идёт об интимной зоне.



Несмотря на то что гидротерапия признана одним из основополагающих методов физиотерапевтического воздействия на организм человека (всевозможные души, гидромассаж, показанные в том числе для профилактики и лечения гинекологических заболеваний), вряд ли следует использовать интенсивную струю воды во время интимной гигиены. Во-первых, к каждой из процедур гидротерапии существуют свои показания, противопоказания и технические условия (давление и температура воды, время), что практически невозможно соблюсти в домашних условиях. А чем чревато? Травмой кожи и уничтожением кожного и влагалищного защитного барьера. Кроме того, проникновение воды во влагалище будет серьёзно нарушать тонкий баланс вагинальной экосистемы — а его значение для репродуктивного здоровья переоценить действительно трудно*.



Эта рекомендация имеет под собой все основания, тем более что, похоже, в дискуссии о пользе и вреде бытового спринцевания (а именно с подобной процедурой вполне можно сравнить влияние струи воды, направленной во влагалище и смывающей на своём пути всю лактобациллярную

* См. статью И.М. Оргиянц и В.Ф. Аракелян «Оценка состояния вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии» на с. 91

микрофлору) поставлена точка. В 2010 году американские исследователи предложили доказательства взаимосвязи гигиенических привычек и риска бактериального вагиноза⁵. 3620 женщин в возрастном диапазоне 15–44 года, 13 517 визитов к врачу на протяжении 3 лет — и вот результат: в группе женщин, никогда не применявших спринцевание, бактериальный вагиноз обнаружили у 35%, спринцевание менее одного раза в неделю ассоциировалось с этим диагнозом у 47% пациенток, а ежедневное и чаще увеличивало распространённость этого патологического состояния до 51%.



...А в критические дни — 2–4 раза. Иранские исследователи продемонстрировали влияние интимной гигиены во время менструации на распространённость бактериального вагиноза⁶. Так, в группе женщин, регулярно принимавших душ во время менструации, никаких признаков нарушения микрофлоры половых путей не отмечено у 78%, и лишь у 22% этот диагноз был подтверждён.



Несоблюдение этого правила — прямой путь к колонизации влагалища и мочеиспускательного канала *E. coli* и в результате к возникновению первичных эпизодов и рецидивированию инфекций мочеполовых путей⁷.

[Для интимной гигиены необходимо использовать специальные средства, поддерживающие физиологический уровень pH и естественную микрофлору кожи наружных половых органов и слизистых оболочек.]

Следующие два правила — «Полотенце чистое, пушистое и только твоё» и «Мочалка? Ни за что! Только рукой» — не что иное, как профилактика микротрещин слизистой оболочки и кожи наружных половых органов и контактного инфицирования.



Когда сомнений в необходимости гигиены кожи больше нет, остаётся решить лишь один, но крайне важный вопрос — какое средство использовать для мытья. Очевидно, что мыло не должно мешать коже выполнять важнейшие функции: защитную, терморегуляторную, выделительную, дыхательную. Однако даже самый сбалансированный состав обычного туалетного мыла не лишён важного негативного момента: при растворении компонентов мыла в воде (особенно в горячей) происходит образование свободной щёлочи, вызывающей раздражение кожи, сухость и шелушение. Кстати, тут же происходит нарушение кислотности покрова человеческого тела, а значит, исчезает один из естественных барьеров на пути патогенов.

Вывод очевиден — для интимной гигиены необходимо использовать специальные средства, поддерживающие физиологический уровень pH и естественную микрофлору кожи наружных половых органов и слизистых оболочек. Более того, хорошо бы такое средство оказывало регенераторное действие. И врачу есть что предложить пациентке.

Уже более 7 тыс. лет известны лечебные свойства корня солодки голой, а в наши дни уже бесспорно доказан факт про-



тивовирусной активности глицирризиновой кислоты*, в том числе и в отношении ВПЧ-инфекции⁸. Способствует она и регенерации⁹. И использование её в качестве базового компонента для средства интимной гигиены более чем оправданно. Кроме того, второй компонент геля «Эпиген Интим» — та самая молочная кислота, присутствующая в норме во влагалище и естественным образом успешно защищающая внутренние половые органы от инфекционных агентов.



Что касается вирусов, то вызов сегодняшних реалий мастерству и профессионализму врача в следующем: поливирусное носительство характерно для большей части пациенток, вопрос, по сути, только в том, какие именно вирусы у конкретной женщины. И хорошо, если риск серьёзных нарушений здоровья у неё в связи с ними не очень высок. Но как бы то ни было и каков бы ни был риск, рекомендовать женщине бережное отношение к своему здоровью, популяризировать грамотный подход к гигиене — просто необходимо. **SP**

* См. статью О.В. Качалиной и Х.Ю. Симоновской «Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество?» на с. 80.



Для библиографических ссылок
• Фаткуллин И.Ф., Мунавирова Я.А. Диагностика преждевременного
разрыва плодных оболочек — устаревшее и актуальное //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. —
№3 (2Ф). — С. 103–109.

РОД
ЗАЛ

В госпитализации отказать?

Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек —
устаревшее и актуальное



Авторы: Ильдар Фаридович Фаткуллин, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 КГМУ; Аделя Азатовна Мунавирова, ординатор той же кафедры (Казань)

Копирайтинг: Римма Аветисян, Татьяна Рябинкина

В далёком 1981 году вышел приказ Министерства здравоохранения №43Ф, который вполне однозначно диктовал практикующему врачу такую спорную установку: «Своевременно госпитализировав беременную высокого риска в стационар, врач женской консультации может считать свою задачу выполненной» («Женская консультация», В.Е. Радзинский¹).

Инерция врачебного мышления оказалась настолько мощной, что этим принципом врачи руководствуются и по сей день, регулярно перebarщивая с определением пациенток в группы риска, когда нет никаких осложнений, а беременность протекает вполне физиологично. При этом, несмотря на отсутствие угрожающих факторов, выписать пациентку, занявшую койко-место, до истечения койко-дней будет затруднительно.

Пребывание в стационаре на протяжении 10 дней² в тесном контакте с госпитальной микрофлорой — не лучшее решение для современной беременной, и так не отличающейся особенным здоровьем. Как найти баланс между одним и другим — гипер- и гиподиагностикой? Лучше «перебдеть», чем «недобдеть»? Найти «золотую середину» между двумя этими крайностями — важная задача практического врача.

Диагностическая ловушка

Преждевременный разрыв плодных оболочек — однозначное показание для госпитализации женщины в учреждение

родовспоможения, поскольку риск преждевременных родов в целом у неё составляет 60—70%; это один из наиболее распространённых предикторов досрочных родов и появления на свет недоношенного ребёнка³. В срок до 36 нед 6 дней излитие околоплодных вод **втрое** повышает заболеваемость новорождённых, в том числе респираторным дистресс-синдромом, который возникает у 10—40% недоношенных и служит причиной гибели 40—70% преждевременно родившихся детей⁴. В числе других осложнений — интраамниотическая инфекция (15—30% детей, до 20% смертности), а также внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, ретинопатия, пороки сердца (в том числе открытый артериальный проток) и неврологические нарушения.

[Около 5ф% женщин не могут точно интерпретировать свои выделения, и почти в половине случаев диагностика преждевременного излития околоплодных вод для врача затруднена.]

Роды до срока: справка

Дородовое излитие околоплодных вод — одна из причин преждевременного завершения гестации. Как следует из доклада ВОЗ «Рождённые слишком рано» (Born Too Soon), опубликованного в 2012 году, раньше положенного срока рождается как минимум каждый десятый ребёнок в мире (11,1%)⁵.

Недоношенность занимает первое место в структуре младенческой смертности и служит второй по значимости (после пневмонии) причиной гибели детей в возрасте до 5 лет⁶. В мире, в зависимости от уровня развития медицинской отрасли в стране, показатели выживаемости преждевременно рождённых детей сильно варьируют. В развивающихся странах из-за отсутствия медицинской помощи умирают половина младенцев, рождённых на сроке до 32 нед. В развитых странах погибают 5–18% детей — показатели выживаемости более высокие, что вполне логично⁶.

В России количество преждевременных родов в 2012 году составило примерно 67,8 тыс., что значительно лучше статистики развивающихся стран, но уступает нашим собственным показателям десятилетней давности (2002 год — 47,2 тыс. спонтанных преждевременных родов).

Интервал между излитием околоплодных вод и началом родовой деятельности называют **латентным периодом**. Чем больше срок гестации, тем латентный период короче. У половины женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке беременности более 37 нед схватки начинаются в течение 12 ч, и у 95% — в течение 72 ч⁷. На длительность латентного периода, кроме срока беременности, влияют также маловодие и многоплодная беременность — в этих случаях он обычно короткий. Кроме того, чем крупнее плод, тем быстрее наступают роды: в первые сутки после разрыва плодных оболочек при массе плода 500–1000 г схватки начинаются у 26% женщин; при массе плода 1000–2500 г — у 51%, а если плод весит 2500 г и больше — у 81%.

Ниже представлены страны с наибольшим абсолютным числом преждевременных родов в год⁸. Глубоко впечатляет общий масштаб трагедии — число новорождённых, требующих квалифицированной помощи, больших затрат и труда и финансов, а в последующем социальной поддержки. И это — всего 10 стран.

Индия	3 519 100
Китай	1 172 300
Нигерия	773 600
Пакистан	748 100
Индонезия	675 700
Соединённые Штаты Америки	517 400
Бангладеш	424 100
Филиппины	348 900
Демократическая Республика Конго	341 400
Бразилия	279 300

Преждевременный разрыв плодных оболочек опасен также и для матери. У 13–60% женщин на сроке беременности до 37 нед происходит инфицирование эндометрия и плодных оболочек, что в последующем у 2–13% реализуется в послеродовой эндометрит. У них также возрастает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, выше частота оперативного родоразрешения и послеродовых кровотечений^{9,10}.

Именно по этим причинам в ситуации досрочного завершения беременности роды должны происходить в максимально безопасных условиях, лучше всего — **в стационаре III уровня** или в хорошо оснащённом II уровня после токолитической терапии родовой деятельности, что даст минимально необходимое время (хотя бы 24 ч) для созревания лёгких плода под влиянием вводимого дексаметазона или бетаметазона. Вовремя «поймать», не пропустить риск преждевременных родов и быстро обеспечить **маршрутизацию** беременной — одна из самых глобальных задач современного российского родовспоможения.

Преждевременными родами должны заниматься специалисты с большим опытом «потока», например сотрудники перинатального центра. В учреждениях I уровня меньше (а где-то и вообще отсутствуют) опытных кадров, беднее оснащение, слабее развиты отделения выхаживания недоношенных — всё это снижает шансы на благополучный исход. Не поставленный вовремя диагноз может **лишить женщину с преждевременными родами по-настоящему качественной медицинской помощи**. Так что диагноз нужно ставить точно.

Однако есть и другая сторона риска: необоснованная госпитализация, когда угрозы преждевременных родов на самом деле нет.

