

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#4 [21] 09 / 2014 / StatusPraesens

цитата

[В нашей специальности **эндокринной** составляющей порой даже больше, чем собственно гинекологии]

И.В. Кузнецова, с. 1

Эндокринная гинекология: просто о сложном

тема
№
номера



Утомительный эндометриоз • Сохранить, нельзя удалять: миома матки • Анализ near-miss для снижения материнской смертности • ПМС, аппетит, комплексы и как с ними бороться • Проф. С.И. Роговская о цервикологии • Деликатному эндометрию деликатный подход • Женские андрогены: ищем золотую середину • Клинический протокол. Обезболивание физиологических родов

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
14004



Дорогие коллеги!

Вся жизнь женщины овеяна волшебством гормональных влияний. В начале пути эндокринная система делает из девочки девушку, готовит её к взрослой жизни, определяя не только физический рост и половое созревание, но и осознание своей женственности, которое мы сухо называем гендерной самоидентичностью. В период репродуктивного расцвета гормоны выполняют ювелирную работу по ежемесячной подготовке женщины к беременности, а на этапе прощания с детородной функцией мирно перестраиваются на поддержание гомеостаза и обеспечение общего и психического здоровья. Наши знания о гормонах столь же обширны, сколь поверхностны, да и обширность их сомнительна: если не каждый год, то не реже чем раз в три-четыре года открывается новое биологически активное вещество, обладающее свойствами эндокринного регулятора. Гормонов стало так много, что знания о них не уместятся в стандартные отрасли науки, в результате на свет появились эндокринная гинекология, акушерская эндокринология, репродуктивная эндокринология, дерматозендокринология, нейроэндокринология, психонейроэндокринология... (список можно продолжить).

Вопрос о том, нужны ли практикующим врачам знания по эндокринной гинекологии, сегодня вызывает только улыбку. Ни один акушер-гинеколог уже не может себе позволить роскошь не разбираться в эндокринологии, поскольку в нашей специальности этой составляющей порой даже больше, чем собственно гинекологии. Наша общая задача — лучше понять изменчивый, как сама женская природа, гормональный баланс женщины и научиться мягко корректировать его нарушения. Решение этой задачи немыслимо без исследовательской активности, непрерывного образования, самообразования, обмена информацией и применения полученных знаний в клинической практике.

Как и во все времена, женщина хочет быть счастливой. Женское счастье — это любовь, дети, семья. Но, в отличие от женщины относительно недавнего прошлого, наша современница имеет возможность сохранить свою красоту и здоровье для долгой счастливой жизни. А мы, акушеры-гинекологи, имеем ресурс для осуществления этой мечты. Давайте учиться быть немного волшебниками...

Главный научный сотрудник научно-исследовательского
отдела женского здоровья НИЦ
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова,
докт. мед. наук,
проф. **И.В. Кузнецова**

status

гинекология акуш

#4 [21]

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: Ольга Вершинская
Вёрстка: Юлия Скуточкина
Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Николай Рябов, Валерий Кудяев, Александр Васильевич Киселёв
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
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 25 000 экз. Цена (вободная / Подписано в печать — 4 сентября 2014 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 346 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru / Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс», Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании «ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Алиса Володина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, Лори, 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)

statusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА #4[21]

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 5 | Слово главного редактора | |
| 9 | Медполит | Мониторинг near-miss: делимся опытом
Эффективность мониторинга near-miss: опыт Тюменской области |
| 19 | Дискуссионный клуб | Щит, меч и ВПЧ
Проф. С.И. Роговская о цервикологии, ВПЧ, скрининге и здоровье каждого врача |
| 26 | | Деликатному эндометрию деликатный подход
Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте |
| 32 | Новости | |
| 35 | ПЕХТ-просвет | РМЖ: практический курс исключения генов
Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза и возможности его фармакологической коррекции |
| 44 | | Этот утомительный эндометриоз
О сочетанных с эндометриозом заболеваниях и о качестве женской жизни |
| 52 | Интернет-легокол | |
| 55 | Contra-version | Женские андрогены: ищем золотую середину
Хлормадинона ацетат в составе КОК как средство комплексной коррекции гиперандрогенизма |
| 63 | Via scientiarum | Физиология запасливости
Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения |
| 75 | Работа над ошибками | Пока рак не свистнул
Доброкачественные дисплазии молочной железы: версии и контраверсии |
| 81 | Экстрагенитология | Гинекологи тоже против лишнего веса
Коррекция нарушенной менструальной функции и невротических черт личности у женщин с алиментарным ожирением |
| 87 | Технобудущее | «Волшебные» пузырьки?
Кавитированные ультразвуком растворы в терапии акушерских и гинекологических заболеваний |
| 95 | Операционная | Сохранить, нельзя удалять
Инновационные подходы в хирургическом лечении миомы матки |
| 107 | Клинический протокол | Обезболивание физиологических родов
Клинические рекомендации по нейроаксиальным методам обезболивания родов |
| 116 | Литература и источники | |

тернистый путь к профессионализму

Акушерство и гинекология — специальность на стыке дисциплин



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Новый номер журнала StatusPraesens носит название «Эндокринная гинекология: просто о сложном». Если говорить начистоту, то «просто» вряд ли получится — проблема слишком замысловатая и не решённая до конца не только с академической точки зрения, но и с организационной. К большому сожалению, приказ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», вышедший 1 ноября 2012 года, был вынужден предусматривать такую пропорцию: на восемь территориальных участков женской консультации приходится одна должность гинеколога-эндокринолога. И сегодня назрела необходимость об этом говорить. Более того, важнейший вектор развития научных и практических знаний современного клинициста — это его образование и самообразование прежде всего в вопросах эндокринной гинекологии. Об этом ниже.

Отечественная медицина стала широко интегрироваться в международную ещё с 1989 года, и в то время на одном из европейских акушерско-гинекологических конгрессов член президиума FIGO спросил российских коллег: «А кто такой вообще эндокринолог? Это тот, который лечит сахарный диабет и болезни щитовидной железы? Тогда непонятно, чем у вас занимаются терапевты!» За рубежом существуют, конечно, специалисты-диабетологи, консультирующие терапевтов и семейных врачей по сложным проблемам сахарного диабета, когда нелегко решить вопрос о переводе пациентов на инсулин или правильно подобрать его дозу. Есть и тиреоидологи (их ещё меньше), которые разбираются в сложных случаях болезней щитовидной железы. И это всё!

А теперь попробуем разобраться, кто такой гинеколог-эндокринолог. Ведь гинеколог, если складывать целостную картину, на 70% занимается заболеваниями, которые эндокринно детерминированы! Таким образом, непонятно, какого же именно специалиста следует подразумевать под этим наименованием. А если продолжение разговора перевести в контекст штатного расписания, то получится, что

[Общемировой тренд — обучение всех без исключения гинекологов методам диагностики и коррекции эндокринных нарушений, лежащих в основе большинства гинекологических заболеваний. Рано или поздно мы придём к профессиональным стандартам, принятым в наиболее развитых странах мира.]

70% пациенток женской консультации должны пройти через гинеколога-эндокринолога. А чем же в это время будут заниматься восемь акушеров-гинекологов на участках? Давать направление на аборт и на миомэктомию? Общемировой тренд — это обучение **всех без исключения** гинекологов методам диагностики и коррекции эндокринных нарушений, лежащих в основе большинства гинекологических заболеваний. Получается, что мы сейчас следуем совершенно противоположным курсом, когда пытаемся вычленить якобы неэндокринные патологические состояния и направить пациентку на консультацию эндокринолога в каких-то особых случаях, отобранных интуитивным, а не научным образом. Как говорил Козьма Прутков, «это идея двойного греха». Она не побуждает всех специалистов нашей отрасли совершенствовать свои знания в эндокринной гинекологии, а, напротив, создаёт дополнительный барьер на пути к росту профессионализма.



Таким образом, к настоящему времени сложилась совершенно неправильная ситуация, которую за короткий промежуток времени изменить попросту невозможно. Действительно, сегодня объём знаний, которым располагает большинство наших коллег, **недостаточен** для того, чтобы полноценно оказывать все виды квалифицированной помощи, которыми должен владеть каждый акушер-гинеколог в соответствии со своими функциональными обязанностями. Несомненно, рано или поздно мы придём к тем же профессиональным стандартам, как и наши зарубежные коллеги из наиболее развитых стран мира. И первые шаги в этом направлении уже сделаны: изменённая система последипломного образования предусматривает полный пересмотр методов обучения, делая вполне оправданный поворот в сторону непрерывного медицинского образования.

В предыдущем номере журнала StatusPraesens шла речь о том, что акушерам-гинекологам необходимо постоянное повышение квалификации, они должны держать руку на пульсе новостей, масштабных научных обзоров, экспертных оценок. Это будет система, отличающаяся от того, что до сих пор



© Julia_Fomazir / Shutterstock.com

[70% пациенток женской консультации должны пройти через гинеколога-эндокринолога. А чем же в это время будут заниматься восемь акушеров-гинекологов на участках?]

практикуется: прослушивание лекций в условиях учебной комнаты раз в 5 лет без какой-либо реальной возможности практического применения этих знаний. Разумеется, врачам предстоит колоссальная работа по **самостоятельному** изучению множества профильных тем, в том числе по эндокринной гинекологии, чтобы следом за тем можно было использовать эти знания на практике. Тогда, возможно, через какой-то промежуток времени мы сможем, как и весь не только, подчёркиваю, «цивилизованный», но и вообще **весь мир**, избавиться от искусственно созданной должности «гинеколог-эндокринолог».

А если таковые и останутся, то это будут редкие специалисты, привлекаемые к решению действительно сложных, междисциплинарных проблем, принимающие участие в создании моделей мультитаргетной терапии, — то есть качественно это будет совершенно другая работа. До тех пор лечение нейроэндокринных синдромов, аномальных маточных кровотечений, 40% бесплодных супружеских пар — всё это будет тормозиться отсутствием должного количества знаний и умений всех без исключения врачей акушеров-гинекологов, и в первую очередь — в амбулаторной сети.



Цель настоящего выпуска журнала — акцентировать внимание читателей на тех проблемах, которые ежедневно приходится решать каждому акушеру-гинекологу. Парадоксально, что исследования основных половых стероидных гормонов 100 лет тому назад были начаты выдающимися гинекологами, хирургами, вертебристами — именно они и открыли роль этих веществ в организме. Большой проблемой при изучении половых стероидов оставались **андрогены** в жизни женщин и мужчин. Представления об этих биологически активных веществах изменились буквально в последние 10 лет, стало понятно, что они не только детерминируют либидо и способность к половой жизни — их роль гораздо шире и значительнее, и в числе прочего — влияние на физическую и психическую деятельность человека. Когда мы поднимаем — уже не впервые — эту тему на страницах журнала StatusPraesens, мы сознательно идём на начало больших дискуссий о том, как сегодня в мире относятся к андрогенам, а самое главное — к андрогенотерапии.