Капканы гипердиагностики

Классическая формулировка «лечь на сохранение» довольно глубоко укоренилась не просто в медицинской — даже в бытовой лексике. И если до 22 нед, согласно приказу №1687н (с 2012 года заставившему пересматривать всю систему родовспоможения), «на сохранение» кладут в гинекологическое отделение, то уже с 22 нед — именно в роддом¹¹. При этом совсем не редкость, а скорее правило (и парадокс!), что беременных вообще ничего не беспокоит (основания для направления чаще всего — «повышенный тонус матки»), а доказательного лечения они там, если не принимать во внимание физиопроцедуры и свечи с папаверином, не получают. Между тем хорошо известно, что свечи с папаверином, по сути, плацебо и активное вещество не высвобождается из свечной основы, а физиопроцедуры, даже если результативность у данной категории пациенток доказана (у единичных методик), можно проходить и вне стационара.

К тому же «лечение» может быть и не безвредным. Важная проблема — неминуемая **полипрагмазия** в соответствии с простой логикой: раз лежит, значит, нужно «подлечить». В акушерстве максимум назначаемых препаратов фигурирует при лечении и профилактике именно угрозы прерывания беременности (23%), несколько меньше — при фетоплацентарной недостаточности (12%), гиповитаминозе (11%), анемии (11%) и гестозе (10%)¹².

Кстати, средний и младший медперсонал очень часто запрещает беременным «на сохранении» даже просто ходить, требует неукоснительного соблюдения постельного режима, хотя польза от него не доказана, а риск тромбоэмболии он действительно увеличивает^{13,14}.

В числе других опасностей, которым беременная подвергается в роддоме, также внутрибольничные инфекции и влияние психоэмоционального стресса.

Внутрибольничные инфекции. Специалисты, работающие в Институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), отмечают шесть самых распространённых микроорганизмов, обитающих в российских стационарах и замеченных в роли «внутрибольничных инфектов»: энтерококк, стафилококк, клебсиелла, ацинетобактер, синегнойная палочка и энтеробактер. Самое печальное, что, согласно литературным данным, именно эти бактерии уже замечены в роли суперинфектов. Более того, шестие резистентных штаммов по стране уже началось, и в ноябре 2013 года на конференции «Инфекции и инфекционный контроль» в Москве впервые прозвучало: супермикробы ответственны за летальные исходы в **родильных** стационарах¹⁵. Создание новых действенных антибиотиков против устойчивых микроорганизмов пока чрезвычайно далеко от воплощения в реальную практику. В США в течение года жертвами внутрибольничной инфекции становятся около 2 млн пациентов, при этом гибнут около 100 тыс. человек¹⁶.

В России число эпизодов внутрибольничных инфекций зафиксировано на уровне всего лишь около 30 тыс. в год, что при полном отсутствии статистики смертельных исходов¹⁷ наводит на простую мысль о неразработанной системе регистрации как таковой. Если построить простую пропорцию по аналогии с заокеанскими показателями, при зарегистрированном числе госпитальных инфекций смертность от них должна составлять примерно 1350 пациентов ежегодно. И это если не учитывать, что количество людей, попадающих в отечественные стационары, такое же, как в США, — примерно 30 млн в год. Как тут не задуматься, адекватна ли у нас статистика?

Самый надёжный способ избежать внутрибольничной инфекции и миними-

зировать риск как для беременной или роженицы, так и для её ребёнка — **вовсе не попадать в стационар**. И конечно, чем меньше времени пациентка проведёт в госпитальных стенах, тем ниже риск.

Психоэмоциональный стресс. Многие беременные подвержены резким эмоциональным порывам. Госпитализация —

недостаточности, задержки роста плода, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела^{18,19}. Соответственно, и исходы родов для матери и ребёнка могут быть ухудшены самым простым образом — неоправданным помещением практически здоровой беременной в стационар.

[«Несмотря на то, что доктора лечили его, пускали кровь и давали пить лекарства, он всё-таки выздоровел». Л.Н. Толстой, «Война и мир»]

дополнительный психотравмирующий фактор: непривычная среда, перемена обстановки, неопределённость будущего вызывают беспокойство даже у практически здоровых и небеременных. По данным литературы, тревожные расстройства существенно и негативно влияют на течение беременности и перинатальные исходы: возрастает риск плацентарной

Вывод более чем очевиден: женщине без серьёзных показаний нечего делать в родильном доме. Может быть, именно с разумным подходом к госпитализации связано то обстоятельство, что отделения патологии беременности — российская особенность, идущая корнями из советского прошлого. В странах, где традиционно принято тщательнее про-



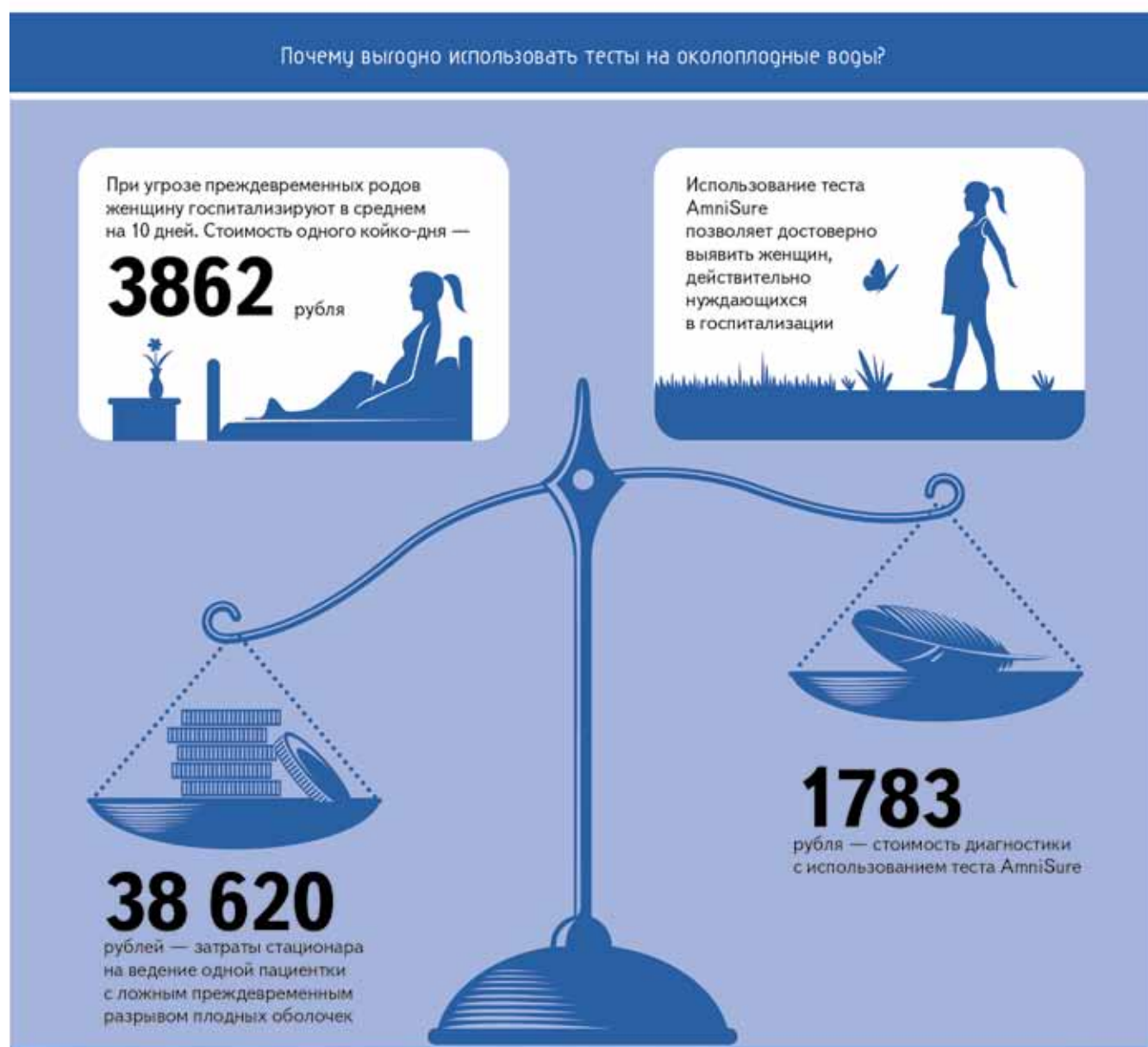
считывать расходы на государственное здравоохранение (Европа, Северная Америка), таких отделений нет. Очевидно, что там в полном объёме используют все современные диагностические методики, позволяющие «на входе отфильтровать» все ложные показания для госпитализации.

Применительно к преждевременному разрыву плодных оболочек такие эффективные диагностические тесты в настоящее время есть уже и в России.

Трудности метода

В классических случаях преждевременного разрыва плодных оболочек вопросов обычно не возникает. Обильные прозрачные выделения из половых путей, выраженное подтекание амниотической жидкости, уменьшение объёма живота и высоты стояния дна матки — прямые показания для активной врачебной тактики.

[В странах, где принято тщательно просчитывать расходы на государственное здравоохранение, отделений патологии беременности нет. Используемые там диагностические методики позволяют «на входе отфильтровать» все ложные показания для госпитализации.]



Известно, что 20–25% беременных госпитализируют с подозрением на преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной и недоношенной беременности. При этом у 40% из них не происходит обильного подтекания амниотической жидкости, а 47% врачей не уверены в диагнозе, основанном только на осмотре в зеркалах²⁰.

Значительно сложнее поставить правильный диагноз при небольших, так называемых субклинических разрывах, когда амниотической жидкости выделяется мало. Около 50% женщин не могут точно интерпретировать свои выделения, и почти в половине случаев диагностика преждевременного излития околоплодных вод для врача затруднена. Специалисту приходится дифференцировать это состояние с недержанием мочи, наличием спермы во влагалище и/или инфекционным процессом с обильными выделениями. Традиционно для выявления разрыва плодных оболочек используют сочетание трёх методов: осмотр при помощи зеркал, микроскопическое исследование и измерение pH влагалища (нитразиновый тест). Однако совокупные чувствительность и специфичность указанных методик не дают возможности сразу же поставить знак равенства между заключениями «Клинические и лабораторные результаты не выявили признаков преждевременного разрыва плодных оболочек» и «Разрыва амниотических оболочек нет».

В случае отрицательного результата врачам следует проводить диагностические мероприятия повторно — после длительного постельного режима²¹. Другой вариант доказать целостность плодных оболочек — провести УЗИ, однако и этот способ нельзя считать достаточно информативным, так как он не выявляет факт разрыва, а только определяет объём амниотической жидкости, который может изменяться и при других патологических состояниях.

Именно поэтому подобную схему диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек следует причислить к «имеющим историческое значение», однако сегодня уже неактуальным. Достоверные методики, гарантирующие высокую точность положительных и отрицательных результатов, сегодня основаны на выявлении белков, типичных для амниотической жидкости.

Правильный вектор

Новые способы диагностики, «золотой стандарт», позволяющий доказать принадлежность явно или неявно подтекающей жидкости к околоплодным водам, стали активно изучать около 40 лет назад, с появлением технологии промышлен-

ленного синтеза антиген-специфичных моноклональных антител*. Эти антитела «нацелены» только на один антиген, в конкретном случае — на белок, присутствующий только в околоплодных водах. Антитело, к которому присоединена цветовая метка, находит в образце биологической жидкости именно этот конкретный антиген и образует с ним комплекс «антиген—антитело + цвето-

* Моноклональные антитела — продукт синтеза иммунных клеток, принадлежащих к одной клеточной линии, клонов единственной клетки-предшественницы. Такие антитела вырабатываются обычно против белков и полисахаридов, их используют для выявления конкретных биологических маркеров.