Надо сказать, что, когда заходит речь о таких хорошо изученных, казалось бы, гормонах, как **эстрогены, прогестерон, и об их рецепторах**, до мирового консенсуса тоже весьма и весьма далеко. Время идёт, и представления меняются. Если раньше считалось немыслимым после выскабливания

и гистологического заключения «гиперплазия желёз эндометрия» **не назначить** прогестины, то в настоящее время доказательная медицина чётко показала малую осмысленность подобных мероприятий. Напротив, недостаточность лютеиновой фазы ничем другим, кроме как с помощью прогестинов, не снимаешь. Их роль в сохранении беременности на ранних и на поздних сроках сейчас активно изучают во всём мире, а вот общее влияние этих гормонов на организм, в том числе на нервную систему, мышечную ткань, на метаболизм — накопление белка, биосинтез белковых молекул, — достаточно хорошо изучено. Именно поэтому правильно использовать прогестины для улучшения общего состояния организма и вне беременности, но особенно во время неё, — бесспорно, большой раздел работы акушеров-гинекологов.

Конечно же, не уходит в прошлое проблема применения эстрогенов и в качестве контрацептивных средств, и для менопаузальной гормонотерапии. Настолько очевидные вещи, что даже перечислять их, вероятно, не стоило бы, если бы знания о них были достаточно чётко систематизированы и находили адекватное воплощение в практике. Дать ответы на ряд наиболее часто задаваемых вопросов по указанным темам — была цель авторов, публикации которых на страницах журнала посвящены этим вопросам.



И, разумеется, для очень многих специалистов по сию минуту камень преткновения — возвращённая к ним молочная железа. И в рамках этой темы клиницист нуждается в немалом количестве знаний, начиная с анатомии, чрезвычайно важной для выбора правильной тактики диагностики и лечения заболеваний. Более того, взаимосвязь состояния молочной железы с метаболическим синдромом, с другими эндокринными гинекологическими нарушениями и заболеваниями — это всё представляет чрезвычайно большой интерес для ежедневной практики. Вот почему Приоритетный национальный проект «Образование» уделил особое внимание и выделил соответствующие гранты инновационно-образовательной программе, заявленной Российским университетом дружбы народов, — чтобы в очередной раз привлечь внимание и преподавателей, и слушателей к проблеме. С одной стороны, многие вопросы маммологии слабо изучены, а с другой — то, что изучено, недостаточно известно широкому кругу специалистов. В полной мере сказанное относится и к эндометриозу, который до сих пор остаётся болезнью «загадок и предположений».

Безусловно, читатели журнала получают не только определённое количество важной информации, но и толчок к познанию того, что лежит в основе большинства гинекологических проблем современной женщины. В целом текущий номер представляет собой чрезвычайно интенсивный блок эндокринной гинекологии, хотя, разумеется, включает и другие статьи, не относящиеся непосредственно к этим вопросам. Чтение StatusPraesens — один из шагов на пути лучшего познания нашей профессии. Традиционно желаю читателям успеха и дальнейшего внимания к вопросам эндокринной гинекологии. **SP**



StatusPraesens

Мед
полит

Для библиографических ссылок

• Кукарская И.И. Эффективность мониторинга near-miss: опыт Тюменской области // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 9–17.

мониторинг near-miss: делимся опытом

Эффективность мониторинга near-miss: опыт Тюменской области



Автор: Ирина Ивановна Кукарская, докт. мед. наук, проф., главный акушер-гинеколог Тюменской области, главный врач Областного перинатального центра (Тюмень)

Копирайтинг: Татьяна Добрецова

Глобальный отчёт ВОЗ, опубликованный в мае 2014 года, представил обнадеживающие данные: материнская смертность в мире снизилась на 45%! Однако для любого врача количество летальных исходов — не просто цифры. Столкнувшись хоть раз с такой ситуацией, каждый из клиницистов неоднократно мысленно возвращается к печальному опыту (сам или в ходе довольно нервных разборов), рассуждая о том, что могло быть сделано для предотвращения катастрофы.

Цифры потерь всегда впечатляют, но они показывают лишь одну сторону «медали»: ничего не говорят о стоящих за ними людях, о личных судьбах. Не говорят «показатели» и об истинных причинах граматичных исходов. Более того, цифры не помогают понять, почему в мире, где знания и ресурсы позволяют предупредить материнскую смертность, продолжают гибнуть женщины. И хотя важно продолжать отслеживать общие показатели материнской смертности на глобальном, национальном и региональном уровнях, простая статистика в этом вопросе не помогает определить, что, а главное, как нужно сделать, чтобы свести к минимуму материнские потери. Один из ответов на эти сложные вопросы — мониторинг случаев near-miss.

В настоящей статье эксперт из Тюменской области рассказывает, почему этот мониторинг уже в течение 9 лет введён в обязательные показатели службы здравоохранения.

Чтобы лучше понимать механизмы развития терминальных состояний, связанных с беременностью, и правильно оценивать допустимые издержки в организации наблюдения и интенсивного лечения, сегодня всё шире учитывают и анализируют не только случаи смерти, но и случаи **успешного выведения из критического состояния**, т.е. случаи, «близкие к потере» (near-miss). Интерес к аудиту случаев несостоявшейся материнской смерти в течение последних двух десятилетий вызван также реальными достижениями в снижении материнской смертности. Чтобы двигаться дальше, нужен

новый пласт для анализа — такие данные можно почерпнуть как раз при системной обработке всего массива данных near-miss.

Официальное **определение near-miss** (несостоявшейся материнской смерти) звучит так: событие, когда при беременности, в родах или в течение 42 дней послеродового периода возникают **жизнеугрожающие** осложнения, но благодаря квалифицированной медицинской помощи или воле случая женщина **выживает**. По сути, near-miss представляет собой крайнюю степень критических состояний и отличается от смерти только **конечным результатом**².

Насколько реалистична статистика?

Практическая значимость цифр в медицине прежде всего состоит в сборе статистических данных, позволяющих выявить проблему как таковую и наблюдать за темпами её решения. Именно поэтому количественные и качественные показатели, характеризующие материнскую смертность, признаны на международном уровне. Успешность службы охраны материнского здоровья даёт возможность оценить уровень государства в целом, равно как и сравнить разные регионы. Эти цифры дают представление о том, какова ситуация в странах и как она выглядит в мировых масштабах, — их применяют, по сути, в качестве некоего чувствительного «барометра», указывающего на состояние здоровья **всего** населения.

Однако существуют многочисленные проблемы, осложняющие **точный** подсчёт летальных исходов. В результате **недооценка материнской смертности** — чаще всего правило, а не исключение. Этому способствуют многие факторы. Отчёты о материнских потерях требуют наличия хорошо функционирующей системы здравоохранения, которая способна правильно идентифицировать такие неблагоприятные случаи и сообщить о них в соответствующие органы. В развивающихся странах, где как раз и происходит большинство случаев материнской смертности, неадекватно функционирующие департаменты статистики, высокий уровень некачественной помощи при родах на дому и слабые системы здравоохранения не дают оценить истинный масштаб материнских потерь. Кроме того, в странах, где используют системы обвинений и наказания при летальном материнском исходе, многие случаи могут намеренно классифицироваться неправильно или замалчиваться из-за боязни юридических последствий. При этом проблемой остаётся гибель женщины на ранних стадиях беременности, а также случаи смерти, вызванные причинами, не имеющими прямого отношения к акушерскому вмешательству³.

Занижение отчётности по материнской смертности — явление, наблюдаемое не только в развивающихся, но и в развитых странах. В пределах Европейского региона ВОЗ в зависимости от использованного источника данных процент смертности значительно различается как в пределах одного государства, так и между странами¹. Зачастую официальная статистика также не учитывает некоторые случаи вследствие неправильной классификации смертей. Именно поэтому оценкам уровня материнской смертности всегда будет свойственна некоторая степень неточности.

[Успешность службы охраны материнского здоровья даёт возможность оценить сам уровень государства.]

ВОЗ: задача поставлена

Пожалуй, сегодня именно аудит критических акушерских состояний с благополучным исходом позволяет оптимальным образом оценить качество медицинской помощи в целом и выявить наиболее острые проблемы. Эксперты ВОЗ предлагают новый подход к изучению материнской смертности, когда необходим не просто подсчёт количества смертельных случаев, а в приоритете — выяснение обстоятельств смерти⁴. Вот перечень вопросов, на которые может дать ответы анализ несостоявшихся случаев материнской смертности.

- Происходит ли смерть только потому, что женщины не осознают или не проинформированы о симптомах неблагоприятного течения беременности?
- Должным ли образом работает служба родовспоможения?
- Отсутствуют ли медицинские и социальные структуры, оказывающие помощь, или они попросту не востребованы, например, по причине удалённости, недоступности населению, высокой стоимости или из-за социокультурных барьеров?
- Насколько оказываемая помощь адекватна и безопасна?

Ответы на эти вопросы если и не решат полностью глобальную задачу предотвращения материнских потерь, то хотя бы обеспечат базу для последующих действий врача.

Ещё в 2000 году стартовала международная инициатива ВОЗ с говорящим названием «Обеспечение безопасной беременности». Реализация этого проекта позволила бы странам-участницам обеспечить лучшее качество лечения женщин, снижение заболеваемости и смертности матерей и новорождённых. В 2004 году итоги внедрения новой методики расследования конкретных случаев материнских смертей и **near-miss** в странах Европейского региона были опубликованы в руководстве ВОЗ «Что кроется за цифрами»⁵. Оказалось, что, кроме объективных причин материнской смертности, есть ещё фактор конфиденциальности: в рамках расследований не предусмотрено осуждение и наказание, боязнь которых нередко заставляет медиков частично умалчивать факты, а значит, упускать возможность вынести уроки из сделанных ошибок.

«Ключ» к спасению жизни женщины — **системный** подход в улучшении организации родовспоможения, **регулярный аудит** случаев **near-miss** и непрерывное повышение квалификации медицинского персонала. Наглядным примером решения всех этих вопросов стал опыт Тюменской области.

Характеристика региона

Мировые достижения в области снижения материнской смертности за последние 10 лет не обошли и Россию, где этот показатель в период с 1990 по 2012 год снизился на 73%⁶. Однако проблема по-прежнему не решена — уровень летальных исходов у матерей в России выше, чем в европейских странах. Как и для других государств, различия наблюдаются и по российским регионам. В Тюменской области при росте рождаемости с 2005 по 2013 год материнская смертность снизилась и в целом, по данным 2013 года, оказалась **самым низким показателем по стране** — 8,3 в регионе против 22 по России на 100 тыс. живорождённых.

По данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики, на 1 января 2013 года численность населения Тюменской области (без автономных округов) составила 1 385 008 человек. За 5 лет темп прироста населения в регионе повысился на 3,7%. На территории Тюменской области проживает 52,3% женщин (от численности всего населения), из их числа 49,9% — фертильного возраста. Всего же территория области представлена 21 муниципальным районом, в которых расположены пять городов, восемь посёлков городского типа и 1331 сельский населённый пункт, в общей сложности занимающие площадь 160,1 тыс. км².

Сила — в организации

В последнее десятилетие в Тюменской области медико-демографическая ситуация выравнивается — растёт рождаемость, снижается смертность (в первую очередь за счёт случаев гибели от предотвратимых причин). Такие положительные сдвиги связаны со многими причинами, в числе которых важно назвать три.

1. Улучшение работы службы по охране материнства и детства.
2. Акцент на профилактическую работу.
3. Повышение доступности и качества медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, населению области.

В приоритеты развития службы родовспоможения в регионе обязательно входит «повышение доступности и качества медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорождённым». Для достижения столь амбициозной задачи Департамент здравоохранения области предпринял ряд организационных шагов, которые призваны предупреждать материнские и младенческие смерти.

- Внедрена система регионализации перинатальной помощи.
- Организован ежедневный оперативный мониторинг ситуации по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и детям первого года жизни в районах области.

Стационарную помощь при беременности и в родах оказывают 24 медицинских учреждения Тюменской области. Внедрена трёхуровневая система оказания медицинской помощи женщинам в период беременности и родов. Функционируют три перинатальных центра: областной — в Тюмени, два межрайонных — в городах Ишим и Тобольск. За перинатальными центрами закреплены зоны обслуживания с учётом местной инфраструктуры, транспортной доступности, оснащённости учреждений и обеспечения медицинскими кадрами. Таким образом, сеть перинатальных центров охватывает всю территорию региона. Также в Тюменской области функционируют 690 ФАПов, курирующих отдалённые сельские населённые пункты.

Благодаря инновационным технологиям, внедрённым в перинатальных центрах региона, стало возможным выхаживание детей с экстремально низкой массой тела: первичная реанимационная помощь и ранняя респираторная стабилизация, пристальный мониторинг роста и развития, динамическое наблюдение и восстановительное лечение.

Главное — результат

При анализе данных о качестве медицинского обслуживания и состоянии здоровья беременных, рожениц и родильниц отмечена положительная динамика ряда показателей. Так, например, доля беременных, поступивших под наблюдение го 12 нег, составила 84,3%; за 5 лет этот показатель увеличился на 10,3%. В период с 2008 по 2013 год число родов возросло с 21 273 до 23 740 (темп прироста 11,6%). Стоит отметить увеличение удельного веса нормальных родов на 21%.

Показатель материнской смертности в Тюменской области в 2013 году составил 8,3 на 100 тыс. живорождённых; в структуре два случая смерти женщин от эмболии околоплодными водами и один от экстрагенитального заболевания, диагностированного посмертно, — все три случая смерти произошли от неуправляемых причин. Надо заметить, что в 2012 году летальных исходов матерей не было зарегистрировано вовсе. Основной причиной гибели женщин в течение беременности и родов высту-

[Показатель материнской смертности в Тюменской области в 2013 году составил 8,3 на 100 тыс. живорождённых — самый низкий по стране.]



© Анатолий Матвейчук / фотобанк Лори

пают экстрагенитальные заболевания, которые с 2005 года составили 44% (10 случаев).

Низкая плотность населения — решения

Как и во всём мире, маломощные акушерские стационары выступают одним из ведущих факторов риска материнской смертности. Летальные исходы в акушерских стационарах на 40 коек

(в первую очередь в ходе напряжённой каждодневной работы), а также профессиональным общением с большим потоком разнообразных пациентов.

Тюменская область имеет свои особенности — ввиду географического расположения в ней есть множество труднодоступных территорий. По этой причине в 1995 году в Тюменской области был создан **Центр медицины катастроф** на базе областной клинической больницы. Отделения экстренной и плановой консультативной помощи были открыты в крупных городах региона —

бую больницу области, а специальные врачебные бригады готовы эвакуировать пациентов в условиях оказания медицинской помощи прямо по пути следования. Поистине бесценное время в пути не будет упущено.

Центр медицины катастроф работает круглосуточно, имеет диспетчерский пункт с чёткой организацией системы оповещения и регистрации: есть карта региона с обозначением районов, медицинских организаций и расстояний между ними, графики и составы бригад квалифицированных специалистов, номера телефонов и места их основной работы, радиосвязь и выход на междугороднюю связь. В экстренной ситуации **в течение 20–30 мин** после поступления заявки из медицинской организации центр направляет туда бригаду профильных квалифицированных специалистов, обеспечивает транспортировку женщин и новорождённых в специализированном транспорте в стационар соответствующего уровня. Выездная бригада врачей в случае невозможности перевозки пациента оказывает лечебно-консультативную, при необходимости оперативную помощь до стабилизации состояния женщины и ребёнка.

[Как и во всём мире, маломощные акушерские стационары выступают одним из ведущих факторов риска материнской смертности.]

и менее с числом родов максимум 500 в год **в 2,6 раза выше**, чем в стационарах на 150 коек и выше с числом родов от 1750 в год. Это прежде всего можно объяснить наличием оптимальной штатной структуры с анестезиологической службой в крупных роддомах, постоянным **тренингом** медицинского персонала

Тюмени, Ишима и Тобольске. Центр оснащён современными средствами радиосвязи, запасами медикаментов и изделий медицинского назначения. Специализированный санитарный транспорт (в том числе арендуемый центром вертолёт МИ-8) позволяет оперативно доставить врачей-консультантов в лю-



Как организован аудит near-miss

В Тюменской области изучение критических состояний в акушерско-реанимационной практике с учётом анализа их причин считают одной из важнейших задач, решение которой может снизить и уже реально снижает материнскую смертность. Однако такой аудит возможен лишь при наличии административного управления процессом. Основным документом, который регламентирует оперативное взаимодействие медицинских организаций при критических состояниях, стал приказ Департамента здравоохранения Тюменской области от 27.05.2008 года №259 «О неотложных мерах по снижению материнской и младенческой смертности». Он имеет ключевое значение, поскольку:

- чётко определил показания для немедленного динамического интенсивного наблюдения больных акушерско-гинекологического профиля;
- выделил ведущие синдромы, определяющие тяжесть состояния беременных, рожениц и родильниц;
- утвердил **алгоритм взаимодействия и схему оповещения** медицинских учреждений III уровня при возникновении угрожающего жизни состояния у беременных, рожениц и родильниц.

Требования данного документа направлены прежде всего на своевременность и полноту оказания бесплатной медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам при критических состояниях и новорождённым. Также он устанавливает порядок взаимодействия между участниками процесса на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи. Не менее важно, что внедрение приказа дало возможность эффективнее использовать ресурсы здравоохранения.

Транспортировка критических акушерских больных сейчас уже не выглядит простой «перевозкой», по сути — это **высокотехнологичный процесс**, который позволяет приблизить специализированную реанимационную помощь к пациентке. Показаниями к переводу пациенток в специализированное медицинское учреждение служат следующие синдромы и ситуации.

- Прогрессирующая острая дыхательная недостаточность, печёночная недостаточность, развитие синдрома острого повреждения лёгких, требующие сложных и современных методов респираторной поддержки.
- Тяжёлые формы коагулопатий и посттрансфузионных реакций.
- Длительные коматозные состояния.
- Необходимость применения эфферентных методик и экстракорпоральных методов детоксикации.

Показания к включению пациенток в программу мониторинга Центра медицины катастроф таковы.

1. Осложнения беременности, родов и послеродового периода:

- преэклампсия тяжёлой степени, эклампсия;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных;
- предлежание плаценты с эпизодами кровотечений;
- преждевременная отслойка плаценты с кровопотерей более 1000 мл;
- рубец на матке с признаками несостоятельности;

- тяжёлая рвота беременных, повторная рвота в сроках более 22 нед;
- внематочная беременность с кровопотерей более 1000 мл;
- шеечно-перешеечная беременность;
- послеродовая (послеабортная) кровопотеря более 1000 мл;
- тяжёлый септический послеродовой метроэндометрит;
- послеоперационный (послеродовой) перитонит;
- послеродовой сепсис;
- сепсис во время беременности любой этиологии;
- ятрогенные осложнения (осложнения анестезии, трансфузионные и т.д.).

2. Экстрагенитальные заболевания при беременности:

- гипертоническая болезнь со стойким повышением давления выше 160/100 мм рт.ст. или эпизодической артериальной гипертензией до 200/120 мм рт.ст.;
- пороки сердца с нарушением кровообращения, лёгочной гипертензией или другими проявлениями декомпенсации;
- миокардиодистрофия, кардиомиопатия с нарушениями ритма и недостаточностью кровообращения;
- заболевания почек — гломерулонефрит, пиелонефрит с нарушением пассажа мочи, карбункул, пиелонефрит единственной почки и т.д.;
- бронхиальная астма тяжёлой степени, гормонозависимая;
- другие заболевания лёгких с явлениями дыхательной недостаточности;
- сахарный диабет с трудно корригируемой концентрацией глюкозы в крови и склонностью к кетоацидозу;
- тромбоцитопения любого происхождения;
- острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияния в мозг;

Как организована перинатальная помощь?

Региональная модель перинатальной помощи в Тюменской области может быть схематично представлена следующим образом.