Исторический экскурс

Обнаружение амниотической жидкости путём осмотра при помощи зеркал — самый простой способ диагностики: женщину просят покашлять («проба кашлевого толчка») и в случае появления выделений из цервикального канала ставят диагноз преждевременного разрыва околоплодных оболочек. Количество околоплодных вод представляет собой так называемый индекс амниотической жидкости, который определяют при УЗИ с численным выражением в виде суммы высоты четырёх «карманов» амниотической полости. Метод достаточно субъективен, а вердикт может оказаться ошибочным. Для верификации диагноза, как правило, прибегают к лабораторным методам.

Микроскопическое исследование мазка из влагалища осуществляют путём нанесения жидкости, выделяемой из половых путей, на предметное стекло. Околоплодные воды при кристаллизации образуют рисунок, похожий на листья папоротника (феномен папоротника).

Нитразиновый тест — метод определения pH влагалища с помощью специальных индикаторных полосок. В норме среда влагалища кислая (pH 3,8–4,2), а при поступлении околоплодных вод приближается к нейтральной или слабощелочной (pH 7–7,7).

Традиционные методы диагностики не утратили свою силу и информативность, однако не отвечают современным потребностям из-за низкой чувствительности и специфичности — так называемых операционных характеристик исследования или теста (см. табл.). Кроме того, при увеличении интервала времени от момента нарушения целостности плодных оболочек достоверность этих диагностических способов снижается¹⁰.

Характеристики традиционных методов диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек

Традиционные методы	Чувствительность*, %	Специфичность**, %
Микроскопия ^{10,22}	50–63	71–86
Нитразиновый тест ¹⁰	72–88	64–68
Осмотр, микроскопия мазка ²²	85	79
Осмотр, нитразиновый тест ²³	72	98
Доля правильных отрицательных результатов, %		
Осмотр, нитразиновый тест, микроскопия мазка ²⁴	55	

* Чувствительность — доля истинноположительных результатов среди всех проведённых исследований.

** Специфичность — доля истинноотрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых.

вая метка». В последующем с помощью хроматометрических лабораторных методик можно определить, сколько в образце содержится цветных меток, а следовательно, комплексов «антиген—антитело». Важная особенность использования моноклональных антител заключается в том, что они не реагируют на другие белки — мочи, спермы и иных возможных компонентов влагалищного содержимого.

Многие разработанные тест-системы в большинстве случаев дают неверные результаты, особенно тогда, когда статус плодных оболочек не известен.

С одной стороны, если базальная концентрация используемого антигена высока, ложноположительный тест наблюдают даже при интактных оболочках. Напротив, при незначительном преждевременном разрыве плодных оболочек в присутствии низких базальных концентраций антигена тест может показать ложноотрицательный результат.

В клиническую практику было внедрено несколько иммунохроматографических тестов, превосходящих традиционно используемые методы диагностики по достоверности результатов. Наиболее популярные из этих методик следующие:

1) тест на протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1);

2) тест на плацентарный α -микроглобулин-1 (ПАМГ-1).

ПСИФР-1 вырабатывают клетки печени, а также децидуальные клетки эндометрия во время беременности. ПСИФР-1 способен соединяться с остатком фосфорной кислоты, и степень фосфорирования в различных средах и тканях организма варьирует. В амниотической жидкости преобладающей формой служит нефосфорилированный ПСИФР-1, хотя присутствуют и другие, фосфорилированные формы. Иммуноферментный анализ

с использованием специфического моноклонального антитела позволяет определить все формы ПСИФР-1 в вагинальном секрете и диагностировать преждевременный разрыв плодных оболочек. Чувствительность и специфичность метода также неплохи — 73,9–89,3 и 77,8–82,7% соответственно.

ПАМГ-1 — органоспецифический антиген плаценты, описанный впервые проф. Дмитрием Дмитриевичем Петруниным и соавт. в 1975 году. Его концентрация в амниотической жидкости составляет 2000–25 000 нг/мл. Тест на определение ПАМГ-1 имеет более низкий порог чувствительности (5 нг/мл), чем анализ на выявление ПСИФР-1 (25 нг/л), что позволяет получать достоверные результаты даже при субклинических разрывах плодных оболочек и следовых количествах амниотической жидкости во влагалище^{25–27}. Чувствительность метода — около 99%, специфичность — 87,5–100%^{24,28}.



Мнения практиков

Опытом применения теста на ПАМГ-1 поделился с редакцией Казанский роддом №1 при городской клинической больнице №7 (зав. отделением патологии беременных — канд. мед. наук Фарид Ильдарович Фаткуллин). Было проанализировано 30 случаев применения анализа на ПАМГ-1 в диагностике неочевидного подтекания околоплодных вод.

10 пациенток с доношенной беременностью (37–39 нед) поступили в приёмное отделение с жалобами на «подтекание околоплодных вод». Тест оказался положительным у восьми, и эти женщины совершенно логично были переведены в родильный блок и родоразрешены. Оставшихся двух пациенток с отрицательным результатом анализа выписали домой; повторно они поступили через 7 и 12 дней с тем, чтобы благополучно родить через естественные родовые пути.

В группе женщин с недоношенной беременностью и подозрением на преждевременный разрыв плодных оболочек (n=20) исходы были следующими: у 10 пациенток с положительным результатом теста в скором времени после госпитализации развилась спонтанная родовая деятельность, восемь с отрицательным результатом были отправлены домой, а две — тоже с отрицательным — всё-таки были госпитализированы с диагнозом «угроза преждевременных родов». Примечательно, что обе были выписаны на 5-е сутки (подписав отказ от дальнейшего стационарного лечения), поскольку родовая деятельность у них так и не развилась.

На данный момент наиболее распространённый и узнаваемый в нашей стране способ определения ПАМГ-1 во влагалищном содержимом — тест «АмниШур» (AmniSure). На его точность не влияет возможное присутствие других биологических жидкостей в вагинальной среде²⁹. Не менее важно, что его информативность одинаково высока при использовании на разных сроках гестации в широком диапазоне — от 11 до 42 нед^{20,24,30}.

Прогностическая ценность диагностических тест-полосок «АмниШур» подтверждена исследованиями. В частности, в 2011 году был проведён сравнительный анализ теста с традиционными методами диагностики. В недавнем малайзийском исследовании (2013) участвовали 211 женщин. У 187 из них по результатам **предварительного обследования** (клиническая симптоматика, общий и гинекологический осмотр) был диагностирован разрыв плодных оболочек. Дальнейшее наблюдение и обследование показало, что на самом деле нарушение целостности плодных оболочек произошло у 179 беременных, что позднее было подтверждено динамикой симптомов у пациенток. А при использовании стандартных способов диагностики осложнение было выявлено лишь у 146 женщин, что в очередной раз подтверждает недостаточную чувствительность этих методов³¹.

Тест на определение ПАМГ-1 позволяет диагностировать даже небольшие разрывы плодных оболочек, избежав, однако, гипердиагностики. В сомнительных ситуациях, когда какие-либо клинические признаки излития околоплодных вод отсутствуют, а результат теста, тем не менее, положительный, можно с уверенностью констатировать факт нарушения целостности плодных оболочек. В таком случае пациентку необходимо госпитализировать и провести весь комплекс лечебных мероприятий, адекватных сроку гестации и состоянию плода. Напротив, при отрицательном результате теста беременная вполне может быть отпущена под амбулаторное наблюдение, а значит, пребывание в стационаре не будет представлять для неё и для ребёнка необоснованной опасности. Да и с экономической точки зрения выгода оказывается налицо — см. инфографику³².



Не направлять в стационар беременную без веских на то причин — задача со многими неизвестными. С одной стороны, существует риск госпитализировать без показаний, с другой — небоснованно отказать в госпитализации по причине ошибочной гиподиагностики. И здесь не стоит ставить вопрос, что же лучше, — нужно просто использовать самые доказательные и современные из возможных диагностических методик.

Женщины, лежащие без показаний в отделениях патологии беременности, — до сих пор характерная черта российского здравоохранения, наследие бездоказательной медицины и неточных диагностических методов. Пора осваивать новые горизонты. **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

AmniSure®

Тест на преждевременный разрыв плодных оболочек

РЕКОМЕНДОВАН:



- ✓ ~99% ТОЧНОСТЬ
 - ✓ НЕ ТРЕБУЕТ ОСМОТРА В ЗЕРКАЛАХ
 - ✓ ДОСТОВЕРНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЧЕРЕЗ 5 МИНУТ
 - ✓ ДОСТОВЕРНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЧЕРЕЗ 5 МИНУТ
 - ✓ ПРИМЕНИМ НА ЛЮБЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ
- ОПРЕДЕЛЯЕТ УНИКАЛЬНЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПАМГ-1



На правах рекламы.

Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/10154 от 15 августа 2011 года.



© 2014 QIAGEN | Кайджен РУС | www.amnisure.com | amnisure.ru | +7 (499) 703 15 56

Автоматическая некоммерческая организация дополнительного профессионального образования
ОТКРЫТЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ КОММУНИКАЦИИ
курсы и семинары для врачей онлайн



Непрерывное бесплатное образование
для врачей акушеров-гинекологов:

- Ведущие российские и международные эксперты
- Участие в семинарах онлайн и в записи с компьютеров, планшетов и смартфонов
- Актуальные тематики
- Возможность задать вопросы устно по бесплатному номеру, или письменно в чате
- Пройти тестирования по прослушанным лекциям и получить сертификат

Подробнее на www.openmedcom.ru
или по тел. 8 800 333 66 58

На правах рекламы.



university

Для библиографических ссылок
• Виноградова Е.А., Рябинкина Т.С., Дробышева Л.В.
Новое положение о присвоении учёных званий //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens,
2014. — №3 (20). — С. 111–115.

что ВАК грядущий нам готовит?

Новое положение о присвоении учёных званий

Авторы-обозреватели:

Екатерина Антоновна Виноградова;

Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens

(Москва); Лилиана Валерьевна Дробышева,

зав. отделом диссертационных советов РУДН

(Москва)

В нашей стране ещё со времён СССР функционирует странная, с точки зрения мировой практики, система ранжирования степеней академической карьеры. Так повелось, что учёное звание и учёная степень у нас — это два разных понятия, первое из которых соответствует положению на кафедре, а второе — научным достижениям того или иного специалиста. Однако в данный момент мы становимся свидетелями реформы, цель которой — привести то и другое к единому знаменателю.

Преобразования коснутся (и это уже происходит!) диссертационных советов, правил научных публикаций и самой структуры научных «регалей». Сейчас идут последние экспертизы защищённых по старым правилам работ, проходит защита последних диссертаций, поданных по прежним требованиям, и дальше всё начнётся «по-взрослому» — по новым официальным документам.

Председатель Высшей аттестационной комиссии (ВАК), ректор РУДН акад. РАО Владимир Михайлович Филиппов, неоднократно сообщал в своих интервью о необходимости реформы. Уже сейчас ряд диссертационных советов в нашей стране признаны «лишними» и закрыты (и их совсем немало, многие с полувековой историей), а оставшиеся должны будут регулярно подтверждать свои полномочия в соответствии с новыми требованиями. Также изменены правила формирования ваковских экспертных советов, каждый из которых отвечает за свою научную отрасль — от металлургии до филологии, — и их президиумов; преобразуется система аттестации, будет внедрена федеральная информационная система аттестации научных кадров (в том числе электронная).

На II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения», прошедшем в Новосибирске

3–5 апреля, было проведено первое публичное обсуждение намеченных и начавшихся реформ. В нём принимала участие одна из разработчиков новых положений — заведующая отделом диссертационных советов РУДН Лилиана Валерьевна Дробышева. Некоторые её комментарии о том, что изменилось в порядке присуждения учёных званий, мы приводим ниже.

Кафедральные звания превращаются...

Согласно постановлению Правительства РФ от 10.12.2013 года №1139 «О порядке присвоения учёных званий», кафедральные звания отныне будут звучать по-новому: старший научный сотрудник и доцент по кафедре становятся доцентами, а профессор по кафедре — просто профессором. Интересно, что система аттестации учёных

званий для каждого из них работает немного по-разному. Об этом ниже.

Л.В. Дробышева: Учёное звание теперь присваивается только в соответствии с учёной степенью. Это значит, что кандидат наук не сможет занять должность профессора.

Как стать профессором

В соответствии с номенклатурой специальностей, утверждённой Министерством образования и науки РФ, учёные звания могут быть присвоены лицам, осуществляющим в организациях педагогическую и научно-исследовательскую деятельность. Предполагается, что эти специалисты должны обладать высоким педагогическим мастерством, иметь глубокие профессиональные знания и научные достижения.

Л.В. Дробышева: Совет организации (учёный, научный, научно-технический, аттестационный) — коллегиальный орган управления, уполномоченный на решение вопроса о представлении соискателя к учёному званию.

Научный или научно-педагогический работник на день представления аттестационного дела в совет организации по присвоению учёного звания профессора должен соответствовать сразу нескольким требованиям. Во-первых, иметь **опубликованные учебные издания и научные труды**. В их число входят патенты на изобретения и иные объекты интеллектуальной собственности, используемые в образовательном процессе. При этом за последние 10 лет по научной специальности, указанной в аттестационном деле, должно быть выпущено не менее **трёх** учебников или учебных пособий в соавторстве или **одно** издание, где соискатель выступает единственным автором. А за последние 5 лет — не менее пяти научных трудов по этой специальности. Научные труды должны быть опубликованы в рецензируемых научных изданиях, список которых установлен Министерством образования и науки РФ*.

Л.В. Дробышева: Реформа затронула и Перечень рецензируемых журналов. В декабре 2013 года Рабочая группа во главе с академиком Михаилом Кирпичниковым разработала новые требования к Перечню: 12 качественных критериев и 13-й — импакт-фактор журнала, говорящий об авторитетности издания. Если журнал будет развиваться, то тогда приобретёт нужный импакт-фактор. В результате издание автоматически будет внесено в Перечень. Цель таких нововведений — исключение рычага коррупционности: с недостаточным импакт-фактором в указанный Перечень никто не сможет включить журнал.

Во-вторых, **чтение курса профессиональных лекций**. Педагогическая деятельность для будущего профессора очень важна, особенно с учётом объединения прежнего «кафедрального звания» с учёной степенью. Так, соискатель должен преподавать

не менее чем на 0,25 ставки (в том числе как совместитель) по программам высшего и/или дополнительного профессионального образования по своей специальности, может быть педагогический стаж **не менее 5 лет**. А стаж по научной деятельности должен быть **от 10 лет**. Соискатель на звание профессора обязан быть научным руководителем или консультантом **не менее чем трёх** (для работников образовательных организаций) и **пяти** (для работников научных организаций) соискателей на степени кандидатов и докторов наук, при этом тема диссертации хотя бы одного из них должна соответствовать научной специальности будущего профессора.

Соискатель учёного звания профессора **должен уже быть доктором наук** или иметь соответствующую степень, полученную в иностранном государстве, если в РФ её признают, а обладателю предоставляют те же академические и/или профессиональные права, что и доктору наук. А со дня присвоения соискателю учёного звания доцента должно пройти **не менее 3 лет**. Интересно, что учёные звания, причём и профессора, и доцента, могут быть присвоены гражданам иностранных государств, приглашённым на педагогическую и/или научную работу в организации, если эти специалисты соответствуют требованиям к соискателям.

Кроме того, соискатель обязан работать по трудовому договору в организации, представляющей его к званию, и замещать такие должности, как профессор, заведующий кафедрой, директор, заместитель директора, главный научный сотрудник, декан факультета, руководитель или заместитель руководителя по научной работе (научно-исследовательской, учебной, учебно-методической), первый проректор, проректор, ректор, главный научный сотрудник. Стаж непрерывной работы в этих должностях — **не менее 2 лет**.

Л.В. Дробышева: Здесь мы видим ряд законодательных нововведений. Так, раньше на должность профессора мог быть назначен кандидат наук, т.е. на законных основаниях допускалось несоответствие занимаемых должностей учёным званиям. Теперь же Минобрнауки России неукоснительно требует: звание профессора может получить только штатный сотрудник организации, обязательно имеющий учёную степень доктора наук на протяжении не менее 3 лет. Кроме того, ранее соискателю необходимо было подготовить не менее двух лиц, которым присуждены учёные степени, при этом не было уточнений, по какой научной специальности они должны защищаться.

Цель — звание доцента

Доцента выбирает совет организации, где трудоустроен сотрудник. Чтобы стать доцентом, научный или научно-педагогический работник на день представления аттестационного дела в совет организации должен иметь **опубликованные учебные издания и научные труды**. Достаточным считают **не менее 20** учебных изданий и научных трудов (в том числе в соавторстве), включая патенты на изобретения и иные объекты интеллектуальной собственности, полезные для образовательного процесса. При этом за последние 3 года должно выйти не менее **двух** учебных изданий и **трёх** научных трудов по специальности, указанной в документах. Учитываются толь-

* Более подробный материал на эту тему см. в будущих выпусках журнала SP.

ко те научные труды, которые вошли в рецензируемые издания.

Соискатель в своей организации и по своей специальности непременно должен участвовать в образовательном процессе, читая **курс лекций** или проводя **иные профессиональные занятия** по программам высшего и (или) дополнительного профессионального образования. При этом как педагог он должен быть трудоустроенным не менее чем на 0,25 ставки (в том числе в роли совместителя).

Кроме того, это звание могут получить только **доктора или кандидаты наук** либо специалисты, имеющие аналогичную степень, полученную в иностранном государстве, признанную в нашей стране.

Что касается стажа, то в качестве научного и педагогического работника будущий доцент должен проработать **не менее 5 лет**, в том числе иметь чисто преподавательский стаж **не менее 3 лет** по специальности, указанной в аттестационном деле. Дополнительно сотрудник в своей организации должен **не менее 2 лет** работать старшим, ведущим научным сотрудником или в одной из тех должностей, что и соискатель на звание профессора.

Что делают в министерстве?

Министерство образования и науки РФ проверяет комплектность и правильность оформления документов, представляемых для рассмотрения вопроса о присвоении учёного звания. Если выявлен «некомплект» или что-то оформлено не так, как нужно, аттестационное дело возвращают в представившую его организацию, объясняя причину возврата, чтобы можно было устранить недостатки.

Срок рассмотрения аттестационного дела в Министерстве образования и науки — не дольше 6 мес. В случае проведения дополнительной экспертизы срок может быть продлён ещё на 3 мес. По результатам проверки аттестационного дела Министерство образования и науки РФ принимает решение: или присвоить учёное звание, или отказать. Если же получен отказ, то повторно подать запрос на предоставление этому соискателю учёного звания можно **не ранее чем через 1 год**.



© Rawpixel / iStock

Л.В. Дробышева: Нововведение такое: приказ Министерства образования и науки РФ о присвоении учёного звания и выдаче аттестата либо об отказе в течение 10 дней должен быть размещён на официальном сайте министерства в интернете и в федеральной информационной системе государственной научной аттестации.

Лишение учёных званий

Министерство образования имеет возможность лишить специалиста учёного звания, если с момента его присвоения прошло не более 10 лет, однако основания для этого должны быть более чем веские.

Заявление о лишении учёного звания подаётся в Министерство образования

и науки РФ на бумажном носителе или в электронной форме, если использована электронная подпись.

В некоторых случаях заявление о лишении учёного звания даже не будет рассмотрено. Например, если аналогичные заявления в отношении этого лица и по тем же основаниям уже фигурировали в министерстве и решение по ним уже принято. Или если заявление не содержит всей требуемой информации, а тем более если его текст невозможно прочитать или в нём употреблены нецензурные либо оскорбительные выражения.

Если же заявление принято к рассмотрению, то Министерство образования и науки обязательно сообщает об этом факте, во-первых, организации, которая представляла соискателя к присвоению звания, а во-вторых, самому доценту или профессору, на которого подано заявление. Затем организация должна в течение 2 мес собрать



[Как бы ни поступило Министерство образования и науки относительно протестного заявления по поводу снятия учёного звания и аннулирования аттестата, принятое решение может быть обжаловано в судебном порядке.]

по этому поводу совет и отправить в министерство стенограмму заседания и заключение совета, подписанные председателем и учёным секретарём, заверенные печатью.

Министерство образования и науки РФ на основании заявления о лишении учёного звания и мотивированного заключения организации пересматривает аттестационное дело и в течение 6 мес принимает решение: либо действительно лишить звания и аннулировать аттестат о его присвоении, либо отказать заявителю.

В случае же, когда решено снять учёное звание и аннулировать аттестат, приказ министерства об этом в течение 10 дней со дня принятия решения должен быть размещён на официальном сайте министерства в интернете и в федеральной информационной системе научной аттестации. Выписки

из этого постановления направляются лицу, подавшему протестное заявление, в организацию, представляющую соискателя, а также самому лишённому лицу. Впрочем, если решено звание сохранить, а поданное заявление отклонить, об этом тоже им всем сообщают.

Как бы ни поступило Министерство образования и науки относительно протестного заявления, принятое решение может быть обжаловано в судебном порядке.

Л.В. Дробышева: Стоит обратить внимание — раньше требований к заявлению о лишении учёного звания было меньше. Другое важное законодательное нововведение — наконец установлен срок давности по протестным заявлениям, и если звание было присвоено более 10 лет назад, снимать его уже не станут.

Восстановление учёных званий

Министерство образования и науки РФ может не только лишать учёных званий, но и восстанавливать их, если звание было отнято не более 10 лет назад. Например, бывает, что основанием для лишения звания послужило лишение учёной степени; тогда в случае её восстановления специалисту возвращают и учёное звание. В других случаях могут появиться новые сведения о том, что основания для лишения учёного звания были необоснованными или что порядок процедуры лишения не был соблюден.

Заявление о восстановлении учёного звания может быть подано любым физическим или юридическим лицом в Министерство образования и науки на

бумажном носителе или в электронной форме с электронной подписью.

Сотрудники Министерства образования и науки обязательно информируют о полученном заявлении организацию, представлявшую соискателя. И тогда организация в течение 2 мес должна по этому поводу созвать совет, а затем представить министерству стенограмму его заседания и заключение совета с подписью председателя, учёного секретаря и печатью.