1. Организационные мероприятия:

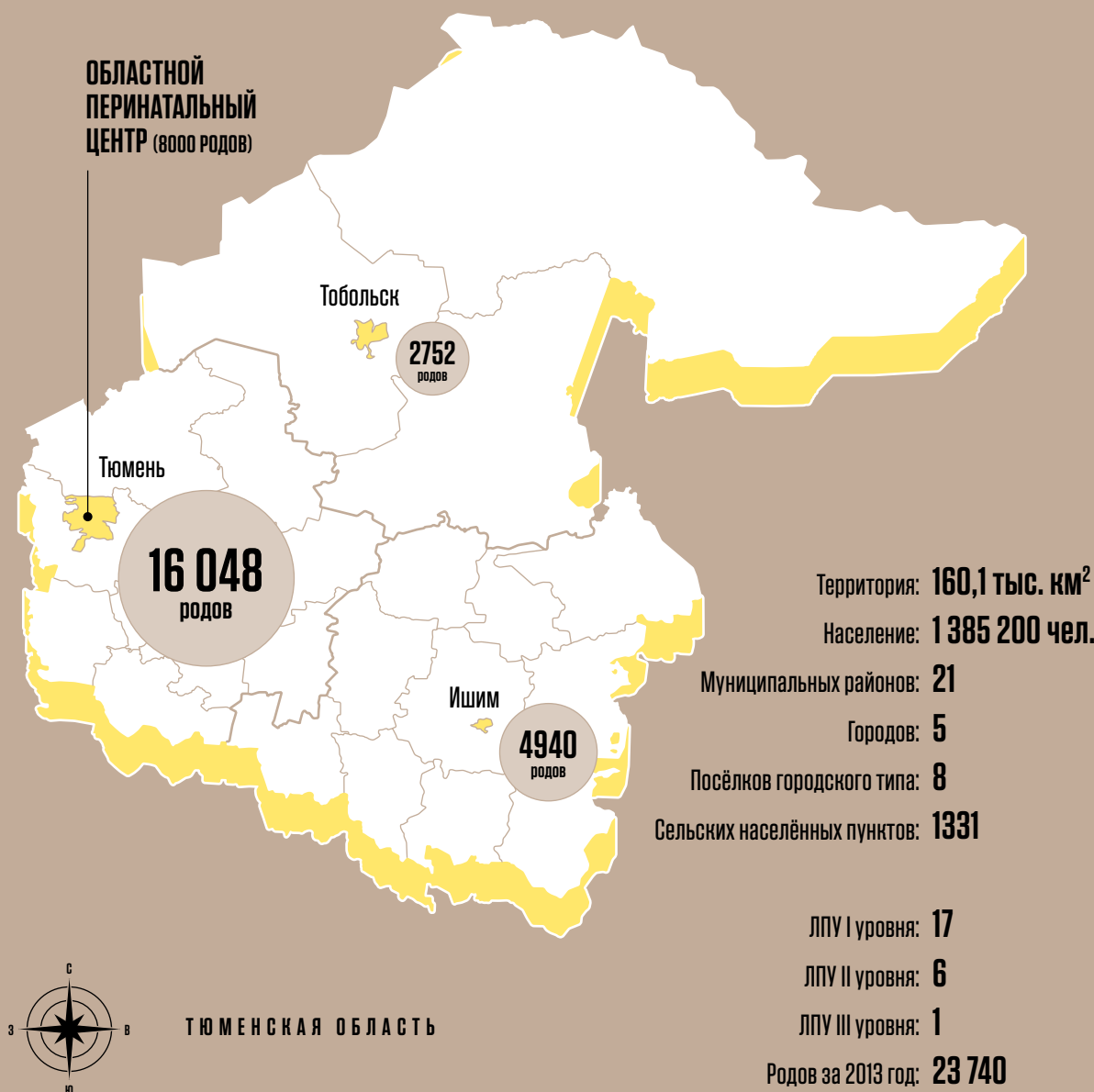
- закрепление зон обслуживания за перинатальными центрами;
- распределение потоков при госпитализации;
- утверждение формы ежедневного мониторинга показателей на базе областного перинатального центра;
- организация мониторинга критически больных беременных, рожениц, родильниц и новорождённых на базе Центра медицины катастроф.

2. Контроль исполнения приказов Департамента здравоохранения Тюменской области:

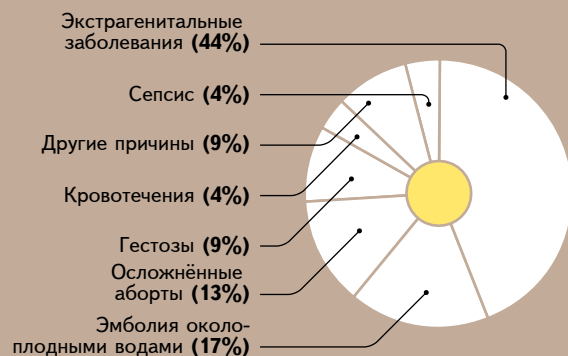
- оперативный контроль со стороны Тюменского областного перинатального центра;
- утверждение состава и порядка работы комиссии;
- клинический аудит.

3. Непрерывный мониторинг исходов родов, основных показателей родовспоможения по отдельным медицинским учреждениям и в целом по региону.

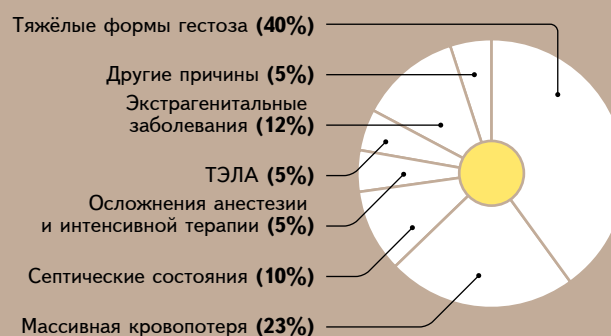
МОНИТОРИНГ NEAR-MISS ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ МАТЕРИНСКУЮ СМЕРТНОСТЬ: ОПЫТ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ



Структура материнской смертности



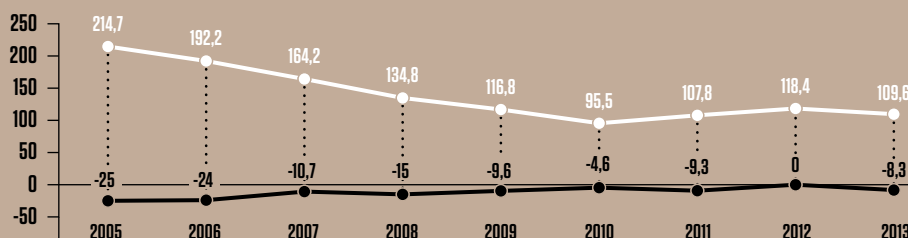
Структура near-miss



Чёткая организация диагностического и лечебного процесса специалистами ЛПУ III уровня способствовала снижению материнской смертности от управляемых причин (гестозы, кровотечения, осложнённые аборты) в **6,6 раза** за период с **2005 по 2013** год. По опыту работы с критическими акушерскими больными в Тюменской области выделены факторы риска опасных состояний или усугубления их тяжести. Отсутствие раннего перевода в ЛПУ III уровня, низкое качество оказания медицинской помощи в ЛПУ II и I уровней, нарушения транспортировки пациенток, а также трудности междисциплинарного взаимодействия — всё это обеспечило недостаточное (**1,6**) снижение near-miss.

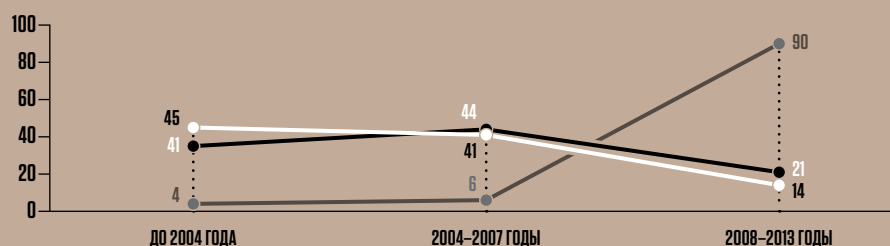
Динамика материнской смертности и случаев near-miss с 2005 по 2013 год (на 100 тыс. живорождённых)

— Near-miss
— Материнская смертность



Показатели near-miss в Тюменской области

— I уровень
— II уровень
— III уровень



Мероприятия, проводимые по результатам мониторинга критических акушерских больных, стали решающим фактором снижения материнской смертности на территории Тюменской области. Ключевая роль в приближении высококвалифицированной помощи к пациентке в акушерстве принадлежит чёткой маршрутизации, способствующей консолидации осложнённых больных в ЛПУ III уровня.





- неврологические заболевания (тяжёлая форма эпилепсии, миастения);
 - другие острые и хронические заболевания, угрожающие жизни.
- 3.** Возникшие критические состояния:
- шок любого генеза;
 - острая сердечно-сосудистая недостаточность;
 - острая дыхательная недостаточность;
 - острая почечная недостаточность;
 - острая печёночная недостаточность;
 - острая церебральная недостаточность;
 - острый ДВС-синдром;
 - другие синдромы и клинические ситуации, определяющие критическое состояние больной.

Фактически внедрение мониторинга в практику **на всех уровнях в ежедневном режиме** позволило взять под контроль столь важные и, к сожалению, не всегда реализуемые задачи: соблюдение преемственности в оказании помощи пациентке врачами различных специальностей, своевременный обмен информацией об объёмах и этапах оказания помощи.

Каждый случай материнской смерти и near-miss анализируют специалисты Тюменского перинатального центра. Медицинскую документацию пациенток, перенёсших критическое состояние, изучают, выясняя, чем была обусловлена тяжесть состояния, адекватной ли была инфузионно-трансфузионная, медикаментозная и антибактериальная терапия.

Попутно эксперты выявляют дефекты оказания медицинской помощи, нарушения в организации помощи на первоначальном этапе, тактические и технические просчёты со стороны акушеров и анестезиологов, в особенности при атонических и гипотонических кровотечениях. Результаты анализа позволяют определить и взять на вооружение информацию о том, что стало основой благополучного исхода в критическом состоянии. Аудит каждого случая и принятие управленческого решения по его результатам в первую очередь направлены на **оперативное пресечение** фактов новых критических состояний в акушерстве.

Что достигнуто аудитом near-miss?

Анализ клинического материала подтвердил, что самые непредсказуемые в плане течения патологического процесса у беременных — **экстрагенитальные заболевания**. Причём едва ли не самым трудным в этой связи можно считать принятие врачебных решений по поводу того, как вести беременную, которая, невзирая на прямую угрозу для жизни, намерена сохранить беременность. Важно, что во всех случаях положительный результат был достигнут в основном за счёт **чёткой организации** диагностического и лечебного процесса в системе регионального здравоохранения.

Критериями включения в группу near-miss в Тюменской области выступают:

- кровотечение более 2000 мл;
- пребывание на искусственной вентиляции лёгких более 24 ч;
- синдром полиорганной недостаточности;
- гистерэктомия;
- эмболия околоплодными водами, тромбоэмболия лёгочной артерии;
- тяжёлая преэклампсия, эклампсия в сочетании с органной дисфункцией;
- экстрагенитальное заболевание в фазе декомпенсации.

Исключительные по важности данные предоставил анализ структуры **причин критических состояний** у больных, переведённых в специализированную клинику и включённых в мониторинг. В 2010—2013 годах ими стали следующие состояния (всего в анализ включены 94 пациентки).