Принимая к сведению результаты заседания, Министерство образования и науки РФ в течение 6 мес решает, восстановить учёное звание или же отказать. Как и в случае с лишением учёного звания, приказ о его восстановлении в течение 10 дней со дня его подписания должен быть размещён на официальном сайте министерства в интернете и в федеральной информационной системе государственной научной аттестации.

Л.В. Дробышева: Ещё одно новшество — система аттестации научных работников становится более прозрачной, более справедливой. Практически вся информация теперь доступна в интернете.



Полный перечень вводимых изменений намного значительнее. Что касается учёных степеней, то новое положение в числе прочего регламентирует количество и качество публикаций по теме диссертации (10 для докторской и три для кандидатской — в изданиях, включённых в Перечень), порядок её защиты и публикации, а также критерии лишения учёных степеней. По новым правилам все диссертации должны быть размещены онлайн: кандидатские — как минимум за 1 мес, докторские — за 3 мес до защиты.

Деятельность акад. РАО В.М. Филиппова в качестве председателя ВАК началась как раз с получивших большой резонанс случаев фальсификации публикаций и плагиата диссертаций. Соответственно, в новые положения включены и пункты об ответственности за плагиат, в том числе об ответственности диссертационных советов и научных руководителей, пропустивших такую «халтуру».

Подробнее о публикациях, необходимых для получения учёных званий и учёных степеней, редакция SP готовит материал в один из ближайших номеров. Основное изменение в этой области состоит в том, что перечень ваковских журналов будет пересмотрен и существенно сокращён, и авторам научных публикаций лучше всего будет научиться ориентироваться в рейтинге информативности и важности журналов, освоить такие понятия, как «импакт-фактор», «индекс Хирша», и ряд других.

Впрочем, журнал SP всегда готов помочь в этом своим читателям! **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Пять руководств к действию

1. Постановление Правительства РФ от 23 сентября 2013 года №836 об утверждении положения о Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.
2. Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 о порядке присуждения учёных степеней.
3. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2013 года №1139 о порядке присвоения учёных званий (рассматриваемое в этом материале).
4. Постановление Правительства РФ от 18 ноября 2013 года №1035 о федеральной информационной системе государственной научной аттестации.
5. Положение о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, доктора наук, утверждённое Приказом Министерства образования и науки РФ от 13 января 2014 года №7.

Федеральная информационная система

Документ разработан Министерством образования и науки РФ. Постановлением от 18 ноября 2013 года №1035 утверждены Правила создания и ведения федеральной информационной системы государственной научной аттестации.

Информационная система создана в рамках модернизации системы государственных услуг:

- по присуждению учёных степеней и званий, их лишению и восстановлению;
- по выдаче по ходатайствам образовательных и научных организаций разрешений на создание на их базе диссертационных советов, определению и изменению составов этих советов, определению специальностей, по которым эти советы будут принимать диссертации к защите;
- по признанию в РФ учёных степеней и званий, полученных в иностранных государствах;
- по размещению в интернете сведений о диссертационных советах, научных руководителях, научных консультантах, оппонентах и ведущих организациях, авторефератов и полных текстов диссертаций, отзывов научных руководителей, научных консультантов, официальных оппонентов и других отзывов на диссертации и авторефераты, апелляций на решения диссертационных советов по вопросу о присуждении учёных степеней;
- по информационной поддержке деятельности ВАК.

Оператором информационной системы выступает Министерство образования и науки РФ. Постановление вступило в силу с 13 января 2014 года.

Литература и источники:

«ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру». Добрецова Т.А., Маклецова С.А.

1. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2001. 110 p.
2. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 256 p.
3. Global risks 2013. 8th Edition. Geneva: WEF, 2013. 80 p.
4. Shlaes D.M. Antibiotics. The Perfect Storm. Springer Science+Business Media B.V., 2010. 110 p.
5. Докинз Р. Расширенный фенотип: длинная рука гена. М.: Астрель, 2010. 512 с.
6. Gilmore M.S. The molecular basis of antibiotic resistance: where Newton meets Darwin // Int. J. Med. Microbiol. 2012. Jul. Vol. 292 (2). P. 65.
7. Рафальский В.В. Война с микробами: вторая жизнь антибиотиков // Урология сегодня. 2013. №2. 20 с.
8. Bhardwaj A.K., Vinothkumar K., Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance // Recent. Pat. Antifect. Drug. Discov. 2013. Apr. Vol. 8 (1): P. 68–83.
9. Enterohaemorrhagic Escherichia coli (EHEC). WHO, 2011.
10. Марков И.С. Осторожно, антибиотики: оранжевый сигнал тревоги! Киев: АртЭк, 2012. 32 с.
11. Higgins J., Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0. West Sussex, Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Ltd., 2011.
12. Antibiotic resistance threats in the United States. CDC, 2013. 114 p.
13. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study // Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10. P. 597–602.

«Как правильно?»

1. Штунь А.И. Латинский язык для медиков: Конспект лекций. М.: Эксмо, 2007. 39 с.
2. Чернявский М.Н. Латинский язык и основы медицинской терминологии. М.: ШИКО, 2007. С. 177, 180, 190, 191.
3. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов: Практическое пособие. М.: Медицина, 2005. 1591 с.
4. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т. М.: Советская энциклопедия, 1982–1984.
5. Большой словарь медицинских терминов. М.: Центрполиграф, 2007. 960 с.

«Молочные железы: задача поставлена» Рожкова Н.И., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В.

1. 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.
2. 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. Vol. 8. №4. P. 175–181.
3. Carmichael A.R. Can Vitex agnus castus be used for the treatment of mastalgia? What is a Current Evidence? // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2008. Vol. 5. №3. P. 247–250.
4. Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011. №1. С. 342–346.
5. Киселёв В.И. и др. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенситизации опухолей. М.: Изд-во Димитрийд График Групп, 2007. 128 с.
6. Clevenger Ch.V. et al. The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma // Endocrine Reviews. 2003. Vol. 24. №1. P. 1–27.
7. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных

желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. №1. С. 2–4.

8. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. Т. 1. №14. С. 12–16.
9. Сотникова Л.С. и др. Сочетание доброкачественной дисплазии молочных желез с вегетативной дисфункцией // Сибирский медицинский журнал. 2010. №4. С. 94–96.

«Все ли лактобактерии одинаково полезны?» Савичева А.М., Шалепо К.В., Назарова В.В., Меньухова Ю.Н.

1. Li J. et al. Importance of vaginal microbes in reproductive health // Reprod. Sci. 2012. Vol. 19. №3. P. 235–242.
2. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118. №5. P. 533–549.
3. Yamamoto T. et al. Bacterial Populations in the vaginas of healthy adolescent women // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2009. Vol. 22. №1. P. 11–18.
4. Alqumber M.A. et al. A species-specific PCR for Lactobacillus iners demonstrates a relative specificity of this species for vaginal colonization // Microb. Ecol. Heal. Dis. 2008. Vol. 20. №3. P. 135–139.
5. Castro J. Reciprocal interference between Lactobacillus spp. and Gardnerella vaginalis on initial adherence to epithelial cells // Int. J. Med. Sci. 2013. Vol. 10. №9. P. 1193–1198.
6. Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C. et al. Microbes and health scaffold collium: at the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. №1. P. 4688–4695.
7. Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 2010. Vol. 48. P. 1812–1819.
8. Rumpersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by Lactobacillus iners // J. Bacteriol. 2010. Vol. 193. P. 1034–1041.
9. Савичева А.М. Доклад «Континуум вагинального микробиоценоза: физиология равновесия» // Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. С. 5–6.
10. Polatti F. Bacterial vaginosis, Atopobium vaginae and Nifuratel // Curr. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 7. №1. P. 36–40.
11. Усова М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. 24 с.
12. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // Curr. Opin. Infect. Dis. 2009. Vol. 22. №1. P. 82–86.
13. Ya W., Reifer C., Miller L.E. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203, №2. P. 120.
14. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы вагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 16 с.

«Трудности благонаправных абортгенов». Подзолкова Н.М.

1. Bradshaw C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 193. №11. P. 1478–1486.
2. Koumans E.H., Markowitz L.E., Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 35. Suppl. 2. P. S152–172.
3. Sobel J.D. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel

to prevent recurrent bacterial vaginosis // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194. №5. P. 1283–1289.

4. Aguin T. High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study // Sex. Transmis. Dis. 2014. Vol. 41. №5. P. 290–291.
5. Hay P. Recurrent Bacterial Vaginosis // Curr. Infect. Dis. Rep. 2000. Vol. 2. №6. P. 506–512.
6. Schwelke J.R. Natural history of asymptomatic bacterial vaginosis in a high-risk group of women // Sex. Transmis. Dis. 2007. Vol. 34. №11. P. 876–877.
7. Eschenbach D.A. Bacterial vaginosis: resistance, recurrence, and/or reinfection? // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44. №2. P. 220–221.
8. Schwelke J.R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196. №517. P. e1–6.
9. Cook R.L., Redondo-Lopez V., Schmitt C. et al. Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 1992. Vol. 30. №4. P. 870–877.
10. Lambert J.A. Longitudinal analysis of vaginal microbiome dynamics in women with recurrent bacterial vaginosis: recognition of the conversion process // PLoS One. 2013. Vol. 8. №12. P. e82599.
11. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118. №5. P. 533–549.
12. Rumpersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by Lactobacillus iners // J. Bacteriol. 2010. Vol. 193. P. 1034–1041.
13. Савичева А.М. Доклад «Континуум вагинального микробиоценоза: физиология равновесия» // Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. С. 5–6.
14. Macklaim J.M. et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. №1. P. 4688–4695.
15. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы вагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 16 с.
16. Srinivasan S., Congzhou L., Mitchell C.M. et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis // PLoS One. 2010. Vol. 5. №4. P. e10197.
17. Ya W., Reifer C., Miller L.E. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203. №120. P. e1–6.

«Бактериальный вагиноз: видимые горизонты» Маклецова С.А., Рябинкина Т.С.

1. Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M. et al. The Burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis // PLoS. One. 2013. Vol. 8. P. e74378.
2. Marrazzo J.M., Antonio M., Agnew K. et al. Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners // J. Infect. Dis. 2009. Vol. 199. P. 680–683.
3. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Bauke V. et al. 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. Vol. 59. P. 399–404.
4. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Bauke V. et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70. P. 256–263.
5. Hou D., Zhou X., Zhong X. et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. P. 1261–1269.
6. Gallo M.F., Warner L., King C.C. et al. Association between semen exposure and incident

bacterial vaginosis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011. [Epub ahead of print].