- Тяжёлые формы гестоза — 40%.
- Массивная кровопотеря — 23%.
- Септические состояния — 10%.
- Осложнения анестезии и интенсивной терапии — 5%.
- Тромбоэмболия лёгочной артерии — 5%.
- Экстрагенитальное заболевание — 12%.
- Другие причины — 5%.

Чрезвычайно важную информацию даёт **сопоставление** структуры причин near-miss со структурой причин материнской смертности (см. инфографику). Гестоз (управляемая

причина!), выступивший причиной почти половины несостоявшихся летальных исходов (в структуре причин материнской смертности он на четвёртом месте), — веский повод для повышения квалификации врачей, в первую очередь I и II уровней.

Второе место кровотечений — также тревожное обстоятельство; впрочем, это общероссийская «болевая точка» службы родовспоможения: несмотря на «управляемость» причины, в структуре материнских потерь по стране кровотечения уже 4 года подряд устойчиво занимают второе место. Также имеет смысл повысить квалификацию врачей по поводу септических состояний и осложнений анестезии и реанимации, поскольку «идеальной» структурой причин near-miss и, соответственно, материнской смертности следует считать такую, при которой первые места занимают неуправляемые причины — эмболия околоплодными водами и экстрагенитальные заболевания.

Системный аудит причин near-miss (табл.) дал организаторам здравоохранения Тюменской области реальную возможность ответить на вопрос, почему был допущен каждый конкретный случай. В итоге был достигнут главный результат — составлен перечень **организационных факторов риска** по возникновению или усугублению тяжести критического состояния в акушерстве.

- Отсутствие раннего (в течение первых суток) перевода критических

больных в специализированные медицинские учреждения III уровня.

- Отсутствие профессионального опыта медицинских работников.
- Факторы риска транспортировки: гипоксемия, артериальная гипотензия и гипертензия, гипер- и гипокания, гипотермия.
- Трудности междисциплинарного взаимодействия (несвоевременные консультирование и выезд специалистов, отказ в переводе).
- Диагностические ошибки в лечебно-профилактических учреждениях I уровня.

Именно эти факторы риска, вполне управляемые при грамотной организации, и составили перечень первоочередных задач организаторов здравоохранения Тюменской области. С высокой долей вероятности этот перечень может быть распространён на все регионы страны.

Задел 2014 года

Чтобы улучшить эффективность мониторинга критических акушерских больных в Тюменской области, 27 мая 2014 года был издан приказ №259 «Об организации реанимационно-консультативных центров по оказанию специализированной акушерско-гинекологической, неонатологической, реанимационно-анестезиологической помощи женщинам и новорождённым в Тюменской области».

Благодаря этому в регионе уже сегодня функционируют областной акушерский реанимационно-консультативный центр, областной неонатологический реанимационно-консультативный центр в структуре областного перинатального центра, два межрайонных реанимационно-консультативных центра в структуре областных больниц. Помимо прочего утверждён ряд дополнительных документов, с перечнем которых (и содержанием некоторых из них) можно ознакомиться на сайте журнала SP*.



Так что же предопределило улучшение ситуации в Тюменской области в плане снижения материнской смертности? Это, как ни странно, простые и давно озвучиваемые всеми российскими и зарубежными экспертами правила: соблюдение основных, известных принципов диагностики и стандартов оказания акушерской помощи, а также максимальное приближение высококвалифицированной реанимационной помощи к пациентке. Кроме того, чрезвычайно оправданными оказались мониторинг критических состояний, оперативная транспортировка женщин в критическом состоянии в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Однако организация — это ещё не всё. В любом случае ключевое значение имеет человеческий фактор, т.е. квалификация врача. В регионе по результатам внедрения системы аудита near-miss навык оперативной остановки маточного кровотечения стал **обязательным для каждого оперирующего акушера-гинеколога**. И это совершенно правильно, ведь ожидание соответствующих специалистов в столь экстренной ситуации, когда счёт времени идёт на минуты, чревато не просто ситуацией near-miss, а более чем реальной смертью беременной, роженицы или родильницы.

Как показывает практика, одна из наиболее результативных возможностей сократить путь к успеху — использовать опыт тех, кто этот путь уже прошёл. И похоже, что нашим коллегам из Тюменской области действительно есть чем поделиться. **SP**

* <http://www.praesens.ru/1204>

Таблица. Сравнение структуры причин near-miss в 2000 и 2012 годах по Тюменской области

Причина	2000 г., %	2012 г., %
Недооценка рисков на амбулаторном этапе	100	40
• отсутствие профилактики акушерских осложнений;		
• недостатки диагностики осложнения беременности;		
• недостатки диагностики экстрагенитальных заболеваний		
Ошибки на уровне стационара	30	2
• недостатки диагностики;		
• недостатки обследования;		
• неадекватная терапия;		
• недостатки при проведении оперативного вмешательства		
Ответственность со стороны пациентки	50	10
• не наблюдалась;		
• нерегулярное наблюдение, невыполнение рекомендаций врача;		
• отказ от прерывания беременности по медицинским показаниям		
Ятрогенные причины	8	0

Библиографию см. на с. 116—119.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Катаева О.А. Проф. С.И. Роговская о цервикологии, ВПЧ, скрининге и здоровье каждого врача // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 19–25.

• Шестакова И.Г. Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 26–31.

Щит, меч и ВПЧ

Проф. С.И. Роговская о цервикологии, ВПЧ, скрининге
и здоровье каждого врача

Беседовала: Ольга Катаева, StatusPraesens
(Москва)

В феврале 2014 года в Москве прошло одно из наиболее значимых научных событий в российской цервикологии — II Междисциплинарный форум с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни». О высочайшем интересе врачей различных специальностей можно судить по количеству зарегистрировавшихся на мероприятии — 213 участника. А поистине звёздный состав докладчиков — проф. Ксавьер Бош (Xavier Bosh), проф. Александр Свидзинский (Alexander Swidsinski), проф. В.Е. Радзинский, проф. Е.В. Липова, проф. А.М. Савичева и ещё много других ведущих специалистов России и зарубежья — не оставил ни малейших сомнений в том, что проблема заболеваний шейки матки и поиска путей её решения одинаково остро стоит во всех странах. И решать её нужно сообща.

Ярким спикером форума стала проф. С.И. Роговская, один из безусловных лидеров медицины шейки матки в России, представляющая нашу страну в мировом цервикологическом «бомонде». SP с удовольствием воспользовался возможностью узнать чуть больше о современном состоянии дел в цервикологии у столь интересного собеседника.

SP Уважаемая Светлана Ивановна, как одному из ведущих специалистов нашей страны в области проблем шейки матки не можем не задать вам вопрос о нынешнем состоянии дел и особенностях развития российской цервикологии.

Светлана Роговская (С.Р.): Говоря о состоянии отечественной цервикологии, необходимо расставить ряд акцентов. Шейка матки — орган-пограничник, буфер, который обеспечивает взаимосвязь между маткой как потенциальным плодородием и внешним миром. Причём функция шейки матки неотделима от влагалища, поэтому рассматривать их отдельно вряд ли правильно. И это **первый акцент**.

Второй важный акцент — это многофункциональность шейки матки и при этом её обособленность. Она неразрывно связана с окружающими её тканями:

соединительной, мышечной, нервной. Вот почему изолированно оценивать состояние эпителиальных тканей при диагностике цервикальных заболеваний — в корне ошибочно. На мой взгляд, блестящая находка — предложенный в последние годы проф. В.Е. Радзинским термин «**цервикология**». И развивается это направление в акушерстве и гинекологии именно как раздел науки о шейке матки и её заболеваниях, включая новообразования, цервикальную недостаточность при беременности, воспалительные процессы, генитальные инфекции и множество других нарушений.

Не менее важно, как изменился этот раздел медицины после эпохального открытия роли папилломавируса в генезе цервикального рака. Диагностике этого инфекта и последствий инфицирования эпителия не случайно стали уделять повышенное внимание. Вполне объяснимо

в связи с этим возросла роль цитологического исследования и кольпоскопии, определяющих эпителиальные нарушения.

SP Проблема распространённости рака шейки матки — на пике актуальности. Какова ситуация в России? Опасна ли подобная тенденция?

С.Р.: Безусловно! Рак шейки матки занимает одну из ведущих позиций в группе онкологических заболеваний. В мире, по данным ВОЗ, цервикальный рак закрепился на **втором месте** в гинекологической онкологии, а в России за последние 10 лет показатели заболеваемости увеличились с 15,1 до 17,3 на 100 000 соотечественниц. Средний возраст заболевания — 54,5 года, но в последнее время наметилась неблагоприятная тенденция — рак шейки матки диагности-

руют у женщин до 29 лет. А это период активного деторождения. Именно поэтому данная проблема волнует не только акушеров-гинекологов, но и педиатров, а также врачей других специальностей.

В возникновении рака шейки матки доказана **первостепенная роль** папилломавирусной инфекции. Заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ) в основном происходит половым путём, однако не стоит исключать и вариант инфицирования через амниотическую жидкость, что связано с развитием у ребёнка папиллом гортани. И всё же ключевой момент: вирус передаётся от человека к человеку **контактным** путём, поэтому осознание важности профилактики рака шейки матки зависит только от нас самих, тем более что перечень

рета, выкуренная мужем в присутствии жены, повышает риск заболевания **на 4,6%**. Если перевести эти данные на уровень понятных цифр, то 22 сигареты в день практически удваивают риск заболеть раком.

SP Вы входите в состав как российских, так и зарубежных профессиональных сообществ по данной проблеме. Каким вопросам уделяют повышенное внимание в последние годы?

С.Р.: На многих форумах у нас в стране и за рубежом в последние годы активно обсуждают вопросы **алгоритмов ведения** доброкачественных и предраковых состояний шейки матки. Особое внимание уделяют **скрининговым программам** по

и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Создано много общественных медицинских организаций, занимающихся этим вопросом. На мой взгляд, на мировом уровне наиболее эффективно работают **Европейское общество гинекологической онкологии** (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), Международное общество по патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC), Европейское общество по исследованиям генитальных инфекций и неоплазии (EUROGIN), информационный проект Центра по папилломавирусу (HPV Centre), созданного при сотрудничестве Каталонского онкологического института и ВОЗ.

SP А есть ли отличия в зарубежной и российской практиках ведения пациентов с заболеваниями шейки матки?

[Кольпоскопами «вооружены» многие лечебные учреждения, и зачастую именно эта диагностическая процедура становится первым этапом обследования. Однако смотрят — все, а умеют увидеть — единицы.]

провоцирующих факторов во многом представлен как раз поведенческими особенностями современного человека.