7. Collins M. What's the treatment for bacterial vaginosis? // Nursing (Brux). 2008. Vol. 38. №12. P. 22.
8. Forsum U., Jakobsson T., Larsson P.G. et al. An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis // APMIS. 2002. Vol. 110. P. 811–818.
9. Donders G.G., Larsson P.G., Platz-Christensen J.J. et al. Variability in diagnosis of clue cells, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional bright light and phase contrast microscopy // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 145. P. 109–112.
10. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 21. P. 355–373.
11. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // BJOG. 2002. Vol. 109. P. 34–43.
12. Arya S.C. New diagnostic test for vaginal infection // BMJ. 1994. Vol. 309. P. 807.
13. Brown H.L., Fuller D.D., Jasper L.T. et al. Clinical evaluation of affirm VPill in the detection and identification of Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, and Candida species in vaginitis/vaginosis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 12. P. 17–21.
14. Chaijareonont K., Sirimai K., Boriboonhirunsarn D. et al. Accuracy of Nugent's score and each Amsel's criteria in the diagnosis of bacterial vaginosis // J. Med. Assoc. Thai. 2004. Vol. 87. P. 1270–1274.
15. Davis J.D., Connor E.E., Clark P. et al. Correlation between cervical cytologic results and Gram stain as diagnostic tests for bacterial vaginosis // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 177. P. 532–535.
16. Hay P., Tummon A., Ogunfile M.A. et al. Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: «the electronic nose» // Int. J. STD. AIDS. 2003. Vol. 14. P. 114–118.
17. Money D. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2005. Vol. 16. P. 77–79.
18. West B., Morison L. Schim van der Loeff M. et al. Evaluation of a new rapid diagnostic kit. (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia // Sex. Transmis. Dis. 2003. Vol. 30. P. 483–489.
19. Donders G.G., Marconi C., Bellen G. Ease of use and validity testing of VS-SENSE device for detection of abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2010. [PMID: 20953405].
20. Bistoletti P., Fredricsson B., Hagstrom B. et al. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis // Gynecol. Obstet. Invest. 1986. Vol. 21. P. 144–149.
21. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. №3. P. CD006055.
22. Cunningham F.E., Kraus D.M., Brubaker L. et al. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel // J. Clin. Pharmacol. 1994. Vol. 34. P. 1060–1065.
23. Schindler E.M., Thamm H., Ansmann E.B. et al. Treatment of bacterial vaginitis. Multi-center, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole // Fortschr. Med. 1991. Vol. 109. P. 138–140.
24. Voorspoels J., Casteels M., Remon J.P. et al. Local treatment of bacterial vaginosis with a bioadhesive metronidazole tablet // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002. Vol. 105. P. 64–66.
25. Hanson J.M., McGregor J.A., Hillier S.L. et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs oral therapy // J. Reprod. Med. 2000. Vol. 45. P. 889–896.
26. Schmitt C., Sobel J.D., Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole // Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 79. P. 1020–1023.
27. Andres F.J., Parker R., Hosein I. et al. Clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis:

- a prospective double-blind clinical trial // *South Med. J.* 1992. Vol. 85. P. 1077–1080.
28. Fischbach F., Petersen E.E., Weissenbacher E.R. et al. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 405–410.
29. Paavonen J., Mangioni C., Martin M.A. et al. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 96. P. 256–260.
30. Livengood C.H. III, Ferris D.G., Wiesenfeld H.C. et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110. P. 302–309.
31. Buranawarodomkul P., Chandeying V., Sutthijumtorn S. Seven Day Metronidazole versus single day tinidazole as therapy for non-specific vaginitis // *J. Med. Assoc. Thai.* 1990. Vol. 73. P. 283–287.
32. Milani M., Barcellona E., Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 109. P. 67–71.
33. Heikkinen J., Vuopala S. Anaerobic vaginosis: treatment with tinidazole vaginal tablets // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1989. Vol. 28. P. 98–100.
34. Wang F.M., Qian X.D., Xu H. et al. Efficacy of 5-nitroimidazole derivatives in treatment of bacterial vaginosis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008. Vol. 88. P. 2201–2203.
35. Saracoglu F., Gol K., Sahin I. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1998. Vol. 62. P. 59–61.
36. Brandt M., Abels C., May T. et al. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 141. P. 158–162.
37. Ferris D.G., Litaker M.S., Woodward L. et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel and clindamycin vaginal cream // *J. Fam. Pract.* 1995. Vol. 41. P. 443–449.
38. Mikamo H., Kawazoe K., Izumi K. et al. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis // *Chemotherapy.* 1997. Vol. 43. P. 60–68.
39. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. US: CDC, 2010. P. 116.
40. Akinbiyi A.A., Watson R., Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom: Outcome of a prospective study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 278. P. 463–466.
41. Oliveira F.A., Pfleger V., Lang K. et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: A population-based study // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2007. Vol. 102. P. 751–756.
42. Fang X., Zhou Y., Yang Y. et al. Prevalence and risk factors of trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis for married women of childbearing age in rural Shandong // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 60. P. 257–261.
43. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors and reproductive health // *Sex. Transm. Dis.* 2007. Vol. 34. P. 864–869.
44. Bhalla P., Chawla R., Garg S. et al. Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India // *Indian. J. Med. Res.* 2007. Vol. 125. P. 167–172.
45. Dan M., Kaneti N., Levin D. et al. Vaginitis in a gynecologic practice in Israel: causes and risk factors // *Isr. Med. Assoc. J.* 2003. Vol. 5. P. 629–632.
46. Lamont R.F., Morgan D.J., Wilden S.D. et al. Prevalence of bacterial vaginosis in women attending one of three general practices for routine cervical cytology // *Int. J. STD AIDS.* 2000. Vol. 11. P. 495–498.
47. Schneider H., Coetzee D.J., Fehler H.G. et al. Screening for sexually transmitted diseases in rural South African women // *Sex. Transm. Infect.* 1998. Vol. 74. Suppl. 1. P. S147–152.
48. Pelosini I., Scarpignato C. Rifaximin, a peculiar rifamycin derivative: established and potential clinical use outside the gastrointestinal tract // *Chemotherapy.* 2005. Vol. 5. P. 122–130.
49. Donders G.G., Guaschino S., Peters K. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of rifaximin for the treatment of bacterial vaginosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013. Vol. 120. P. 131–136.
50. Cruciani F., Brigidi P., Calanni F. et al. Efficacy of rifaximin vaginal tablets in treatment of bacterial vaginosis: a molecular characterization of the vaginal microbiota // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56. P. 4062–4070.
51. Verstraeten H., Verhelst R., Roelens K. et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 148.
52. Della C.V., Noll H., Gonser S. et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections // *Arzneimittelforschung.* 2002. Bd. 52. S. 699–705.
53. Petersen E.E., Weissenbacher E.R., Hengst P. et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study // *Arzneimittelforschung.* 2002. Bd. 52. S. 706–715.
54. Polatti F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 7. P. 36–40.
55. Togni G., Battini V., Bulgheroni A. et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55. P. 2490–2492.
56. Mendling W., Caserini M., Palmieri R. A randomized, controlled study to assess the efficacy and safety of nifuratel vaginal tablets on bacterial vaginosis. 8th European conference of the European Society of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 25–27 October 2013. London, 2013. P. 42–43.
57. Gomberg M.A., Chernova N.I., Perlamutrov Y.N. et al. Is there an alternative to a standard therapy in BV? 8th European conference of the European Society of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2013. P. 59–60.
58. Stray-Pedersen B., Bergan T., Hafstad A. et al. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1999. Vol. 12. P. 245–251.
59. Verstraeten H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment // *Expert Rev. Antinfect. Ther.* 2009. Vol. 7. P. 1109–1124.
60. Holley R.L., Richter H.E., Varner R.E. et al. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* 2004. Vol. 31. P. 236–238.
61. Chaitongwongwatthana S., Limpompanurak S., Sitthi-Amorn C. Single hydrogen peroxide vaginal douching versus single-dose oral metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // *J. Med. Assoc. Thai.* 2003. Vol. 86. №2. P. S379–384.
62. Boeke A.J., Dekker J.H., van Eijk J.T. et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial // *Genitourin Med.* 1993. Vol. 69. P. 388–392.
63. Fiorilli A., Molteni B., Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarboxylic-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 120. P. 202–205.
64. Polatti F., Rampino M., Magnani P. et al. Vaginal pH-lowering effect of locally applied vitamin C in subjects with high vaginal pH // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. P. 230–234.
65. Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. P. 70–75.
66. Petersen E.E., Genet M., Caserini M. et al. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Arzneimittelforschung.* 2011. Bd. 61. S. 260–265.
67. Zodzika J., Rezeberga D., Donders G. et al. Impact of vaginal ascorbic acid on abnormal vaginal microflora // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. P. 1039–1044.
68. Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M. et al. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011. Vol. 61. P. 153–158.
69. Mossop H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M. et al. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. P. 840–846.
70. Coste I., Judlin P., Lepargneur J.P. et al. Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. [PMID: 23316237].
71. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 1202–1208.
72. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. Vol. 35. P. 131–134.
73. Mastromarino P., Brigidi P., Macchia S. et al. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets // *J. Appl. Microbiol.* 2002. Vol. 93. P. 884–893.
74. Mastromarino P., Macchia S., Meggiorini L. et al. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2009. Vol. 15. P. 67–74.
75. Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I. et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis // *Microbes Infect.* 2006. Vol. 8. P. 2772–2776.
76. Donders G.G., Van Bulck B., Van de Walle P. et al. Effect of otophilylized lactobacilli and 0.03 mg estril. (Gynoflor (R)) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 70. P. 264–272.
77. Ozkinary E., Terek M.C., Yayci M. et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestrol. (Gynoflor (R)) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections // *BJOG.* 2005. Vol. 112. P. 234–240.
78. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I. et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Microbes Infect.* 2006. Vol. 8. P. 1450–1454.
79. Larsson P.G., Stray-Pedersen B., Rytting K.R. et al. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis: reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *BMC Womens Health.* 2008. Vol. 8. P. 3–6.
80. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. Vol. 13. P. 657–664.
81. Sobel J.D., Ferris D., Schwabek J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. P. 1283–1289.
82. Oakeshott P., Hay P., Hay S. et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: Prospective community based cohort study // *BMJ.* 2002. Vol. 325. №7376. P. 1334.
83. Donders G.G., Van B.B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 431–437.
84. Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study // *BMJ.* 1999. Vol. 319. P. 220–237.
85. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // *BJOG.* 2009. Vol. 116. P. 1315–1324.
86. Thorp J.M. Jr., Dole N., Herring A.H. et al. Alteration in vaginal microflora, douching prior to pregnancy and preterm birth // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008. Vol. 22. P. 530–537.
87. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis and risk of preterm delivery // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. P. 524–531.
88. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 21. P. 375–390.
89. Guaschino S., De Seta F., Piccoli M. et al. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis // *BJOG.* 2006. Vol. 113. Suppl. 3. P. 46–51.
90. Svare J.A., Schmidt H., Hansen B.B. et al. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 1419–1425.
91. Vogel I., Thorsen P., Hogan V.K. et al. The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006. Vol. 85. P. 778–785.
92. Guerra B., Ghi T., Quarta S. et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 128. P. 40–45.
93. Goyal R., Sharma P., Kaur I. et al. Bacterial vaginosis and vaginal anaerobes in preterm labour // *J. Indian Med. Assoc.* 2004. Vol. 102. P. 548–550, 553.
94. Romero R., Chaiworapongsa T., Kuivaniemi H. et al. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 190. P. 1509–1519.
95. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 139–147.
96. Jacobsson B., Pernevi P., Chidekel L. et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002. Vol. 81. P. 1006–1010.
97. Purwar M., Ughade S., Bhagat B. et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2001. Vol. 27. P. 175–181.
98. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P.T., et al. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J. Infect.* // *Dis.* 1994. Vol. 170. P. 724–728.
99. Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A. et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 67. P. 229–237.
100. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // *BMJ.* 1994. Vol. 308. №6924. P. 295–298.
101. Banhidy F., Acs N., Puho E.H. et al. Rate of preterm births in pregnant women with common lower genital tract infection: a population-based study based on the clinical practice // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009. Vol. 22. P. 410–418.
102. Lee S.E., Romero R., Kim E.C. et al. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009. Vol. 22. P. 212–217.
103. Donati L., Di V.A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 281. №4. P. 589–600.
104. Villar J., Gulmezoglu A.M., Onis M. de. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998. Vol. 53. P. 575–585.