Кстати, о вреде курения. Сегодня есть доказательства, что даже **пассивное** вдыхание сигаретного дыма может способствовать заболеванию раком шейки матки. Так, в одном из исследований сингапурских учёных — Sun-Kuie Tay и Kae-Jack Tay, опубликованном в авторитетном научном журнале Gynecologic Oncology ещё в 2004 году, было показано, что ежедневно каждая сига-

диагностике папилломавируса, методам ведения пациенток с ВПЧ-инфекцией. За несколько лет, прошедших с момента вручения Нобелевской премии по медицине немецкому вирусологу, проф. Харальду цур Хаузену (Harald zur Hausen) за открытие роли ВПЧ в генезе рака шейки матки, не просто произошёл перелом в представлениях практикующих врачей о возможностях скрининга, но и появились новые технологии, значительно продвинувшие вперёд решение проблемы эффективной диагностики

С.Р.: Да, конечно! За рубежом кольпоскопия обычно не носит характер рутинной диагностической процедуры. Это довольно дорого, в том числе и потому, что врач в процессе кольпоскопии выполняет биопсию. Именно поэтому такую процедуру рекомендуют только по показаниям, которые можно найти раньше, в процессе скрининга (например, получив аномальную картину цитологического мазка). А что же у нас? Кольпоскопами «вооружены» многие лечебные учреждения, и зачастую именно это диагностическое мероприятие становится **первым этапом** обследования пациентки, фактически — скрининговым тестом. Однако, как показывает практика, **смотрят — все, а умеют увидеть — единицы**. Различить тонкие нюансы кольпоскопической картины при том или ином заболевании шейки матки, увы, способны не многие отечественные специалисты. Нам не хватает качественной профессиональной литературы, обучающих мастер-классов, опытных наставников. А без этого высока вероятность стратегических ошибок ведения пациентки, необоснованных назначений при нормальном состоянии шейки матки или, наоборот, несвоевременной диагностики опасных цервикальных процессов.

Мне кажется, что немалая роль в формировании таких разных подходов к ведению пациенток кроется в различии обучающих методик.



Светлана Ивановна Роговская — докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последиplomного образования, проф. кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ, вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН), координатор по России и Восточной Европе информационного проекта HPV Today, автор и соавтор более 250 публикаций, 16 книг по проблемам генитальных инфекций, заболеваний шейки матки, папилломавирусной инфекции, контрацепции, кольпоскопии.



[Любой врач может бесплатно зарегистрироваться на сайте HPV Today и получать последнюю информацию по проблемам, связанным с ВПЧ. Там регулярно публикуют бюллетени ВОЗ по современным достижениям в области диагностики и лечения ВПЧ-инфекции, профилактики рака шейки матки.]

SP А в чём же состоят эти методики?

С.Р.: Во-первых, за рубежом по кольпоскопии разработаны системы обучения с присвоением **баллов-кредитов** после каждого семинара или подготовительного курса. Кроме того, внедрена система контроля за качеством работы кольпоскописта. Во-вторых, стиль обсуждения научных данных за рубежом несколько другой: там клиницисты, как правило, ждут от спикера информации о статистической значимости данных и о **показательной базе** по тому или иному обсуждаемому вопросу. Российские доктора, как показывает опыт, гораздо больше доверяют авторитету выступающего. Это неплохо в целом, но такое доверие необходимо оправдывать. Для этого преподаватели обязаны постоянно повышать свою квалификацию. К счастью, сегодня есть немало возможностей: интернет-курсы, участие в российских и международных конференциях, семинарах и мастер-классах от зарубежных экспертов. Огромное значение имеет и последипломное образование, например, наша кафедра акушерства и гинекологии РМАПО (зав. кафедрой — проф. Н.М. Подзолкова), а также кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (зав. кафедрой — проф. В.Е. Радзинский) уже несколько лет проводят специальный курс обучения преподавателей по данному вопросу.

SP Поддерживая тему информированности, хочется узнать подробнее о таком проекте, как HPV Today.

С.Р.: Это информационный проект Центра по папилломавирусу (HPV Centre), созданного при сотрудничестве Каталонского

онкологического института и ВОЗ. Уже несколько лет его возглавляет известный эпидемиолог-онколог Ксавьер Бош, а же — координатор проекта по РФ и Восточной Европе.

Важно, что любой врач может бесплатно зарегистрироваться на сайте этого проекта и получить самую свежую информацию о проблемах, связанных с ВПЧ. Там регулярно публикуют бюллетени ВОЗ о современных достижениях в области диагностики и лечения ВПЧ-инфекции, рака шейки матки, а также монографии по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний в регионах мира.

Например, совсем недавно опубликована новая монография по профилактике рака шейки матки — «Comprehensive control of HPV infections and related diseases in the Central and Eastern Europe and Central Asia region». Её можно найти на сайте ВОЗ и в библиографической базе Medline. На сегодняшний день это наиболее объективная информация по решению данного вопроса в нашем регионе. В ближайшей перспективе запланировано окончание перевода на русский язык, и я надеюсь, что к следующему III Форуму по заболеваниям шейки матки, влагалища и вульвы, который запланирован на февраль 2015 года в Новосибирске, этот выпуск будет готов.

SP Сегодня в фокусе пристального внимания специалистов — инфекции. Каков современный подход к лечению инфекций гениталий? На что должен обращать внимание практический врач при ведении таких больных?

С.Р.: Во всём мире отмечен рост генитальных инфекций и ассоциированных с ними заболеваний. В частности, чаще диагно-

стируют раковые заболевания печени в результате инфицирования вирусом гепатита, а также онкологические поражения шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции.

Однако любое заболевание и любая инфекция гениталий развиваются на почве беспечного сексуального поведения, неиспользования барьерной контрацепции и нарушений микробиотоза влагалища. Поэтому акушеру-гинекологу приходится сегодня не только диагностировать и лечить, но ещё и вести образовательную работу с пациентами. Кроме этого, повторюсь, врачу обязательно следует постоянно учиться и отслеживать появление обновлённой информации о возможностях диагностики и лечения генитальных инфекций, поскольку соответствующие технологии стремительно совершенствуются.

SP А как идёт работа по профилактике неоплазий шейки матки?

С.Р.: Тут я хочу процитировать одного из выдающихся, на мой взгляд, современных исследователей данной проблемы, президента ESGO Вёсну Кёсик. Она ведёт громадную работу по внедрению в практику европейских стран современных методов профилактики рака гениталий. Она говорит так: «Самое

[Будем внедрять в повседневную практику новые методы диагностики (жидкостную цитологию и ВПЧ-тесты), а также профилактическую вакцинацию девочек.]



© copifutia / shutterstock.com

главное, когда речь идёт о скрининговых профилактических программах, — это образование, образование, образование. А потом организация, организация, организация».

Крайне важно внедрять в повседневную практику новые методы диагностики, в частности жидкостную цитологию (что нисколько не зачёркивает достижений специалистов в традиционной цитологии) и ВПЧ-тесты, а также профилактическую вакцинацию девочек с перспективой разработки новых, более эффективных вакцин.

SP Кстати, это как раз тема, которая сегодня у всех на слуху, — ВПЧ-вакцинация. Прошло восемь лет с тех пор, как в России стали делать «прививку от рака шейки матки». Какие выводы можно сделать? Каких успехов удалось достичь в этой области сегодня? (Стали меньше болеть?)

С.Р.: Восемь лет — слишком мало для того, чтобы делать подобные выводы. Пока мы можем говорить только о том, что какой-то эффект от вакцинации есть. Одна из сегодняшних профилактических вакцин эффективно защищает от экзофитных кондилом, что показал австралийский опыт. Однако в отношении отдалённых результатов прививки обширных данных пока нет. И не только у нас.

Например, с гриппом всё предельно ясно. Заблаговременно привили, наступила эпидемия, заболевших мало — значит, вакцина «работает». А здесь всё намного сложнее. Прививка от папилломавируса рассчитана в большей мере на девочек и молодых женщин, не имевших контакта с вирусом, тех, которые в своём большинстве ещё не имеют сексуального опыта. Поэтому и нужно успеть сделать прививку до возможного заражения.

Комментарий главного редактора, проф. В.Е. Радзинского: Эффективность профилактической ВПЧ-вакцинации должна быть максимальной только при условии использования её у девушек, не начавших половую жизнь. И это крайне важно не только понимать врачу, но и уметь донести информацию пациентам.

Любые предложения об использовании профилактической вакцины по другим поводам следует считать некорректными именно в силу того, что инфицирование различными возбудителями, в том числе ВПЧ, происходит при первом же половом контакте. Именно этим объясняются данные, предоставленные НИИ урологии о том, что 54% женских циститов в стране — дефлорационные. Разумеется, мы ожидаем в ближайшее время появления лечебных вакцин, ибо в постантибиотиковую эру (см. журнал StatusPraesens №20) вакциноterapia станет mainstreamом мирового здравоохранения.

Вот и получается, что первые выводы о практическом действии этого способа профилактики рака шейки матки можно будет сделать не раньше чем через 20 лет от начала организованных государственных программ вакцинации. Когда подрастут и станут женщинами все эти привитые сегодня девочки и девушки. И сделать это объективно можно, подсчитав количество заболевших и умерших от рака шейки матки до начала программы и, допустим, через 20–30 лет.

В целом же хочу отдельно предостеречь от ошибочного мнения, что сегодняшними двумя профилактическими вакцинами

можно **лечить** рак или предрак. Это сугубо профилактические вакцины, и предназначены они для девочек, поэтому правильнее, если заниматься этим вопросом будут не гинекологи, а педиатры.

SP Мы уже упоминали в разговоре о некоторых зарубежных организациях, занимающихся проблемами шейки матки и генитальных инфекций. Однако в нашей стране есть и свой положительный пример — Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (РАГИН), где вы — вице-президент. В чём состоят функции этой организации?

С.Р.: РАГИН, инициаторами создания которой были мы с проф. Е.В. Липовой, ставит перед собой цель объединить усилия разных специалистов в области профилактики генитальных инфекций и связанных с ними неоплазий. Ассоциация расширяется, в ней уже более 1,5 тыс. членов, активно работают сибирские, дальневосточные коллеги. Хочу отметить, что это одна из немногих официально зарегистрированных в Минюсте российских общественных организаций. Хотя уверена, что форма в данном случае не главное, важнее содержание. И тут РАГИН есть чем гордиться. Это прежде всего мощная образовательная программа с участием представителей различных медицинских направлений: акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, педиатров, врачей лабораторной диагностики, биологов, морфологов. Это весьма продуктивное и прогрессивное взаимодействие с ведущими зарубежными специалистами — проф. Вёсной Кёсик (Vesna I. Kesic), проф. Сесилом Райтом (Cecil V. Wright) и другими — и международными организациями (ESGO, HPV Today, IUSTI), занимающимися решением проблемы генитальных инфекций и неоплазии.

Много проектов РАГИН реализует совместно с Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (МАРС), креативной организаторской компанией Медиабюро StatusPraesens, РУДН. Такое широкое взаимодействие позволяет активно развивать новое направление в последипломном образовании, включающее использование доступных форм представления информации, систему региональных семинаров, проводимых по

всей стране и на практике объединяющих отечественных гинекологов на их пути к знаниям. На этих форумах создаются условия, когда доктора свободно обсуждают актуальные вопросы, базирываясь на собственном опыте. Истина рождается, как говорят, в спорах.

В настоящее время идёт активная подготовка III Форума по заболеваниям шейки матки, влагалища и вульвы, который откроется в Новосибирске 26 февраля 2015 года. Сибирь в качестве принимающей стороны выбрана не случайно. Во время предыдущего форума мы много общались с коллегами со всех уголков России, стало понятно, что желающих получить такого рода информацию — огромное количество. Однако для врачей из отдалённых регионов поездка в Москву не всегда финансово доступна. Воз-

[Не реже 1 раза в 3 года ВПЧ-тест нужно рекомендовать всем в обязательном порядке как скрининговый метод после 30 лет, а также после лечения по поводу рака или предрака шейки матки.]

можно, перемещение эпицентра знаний о болезнях шейки матки по ключевым российским регионам поможет решить проблему информированности как можно большего количества врачей. А тех, кто запланировал посещение мероприятия в Новосибирске, могу обрадовать: в качестве одного из спикеров там выступит проф. Альберт Сингер (Albert Singer), главный кольпоскопист Лондона и вообще человек-легенда, много сделавший для развития этой области. Именно он в своё время предложил интерактивные курсы по кольпоскопии, которые стали такими популярными. И это один из моих учителей, чем я, несомненно, горжусь. Так что у нас будет возможность эффективно пообщаться.

SP Светлана Ивановна, в мире разработаны рекомендации по борьбе с раком шейки матки, в которых основной акцент сделан на скрининговых технологиях. Что собой представляет скрининг? Что такое скрининг-тест?

С.Р.: Вообще, как понятие, скрининг — это массовое обследование населения для выявления лиц с определённой бо-

лезнью. Фактически это наиболее простой путь избежать такой, увы, привычной ситуации, ёмко называемой у нас «пока гром не грянет». В данном случае мы говорим о диагностике предраковых состояний шейки матки на тех стадиях развития, когда их можно легко вылечить и таким образом защитить женщину от злокачественного заболевания.

Причина рака шейки матки однозначно определена — первостепенное значение имеет папилломавирусная инфекция. Вот почему сейчас так много внимания уделяют именно регулярным обследованиям. В мире широко применяют цитологический тест («онкоцитология»), достаточно активно внедряется жидкостная цитология. В обиходе «цитологией» называют исследование различных мазков для выявления атипич-

ных клеток на поверхности слизистых оболочек и кожи. Этот метод известен уже давно, но, к сожалению, малочувствителен для ранних стадий предрака, поэтому популярность его падает. Жидкостная цитология отличается от рутинной тем, что исследуемый материал помещают в стабилизирующий раствор, благодаря чему весь клеточный материал полностью сохраняет свои свойства.

Вот другой современный метод — тестирование на ВПЧ-инфекцию (пациентки называют его «ПЦР на папилломавирус» или ВПЧ-тест), — наоборот, приобретает всё большую популярность, хотя сейчас он несколько видоизменился. Если ранее обычная ПЦР определяла только наличие или отсутствие вируса, то сегодня можно определить, какой конкретно тип ВПЧ находится в ткани; можно посчитать его количество, т.е. вирусную нагрузку.

SP А как же традиционные мазки? Они изжили себя?

С.Р.: Ни в коем случае! И традиционные цитологические мазки в хороших руках сохраняют свою диагностическую цен-

ность. Однако в идеале желательно проводить комплексное исследование. В некоторых странах для женщин старше 30 лет используют два скрининговых метода: цитологический и ВПЧ-тест одновременно. У более молодых женщин вирус часто исчезает из организма без лечения, поэтому тотальное их обследование на наличие вируса признано малоэффективным. В молодом возрасте лучше рекомендовать цитологию.

SP Понятно, что скрининг нужно проводить регулярно. С какого возраста начинать? И как часто это делать?

С.Р.: Этот вопрос сейчас широко обсуждают на мировом уровне. Именно поэтому, скорее всего, пока нет единых

рекомендаций, и каждая страна придерживается своих позиций.

В России, к счастью, женщина уже спустя год после начала половой жизни может обратиться к врачу и **бесплатно** пройти скрининговое обследование на наличие заболеваний шейки матки с помощью цитологического теста. И об этом им следует напоминать почаще. Не всякая система здравоохранения даёт такую возможность. При отсутствии показаний и дополнительных направлений врача это следует делать не реже 1 раза в 3 года. ВПЧ-тест нужно рекомендовать всем в обязательном порядке как скрининговый метод после 30 лет, а также после лечения по поводу рака или предрака шейки матки или в качестве сортировочного теста в сомнительных клинических ситуациях.

Досье от StatusPraesens

Иммунотерапия — до сих пор одна из тем, отношение к которым в среде акушеров-гинекологов весьма неоднозначно. Существует мнение, что зачастую эти препараты врачи назначают вслепую и что доказательная база в отношении иммунопрепаратов исключительно слаба. Однако есть пусть и немногочисленные, но вполне убедительные доказательства их эффективности. Как раз к последним можно отнести инозина пранобекс.

Механизм иммуномодулирующего действия инозина пранобекса продолжают изучать. Известно, что он запускает процессы созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также усиливает лимфоцитарные цитотоксические эффекты.

В гинекологической практике препарат достаточно хорошо зарекомендовал себя в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что подтвердили выводы систематического обзора результатов 19 исследований, выполненного в 2011 году¹. Так, вполне убедительными выглядят данные о том, что комбинированное применение инозина пранобекса и хирургического лечения при аногенитальных кондиломах обеспечило 83% выздоровевших (30 из 36 пациенток), а также 89% пациенток (42 из 47) с рецидивирующим папилломатозом гортани.

В 2010 году опубликованы результаты исследования сочетанного применения инозина пранобекса и радиочастотной абляции у пациенток с поражением шейки матки ВПЧ-инфекцией: снова 83,8% выздоровлений. Полная эпителизация тканей после деструктивного лечения у таких пациенток наступает быстрее (примерно за 7–14 дней), чем при изолированном использовании хирургических методов².

В комбинации с деструктивными методами лечения остроконечных кондилом или с лечением цитотоксическими препаратами «Гроприносин» назначают по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 5 дней (3 курса с перерывами в 1 мес).

При CIN I–II, ассоциированных с ВПЧ 16-го и 18-го типов, препарат назначают в комбинации с деструктивными методами лечения по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день в течение 10 дней. В клинической практике применяют 3 курса с интервалами в 10–14 дней.

SP Как быть, если заболевание уже возникло? Выход кажется простым — пройти курс лечения?

С.Р.: Всё не так просто. ВПЧ-инфекция половых органов и перианальной области проявляется двумя основными заболеваниями — экзофитными кондиломами (аногенитальными бородавками) и дисплазией (плоская кондилома, CIN I–III). Доброкачественные кондиломы бывают самых разных размеров и форм. Рак шейки матки признан самым грозным последствием папилломавирусной инфекции. Конечно, существует много методов, которые используют в лечении, но, как показывает практика, далеко не все они эффективны.

Прежде всего есть хирургический или физиохирургический методы. В некоторых ситуациях другого выхода просто нет. Либо кондиломы слишком больших размеров, либо они манифестируют клинически в виде зуда, болей, либо предраковое состояние шейки матки выражено до тяжёлой степени, когда нельзя исключить инвазивный рак. Критерии физиохирургических вмешательств сегодня чётко определены. В качестве альтернативы радикальному лечению возможны методы физиодеструкции.

При этом чрезвычайно важно отметить, что разрешение кондилом и дисплазии **не всегда сопровождается элиминацией ВПЧ**. ДНК вируса можно выявить во внешне нормальном эпителии спустя **годы** после разрешения клинических проявлений. Именно поэтому всегда следует помнить о возможности рецидивов. Вот почему лечение ВПЧ-ассоциированных болезней до сих пор остаётся проблемой.

SP Какое место сегодня в практике врача при ВПЧ-инфекции занимают иммунопрепараты?

С.Р.: На сегодня не создано противовирусного препарата, который обладал бы 100% эффективностью против ВПЧ. Однако есть средства, воздействующие на иммунную систему и в клинических испытаниях показавшие достоверное снижение частоты рецидивов по сравнению с группами плацебо. Самый простой путь — это консервативное лечение. Препаратов сейчас множество

и немало всевозможных публикаций разной степени доказательности, что затрудняет выбор действительно эффективно-го средства.

Тем не менее общую тенденцию проследить можно, и сегодня она такова: иммунопрепараты **не должны заменять** стандартной тактики ведения женщин с предраком шейки матки или кондиломатозом. Это адъювантная терапия. Однако иммунопрепараты имеют своё вполне заслуженное место в клинической практике, и пренебрегать ими не нужно. Их назначают в период деструктивных вмешательств, эксцизионного или аблативного лечения. Иногда они могут быть рекомендованы как монотерапия. Тем не менее не следует назначать много курсов по несколько препаратов однотипного действия. Если вы не получаете эффекта от стандартного курса лечения, который апробирован клинически, то остановитесь и направьте пациентку на консультацию к иммунологу.

SP Каким препаратам вы отдаёте предпочтение в своей клинической практике?

С.Р.: Только тем, которые прошли серьёзные клинические испытания и зарекомендовали себя прежде всего в качестве безопасных средств. Тем, которые рекомендованы авторитетными исследователями, прописаны в руководствах и гайдлайнах. И, конечно, тем, позитивный опыт использования которых имею сама.

Сегодня патогенетически обосновано применение иммуномодуляторов с противовирусным действием типа инозина пранобекса, который можно считать одним из хорошо изученных с большим числом доказательных публикаций (543 научные работы представлены в Национальной медицинской библиотеке США). В частности, «Гроприносин» — комплекс, содержащий инозин и N,N-диметиламино-2-пропанол. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, а второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов.

SP Врачи акушеры-гинекологи живут и работают в трудном и напряжённом ритме. Что вы могли бы посоветовать в связи с этим вашим коллегам?

С.Р.: Сегодня во всём мире подходы врача к оценке клинических состояний строго регламентированы данными доказательной медицины, поэтому надо чётко следовать наиболее серьёзным и авторитетным руководствам, которые публикуют медицинские общественные организации, и, конечно, документам отечественного Минздрава. Это и повысит эффективность лечения, и защитит врача юридически.