105. McDonald H., Brocklehurst P., Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. №1. P. CD000262.
 106. Nygren P., Fu R., Freeman M. et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 220–233.
 107. Okun N., Gronau K.A., Hannah M.E. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 857–868.
 108. Riggs M.A., Klebanoff M.A. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 47. P. 796–807.
 109. Simcox R., Sin W.T., Seed P.T. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis // *Aust. N.-Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. P. 368–377.
 110. Varma R., Gupta J.K. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation // *Eurp. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 124. P. 10–14.
 111. Guise J.M., Mahon S.M., Aickin M. et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy // *Amer. J. Prev. Med.* 2001. Vol. 20. №3. Suppl. 1. P. 62–72.
 112. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. №1. P. CD000262.
 113. Morency A.M., Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007. Vol. 29. P. 35–44.
 114. Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C. et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units // *New Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 534–540.
 115. Klebanoff M.A., Carey J.C., Hauth J.C. et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 487–493.
 116. Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J. et al. Preterm labour — is bacterial vaginosis involved? // *S.-Afr. Med. J.* 2002. Vol. 92. P. 231–234.
 117. Kurkinen-Raty M., Vuopala S., Koskela M. et al. A randomized controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis // *BJOG.* 2000. Vol. 107. P. 1427–1432.
 118. Guaschino S., Ricci E., Franchi M. et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: a randomised trial // *Eurp. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 110. P. 149–152.
 119. Joesoef M.R., Hillier S.L., Wiknjosastro G. et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 1527–1531.
 120. Kekki M., Kurki T., Pelkonen J. et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripart infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97. P. 643–648.
 121. Lamont R.F., Jones B.M., Mandal D. et al. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 11. P. 181–189.
 122. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B. et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 629–637.
 123. Ugwuamadu A., Manyonda I., Reid F. et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 983–988.
 124. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E. et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. №1. P. CD000262.
 125. Othman M., Neilson J.P., Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. №1. P. CD005941.
- «Грипп у беременных: уроки жизни и смерти» Белокриницкая Т.Е.**
1. Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. Беременность и пандемия гриппа — 2009: Эффективность мер профилактики и факторы риска заболеваемости // *Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя».* 2010. С. 26–27.
 2. Жаркин Н.А., Подобед Н.Д. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии // *Журн. практического врача акушера-гинеколога.* 2010. №1 (18). С. 11–15.
 3. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. Оценка факторов риска и эффективности профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа А(H1N1)09 // *Доктор.Ру.* 2011. №9 (69). С. 7–10.
 4. О материнской смертности в 2012 году. Методическое письмо. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения, 2013.
 5. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Мед, 2007. 1200 с.
 6. Трубицына А.Ю., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Хавень Т.В. Грипп А(H1N1), осложнённый пневмонией, и беременность // *Итоги эпидемии гриппа А(H1N1): Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Чита, 26–27 октября 2010 г.). Чита: ЧГМА, 2010. С. 43–45.*
 7. Белокриницкая Т.Е. и др. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных. Утверждён 6.11.2009 года Министерством здравоохранения Забайкальского края. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2009. 20 с.
 8. О профилактике гриппа среди беременных женщин: Распоряжение Министерства здравоохранения Забайкальского края от 27.10.2009 № 968.
 9. О направлении для использования в работе временных методических рекомендаций «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/H1N1, для взрослого и детского населения»: Информационное письмо МЗ РФ от 25.08.2009 № 24-0/10/1-5039 (ред. от 03.11.2009).
 10. Милованов А.П., Лебедеко Е.Ю., Михельсон А.Ф. Пути снижения акушерских потерь // *Акушерство и гинекология.* 2012. №4. С. 74–79.
 11. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. и др. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом // *Лечащий врач.* 2013. №3. С. 31–36.
 12. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women // *J.A.M.A.* 1919. Vol. 72. P. 978–980.
 13. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A(H1N1) Virus: Considerations for Clinicians // URL. 2009, June 30 [Electron resource].
 14. Jamieson D.J. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 451–458.
 15. Mangtani P., Mak T.K., Pfeifer D. Pandemic infection in pregnant women in the USA // *Lancet.* — 2009. Vol. 374. P. 429–430.
 16. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: Руководство для врачей. М., 2013. С. 94.
 17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity—United States, August 30, 2009 — January 9, 2010 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010. Vol. 59 (2). P. 38–43.
 18. Health Council of the Netherlands. Vaccination of pregnant women against seasonal influenza 2010–2011. Health Council of the Netherlands: The Hague; 2010. Available from: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201014.pdf>.
 19. Mak T.K. et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies // *Lancet Infect. Dis.* 2008. Vol. 8 (1). P. 44–52.
- «Новости»**
1. Loudon K. Plasma Kisspeptin Level May Predict Miscarriage Medscape Medical News from Joint Meeting of the International Society of Endocrinology and the Endocrine Society: ICE/TENDO 2014 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/827171>.
 2. Щергова Т. «Белок поцелуев» [Электронный ресурс]. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/main/2013/06/18/457kisspeptin>.
 3. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised March 2014 [Электронный ресурс]. URL: www.bfmed.org.
- «Прогестероновые контраверсии».**
Ипастова И.Д., Руднева О.Д., Чукурова И.И.
1. Wilkins L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins // *J. Am. Med. Assoc.* 1960. Vol. 172. P. 1028–1032. [PMID: 13844748].
 2. Dörner G. Hormones and brain differentiation. Amsterdam: New-York Elsevier, 1976. 272 p.
 3. Dörner G., Götz F., Rohde W. et al. Genetic and epigenetic effects on sexual brain organization mediated by sex hormones // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. №6. P. 403–409. [PMID: 11781536].
 4. Masculinization of foetus from progestogens // *Br. Med. J.* 1960. Vol. 2. №5200. P. 723–724. [PMID: 13856793].
 5. Schindler A.E. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2008. Vol. 61. №1–2. P. 171–180.
 6. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2010. Т. 4. №2. С. 6–10.
 7. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S. et al. Fetal endocrinology // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17. №4. P. 568–579. [PMID: 23961471].
 8. Scott H.M., Mason J.L., Sharpe R.M. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds // *Endocr. Rev.* 2009. Vol. 30. №7. P. 883–925. [PMID: 19887492].
 9. Hill M., Pašková A., Kančeva R. et al. Steroid profiling in pregnancy: a focus on the human fetus // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 139. P. 201–222. [PMID: 23583279].
 10. Swan S.H., Liu F., Hines M. et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys // *Int. J. Androl.* 2010. Vol. 33. №2. P. 259–269.
 11. Savić I., García-Falgueras A., Swaab D.F. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation // *Prog. Brain Res.* 2010. Vol. 186. P. 41–62. [PMID: 21094885].
 12. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. Suppl. 1. P. S115–121. [PMID: 17074984].
 13. Romero R. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // *Am. J. Obst. Gynecol.* 2012. Vol. 206. №2. P. 124.e1–e19.
 14. Маклецова С.М., Курочкина И.О., Катаева О.А. Роль прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинов в патогенезе преждевременных родов // *StatusPraesens.* 2014. №6 (17). С. 57–61.
 15. El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage // *Maturitas.* 2009. Vol. 65. Suppl. 1. P. S43–46. [PMID: 20007011].
 16. Wahabi H.A., Fayed A.A., Samia A. Esmail et al. Progesterone for treating threatened miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. №12. P. CD005943. [PMID: 22161393].
 17. Palagiano A., Bulletti C., Pace M.C. et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1034. P. 200–210. [PMID: 15731312].
 18. Seckin B., Turkcapar F., Yildiz Y. et al. Effect of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination cycles with regard to follicular response: a prospective randomized study // *J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 59. №5–6. P. 260–266. [PMID: 24937967].
 19. Кириллова Е.Н. и др. Прогестерон и его роль в профилактике репродуктивных потерь // *Медицина.* 2013. №3. С. 43–47.
 20. Whitaker-Azmitia P.M., Lobel M., Moyer A. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism // *Med. Hypotheses.* 2014. Vol. 82. №3. P. 313–318. [PMID: 24485701].
 21. Hartwig I.R.V., Bruenahl C.A., Ramisch K. et al. Reduced levels of maternal progesterone during pregnancy increase the risk for allergic airway diseases in females only // *J. Mol. Med.* 2014. [Epub. ahead of print.]
 22. Руднева О.Д. Преждевременные роды: джунгли контраверсий. Коллегиальное обсуждение проблемы // *StatusPraesens.* 2013. №1 (12). С. 17–22.
- «Тихая бестия». Качалина О.В., Симоновская Х.Ю.**
1. Breitbart M., Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? // *Trends Microbiol.* 2005. Vol. 13. №6. P. 278–284. [PMID 15936660].
 1. Lawrence C.M., Menon S., Eilers B.J. et al. Structural and functional studies of archaeal viruses. *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. №19. P. 12599–12603. [PMID 19158076].
 3. Хрянин А.А. Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг // *StatusPraesens.* 2014. №6 (17). С. 69–76.
 4. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // *Bull. World. Health. Organ.* 2008. Vol. 86. №10. P. 805–812.
 5. Lowy D.R., Solomon D., Hildesheim A. et al. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer // *Cancer.* 2008. Vol. 113. №7. P. 1980–1993.
 6. Hyun-Sun J., Heung-Jae C., Byung-Hun K. Correlation of human papillomavirus and adeno-associated virus 2 infection in cytology with Korean women // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16. №2. P. 604–609.
 7. Zhao Y., Cao X., Zheng Y. et al. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2 // *J. Med. Virol.* 2012. Vol. 84. №12. P. 1920–1927.
 8. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // *Acta. Med. Port.* 2013. Vol. 26. №2. P. 54–60.
 9. Sasagawa T., Takagi H., Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18. №6. P. 807–815. [PMID:23117294].
 10. Konya J., Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomaviruses // *Adv. Cancer. Res.* 2001. Vol. 82. P. 205–238. [PMID:11447764].
 11. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Решительно и навсегда // *StatusPraesens.* №6 (7). С. 62–67.
 12. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns // *Lancet Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. №6. P. 347–356. [PMID:19467474].
 13. Кизей И.Н. и др. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2010. №3. С. 10–15.
 14. Ангар Б.С., Броцман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. М.: Практическая медицина, 2012. 496 с.

15. Moscicki A.B., Ma Y., Jonte J. et al. The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types. *Cancer* // Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19. №8. P. 2055–2065.
 16. Shi Y.J., Yang J., Yang W. Mechanistic investigation of immunosuppression in patients with condyloma acuminatum // *Mol. Med. Rep.* 2013. Vol. 8. №2. P. 480–486. [PMID:23754510].
 17. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // *Clin. Microbiol. Rev.* 2003. Vol. 16. №1. P. 1–17.
 18. Gilson R.J.S., Mindel A. Sexually transmitted infections // *BMJ.* 2001. Vol. 322. P. 1160–1164.
 19. Moscicki A.B. et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females // *JAMA.* 2001. Vol. 285. P. 2995–3002.
 20. Wilton K.M. Title The effect of the HPV-16 oncoproteins, E6 and E7, on the toll-like receptors and defensins of the innate immune system // A thesis proposal by department of biology. 2010. P. 1–17.
 21. Grishko V.V., Galaiko N.V., Tolmacheva I.A. et al. Functionalization, cyclization and antiviral activity of A-seco-triterpenoids // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 18. №83. P. 601–608.
 22. Parida P.K., Sau A., Ghosh T. et al. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18b-glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 27. [Epub ahead of print.]
 23. Long D.R., Mead J., Hendricks J.M. et al. 18 b-Glycyrrhetic acid inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival and attenuates virulence gene expression // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. №1. P. 241–247.
 24. Gupta V.K., Fatima A., Faridi U. et al. Antimicrobial potential of *Glycyrrhiza glabra* roots // *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 116. №2. P. 377–380.
 25. Gao X., Wang W., Wei S., Li W. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza radix* and its bioactive compounds // *Medline.* 2009. Vol. 34. №21. P. 2695–2700.
 26. Ординец И.М., Симоновская Х.Ю. Обзор новых клинических исследований по применению глицирризиновой кислоты у женщин с папилломавирусной инфекцией // *StatusPraesens.* 2012. Vol. 4. №10. С. 66–69.
 27. Крыштопина О.С., Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю. Элиминация ВПЧ: Новые ответы // *StatusPraesens.* №5 (16). С. 68–42.
- «Информационное письмо»
Сметник В.П.**
1. Benefits of Diane 35 and its generic counterparts outweigh risks in certain patient groups — PRAC recommendation endorsed by CMDh EMA/318380/2013. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.
 2. Bayer reintroduces Diane-35 onto the French market. URL: http://press.healthcare.bayer.com/en/press/news-details-page.php/15363/2014-0023?WT.oss=DIANE&WT.oss_r=1.
 3. Bayer says reintroducing Diane-35 in France. URL: <http://in.reuters.com/article/2014/01/15/us-bayer-france-idINBRE-AOE0HR20140115>.
 4. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=38605&idOid=1&t=025d7f9e-eedc-4a4f-9ace-5f455c59ad20.
- «Красота простых решений» Ординец И.М., Аракелян В.Ф.**
1. Sanu O., Lamont R.F. Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2011. Vol. 24. №12. P. 1476–1485. [PMID: 1261445]
 2. Ravel J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, Suppl. 1. P. 4680–4687. [PMID: 20534435].
 3. Walker B. Conserving biological diversity through ecosystem resilience // *Conservation Biology.* 1995. Vol. 9. P. 747–752.
 4. Linhares I.M., Summers P.R., Larsen B. et al. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 1.e1–1.e5. [PMID: 20832044].
 5. Balkus J.E., Mitchell C., Agnew K. Detection of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in the vagina // *J. BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 13. №12. P. 188. [PMID: 22889380].
 6. Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Карпова И.С. и др. Внеклеточные лектины сапрофитных штаммов бактерий рода *Bacillus* (обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология.* 2014. №3. С. 256–263.
 7. De Gregorio P.R., Juárez Tomás M.S. et al. In vitro and in vivo effects of beneficial vaginal lactobacilli on pathogens responsible for urogenital tract infections // *J. Med. Microbiol.* 2014. Vol. 63. Pt. 5. P. 685–696. [PMID: 24523160].
 8. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide // *BMC Infect. Dis.* 2011. Vol. 11. P. 200. [PMID: 21771337].
 9. Brotman R.M., Ravel J., Cone R.A., Zenilman J.M. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis // *Sex. Transm. Infect.* 2010. Vol. 86. №4. P. 297–302.
 10. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Amer. J. Med.* 1983. Vol. 1. P. 14–22.
 11. Baker M. Big biology: The 'omes puzzle // *Nature.* 2013. Vol. 494. P. 416–419.
 12. Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C. et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1 // *PNAS.* 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4688–4695.
 13. Castro J., Henriques A., Machado A. et al. Reciprocal Interference between *Lactobacillus* spp. and *Gardnerella vaginalis* on Initial Adherence to Epithelial Cells // *Int. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 10. №9. P. 1193–1198. [PMCID: PMC3739018].
 14. Маклецова С.А., Курочкина И.О., Рябинкина Т.С. Микробные города // *StatusPraesens.* 2014. №6 (17). С. 48–56.
 15. Радзинский В.Е., Ординец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.
 16. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища // *StatusPraesens.* 2012. №1 (4). С. 51–54.
 17. Радзинский В.Е., Ординец И.М., Четвертакова Э.С., Мисуно О.А. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций // *Акушерство и гинекология.* 2011. №5. С. 90–93.
 18. Радзинский В.Е., Ординец И.М. Исследование БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита // *StatusPraesens.* 2013. №1 (12). С. 52–55.
 19. Руднева О.А., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы бактериального вагиноза: от актуальной неоднозначности к практическим решениям // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 16 с.
- «Об этом нужно говорить»
Катаева О.А.**
1. Fischer-Elfert H.-W. Papyrus Ebers und die antike heilkunde. akten der tagung vom 15. Wiesbaden: Harrassowitz Verlag, 2005. 150 p.
 2. Максимович-Амбодик Н. Врачебное веществословие. СПб., 1783. 35 с.
 3. Martin D.H., Zozaya M., Lillis R. et al. The microbiota of the human genitourinary tract: trying to see the forest through the trees // *Trans. Amer. Clin. Climatol. Assoc.* 2012. Vol. 123. P. 242–256.
 4. Michaels B., Gangar V., Schultz A. et al. Water temperature as a factor in handwashing efficacy. In: *Food Service Technology.* Vol. 2. Daryl Paulson Blackwell Science Ltd., 2002. P. 139–149.
 5. Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al. Personal hygiene behaviors and bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* 2010. Feb. Vol. 37. №2. P. 94–99.
 6. Bahram A., Hamid B., Zohre T. Prevalence of bacterial vaginosis and impact of genital hygiene practices in non-pregnant women in Zanjan // *Oman. Med. J.* 2009. Vol. 24. №4. P. 288–293.
 7. Al-Mayahie S.M. Vaginal colonization by papG allele II and *Escherichia coli* isolates from pregnant and nonpregnant women as predisposing factor to pyelonephritis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2013 [Published online]. [PMID: 23861574].
 8. Ординец И.М., Симоновская Х.Ю. Обзор новых клинических исследований по применению глицирризиновой кислоты у женщин с папилломавирусной инфекцией // *StatusPraesens.* 2012. №4 (10). С. 66–69.
 9. Крыштопина О.С., Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю. Сочетанное вирусососудистое и элиминация ВПЧ // *StatusPraesens.* 2013. №5 (16). С. 38–42.
- «В госпитализации отказать?»
Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А.**
1. Радзинский В.Е. Женская консультация. Киев: Здоров'я, 1983. 182 с.
 2. Стандарт специализированной медицинской помощи при преждевременных родах: Приказ Минздрава России от 7 ноября 2012 года №592н. Приложение.
 3. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1200 с.
 4. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек: Клиническое руководство. М.: ФГУ НЦ Агип им. В.И. Кулакова, 2013. 34 с.
 5. Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births: Review // *Reproductive Health.* 2013. Vol. 10. Suppl. 1. P. S2.
 6. Abdelazim I.A., Makhlouf H.H. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013. Vol. 39. №6. P. 1129–1136.
 7. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практикующих врачей: в 2 т. 2-е изд. Т. 1: Акушерство, неонатология // Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Суких. М.: Литера, 2010. С. 126.
 8. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth // *Lancet.* 2012. Vol. 9. №379 (9832). P. 2162–2172.
 9. Mackeen A.D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J. et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. Issue 10. №:CD007062.
 10. Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2011. Vol. 24. №5. P. 659–667.
 11. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
 12. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журн. StatusPraesens, 2011. 688 с.
 13. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 326–331.
 14. Dresang L.T., Fontaine P., Leeman L., King V.J. Venous thromboembolism during pregnancy // *American Family Physician.* 2008. Vol. 77. №12. P. 1709–1716.
 15. Руднева О.Д. Случай медицинской смертности: Обзор сообщения // *StatusPraesens.* 2014. №6 (17). С. 95–100.
 16. Global risks 2013. 8th edition. Geneva: WEF, 2013. 80 p.
 17. Астахова А. В России больничные инфекции ежегодно уносят десятки тысяч жизней. Но эти данные хранятся за семью медицинскими печатями. Итоги. 17 октября 2011 года [Электронный ресурс]. — URL: <http://demoscope.ru/weekly/2011/0483/gazeta033.php>.
 18. Ajinkya Sh., Jadhav P.R., Srivastava N.N. Depression during pregnancy: Prevalence and obstetric risk factors among pregnant women attending a tertiary care hospital in Navi Mumbai // *Ind. Psychiatry J.* 2013. Vol. 22. №1. P. 37–40.
 19. Soares C.N., Steiner M. Perinatal depression: searching for specific tools for a closer look at this window // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70. №9. P. 1317–1318.
 20. Neil P.R.L., Wallace E.M. Is AmniSure® useful in the management of women with pre-labor rupture of the membranes? // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 50. №6. P. 534–538.
 21. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 109. №4. P. 1007–1019.
 22. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 1. №1. P. 11–22.
 23. Birkenmaier A., Ries J.J., Kuhle J. et al. Placental alpha-microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. №1. P. 21–25.
 24. Lee S.E., Park J.S., Norwitz E.R. et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 109. P. 634–640.
 25. Chen F.C., Dudenhausen J.W. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid // *Amer. J. Perinatol.* 2008. Vol. 25. P. 243–246.
 26. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose pre-mature rupture of membranes in pregnancy // *J. Perinat. Med.* 2010. Vol. 38. №6. P. 609–612.
 27. Ramsauer B., Vidoeff A.C., Hösl I. et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis // *J. Perinat. Med.* 2013. Vol. 41. №3. P. 233–240.
 28. Mittal P., Romero R., Soto E. et al. A role for placental alpha-micro-globulin-1 in the identification of women with a sonographic short cervix at risk for spontaneous rupture of membranes // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 201. P. S196–197.
 29. Wilfong L. Effects of maternal blood on the readability and reliability of the AmniSure rapid immunoassay // *Med. Educ. Foundation Amer. Coll. Osteopathic Obstet. Gynecol. Winter Newslett.* 2009. Vol. 30. P. 11–12.
 30. Lee S.M., Romero R., Park J.W., Kim S.M. et al. The clinical significance of a positive AmniSure test in women with preterm labor and intact membranes // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25. №9. P. 1690–1698.
 31. Ng B.K., Lim P.S., Shafiee M.N. et al. Comparison between amniure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay and standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P.587–618.
 32. Преждевременный разрыв плодных оболочек: Информационное письмо // Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ординца. М.: StatusPraesens, 2011. 20 с.



Как распространяется антибиотикорезистентность?