И не следует забывать старую заповедь: «Врачу — исцелись сам!» Надо помнить про своё здоровье, про здоровье коллег и близких. И побольше отдыхать! Чтобы быть профессионалом, нужно иметь ясную голову и быть «заряженным» положительными эмоциями. Хотела бы пожелать врачам: отдыхайте на здоровье — своё и своих пациентов!

SP Спасибо вам большое за интересную беседу! **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний



- **Гроприносин** подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения.
- **Гроприносин** стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов. Повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток.



Схема лечения*

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека

Остроконечные кондиломы
2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3-мя курсами

Дисплазия шейки матки (CIN I–II)
2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3-мя курсами

Субклиническая форма ВПЧ
2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс

* ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И.Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва


ГЕДЕОН РИХТЕР
www.g-richter.ru

РЕНДИАМА



деликатному эндометрию деликатный подход

Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте



Автор: Ирина Геннадьевна Шестакова,
канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины ФПК
МР РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Эстроген-дефицитные состояния и нарушения в эндометрии, обуславливающие часть репродуктивных неудач пациентки, в практике акушера-гинеколога встречаются довольно часто¹⁻⁴. Результативно повлиять на толщину (а значит, и на полноценность) слизистой оболочки матки можно назначением эстрогенов в монорежиме или в комбинации с прогестагенами. К сожалению, такая терапевтическая стратегия традиционно воспринимается клиницистами преимущественно в контексте менопаузальной гормональной терапии. Поэтому для того, чтобы программы реабилитации эндометрия вошли в рутинную практику, категорически необходимо детально обсуждать как патогенез дефицита эстрогенов, так и механизмы реализации лечебных эффектов препаратов эстрадиола.

Всвязи со всё более частой необходимостью в лечебных и профилактических программах применять экзогенные эстрогены, в том числе их трансдермальные формы, у практикующих врачей возникает много вполне конкретных вопросов. Ответить на эти вопросы редакция SP попросила **Ирину Геннадьевну Шестакову**, специалиста с почти 20-летним стажем работы в области эндокринной гинекологии.

Нередко у женщин, обратившихся по поводу бесплодия или невынашивания беременности, УЗИ выявляет «тонкий» эндометрий, несоответствующий фазе менструального цикла. Каковы наиболее частые причины таких изменений?

Рассмотрим этот вопрос с позиции патофизиологии. Несомненно, для имплантации эмбриона и для вынашивания беременности требуется здоровый, адекватно

функционирующий эндометрий. Эта ткань абсолютно гормональнозависима. Эстрогены стимулируют в ней количественные преобразования (пролиферацию), а прогестерон — качественные (секреторную трансформацию желёз, усиленную васкуляризацию)⁵. Кроме того, гормоны яичников необходимы эндометрию, чтобы спиральные артериолы — концевые сосуды функционального слоя — увеличились в объёме, что усилит трофику ткани, а значит, будут созданы оптимальные условия для имплантации эмбриона. При этом за кровоснабжение базального слоя эндометрия отвечают гормональнонезависимые артериолы, повреждение которых приводит к необратимому маточному бесплодию^{2,5}. Таким образом, одна из основных причин атрофичного эндометрия — недостаток его питания за счёт угнетения кровотока в функциональном слое.

Причины повреждения эндометрия можно разделить на две группы: микро-нарушения в эндометрии и анатомические изменения полости матки³. Любой порок развития матки (её удвоение, внутриматочная перегородка и др.) может стать причиной нарушения функций эндометрия и, как следствие, бесплодия, невынашивания беременности и неудач ЭКО^{1–3}. Среди приобретённых причин повреждения эндометрия особое значение имеют травмы беременной матки при остром кюретаже (искусственное прерывание беременности, удаление остатков плодного яйца при неполном выкидыше или неразвивающейся беременности), а также послеродовой эндометрит.

Повреждение эндометрия может быть результатом ятрогенных манипуляций: например, частые и необоснованные диагностические выскабливания по поводу аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста³. Внутриматочные инстиляции антисептиков также могут привести к формированию синехий в полости матки.

Неполноценность эндометрия грозит невынашиванием беременности, бесплодием и повторными неудачами попыток ЭКО, а клинически проявляется нарушениями менструального цикла: скудными менструациями, аномальными маточными кровотечениями, аменореей. Нередко возникает ситуация, когда клинических симптомов нет, при УЗИ, гистероскопии и гистологическом исследовании никаких

нарушений в эндометрии вообще невозможно выявить, а единственной диагностической зацепкой может стать информация о том, что эндометрий неадекватно отвечает на эндогенную циклическую гормональную стимуляцию. Из-за несоответствия дням менструального цикла и уровню эндогенных эстрогенов такой эндометрий называют «тонким» или нечувствительным³.

Следует помнить, что любое повреждение эндометрия может в будущем негативно повлиять на нормальные взаимоотношения «эмбрион—эндометрий» и потянуть за собой шлейф проблем, например маточное бесплодие либо потерю беременности на самых ранних сроках.

Как и в каких дозах возможно использовать трансдермальный эстрадиол («Дивигель») для подготовки эндометрия к беременности, профилактики неудач имплантации и невынашивания?

Прежде всего такая терапия может быть назначена только **по показаниям**, то есть после качественно проведённого обследования пациентки (гистероскопия, биопсия эндометрия). Цель назначения трансдермального эстрадиола — усиление пролиферации и кровоснабже-

[Любое повреждение эндометрия может в будущем негативно повлиять на взаимоотношения «эмбрион—эндометрий» и повлечь за собой такие проблемы, как маточное бесплодие либо потеря беременности.]

ния эндометрия, особенно после разрушения внутриматочных синехий или при хроническом эндометрите. Препарат назначают в первой фазе менструального цикла (с 1-го дня цикла или со дня гистероскопии), длительность терапии составляет 2–3 мес. Дозы — 1–4 мг эстрадиола* в зависимости от толщины эндометрия, определяемой по данным трансвагинального УЗИ в середине и во второй фазе менструального цикла. С 14–16-го дня каждого лечебного цикла к терапии подключают прогестаген на 14 дней.

Как рассчитать дозу эстрадиола в зависимости от наличия или отсутствия доми-

нантного фолликула и уровня собственных эстрогенов?

Исследователями не было прослежено зависимости эффекта различных дозировок трансдермального эстрадиола от этих факторов, поэтому дозы можно подбирать эмпирически в зависимости от клинического результата (а это толщина эндометрия). Используемые в течение 2–3 мес у молодых женщин дозы 17β-эстрадиола по 1–4 мг* в день для реабилитации эндометрия не влияют на функцию яичников и **не провоцируют** никаких проявлений гиперэстрогенизма^{1,2}.

Как именно применяют трансдермальный эстрадиол при индукции овуляции кломифеном?

Кломифен применяют для стимуляции овуляции при ановуляторном бесплодии, а также при необъяснимом бесплодии (длительностью более 3 лет у овулирующих женщин)^{3,4}. Известно, что этот препарат напрямую стимулирует секрецию гонадотропинов в гипофизе и выступает в роли агониста эстрогенов на уровне яичников, однако на матку, шейку матки и влагалище он влияет как **антиэстроген**. Поэтому при его назначении гинеколог

может столкнуться с проблемой «отстающего от растущего фолликула», «тонкого», по данным трансвагинального УЗИ, эндометрия. Нередко при этом отмечают также эффект чрезмерного сгущения цервикальной слизи — результат антиэстрогенного эффекта кломифена, значительно снижающий эффективность стимуляции овуляции¹.

Стимуляцию овуляции кломифеном проводят в течение не менее трёх циклов, и уже в первом из них могут реализоваться антиэстрогенные эффекты препарата.

* Препарат для трансдермального назначения «Дивигель» содержит эстрадиол в пропорции 1:10 — 1 мг активного вещества на 1 г геля.

Именно поэтому при выявлении «тонкого» эндометрия в цикле стимуляции кломифеном применяют эстрогены: если кломифен назначен по «классической» схеме, с 5-го по 9-й день менструального цикла, то с 10-го по 16-й день пациентке рекомендуют от 1 до 4 мг трансдермального эстрадиола в сутки и ультразвуковой контроль толщины эндометрия. Дозы эстрадиола от 1 до 4 мг/сут не подавляют овуляцию и не взаимодействуют с кломифеном¹. Доказано, что частота имплантации при стимуляции овуляции кломифеном, гонадотропинами так же, как и при проведении ЭКО, зависит от толщины эндометрия в день инъекции овуляторной дозы ХГЧ^{1,2}: шанс наступления беременности максимальный, если толщина эндометрия в этот день составляет 9–10 мм или больше³.

Целесообразно ли назначать трансдермальный эстрадиол совместно с циклическими эстроген-гестагенными препаратами у молодых женщин с маточным бесплодием?

Если есть необходимость усилить эстрогенное влияние на эндометрий, то безусловно. К уже принимаемому комбинированному препарату имеет смысл добавлять трансдермальный эстрадиол в дозе 0,5–2 мг/сут под контролем толщины эндометрия (трансвагинальное УЗИ)³.

Korga «выключены» яичники

Как назначать трансдермальный эстрадиол при преждевременной менопаузе (первичной недостаточности яичников)?

При прекращении функции яичников в возрасте до 40 лет ЗГТ показана и для купирования климактерических симптомов, и с целью профилактики метаболических нарушений, вызванных лишением организма эстрогенов (остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы). Именно в этой группе пациенток кардиопротективный эффект эстрогенов доказан, и им эстрогены действительно необходимы. Женщинам с первичной недостаточностью яичников назначают циклическую ЗГТ, в рамках которой эстроген пациентка получает непрерывно, а прогестаген добавляют ежемесячно в течение 14 дней. Циклический режим ЗГТ вызывает менструальноподобную реакцию, что для молодых женщин имеет важное психологическое значение.

Начальная доза «Дивигеля» при преждевременной менопаузе составляет 1 г в день, и в зависимости от результата (в течение 2 нед должны быть купированы ведущие проявления климактерического синдрома) её можно повысить до 2 г.

Первичная недостаточность яичников — всегда огромный стресс для молодой женщины, поскольку ей необходимо осознать: эта важная часть репродуктивной системы больше не

работает и самостоятельная беременность в будущем невозможна. Если пациентки к моменту диагностики своего состояния не имеют детей, врачу, помимо коррекции дефицита эстрогенов, необходимо обсудить, как женщине реализовать репродуктивную функцию — в данном случае это ЭКО с донорскими ооцитами. У пациенток с преждевременной менопаузой на фоне климактерического синдрома зачастую развивается выраженная депрессия, и качество жизни при этом очень низкое. Однако эстрогены известны своим позитивным влиянием на симптомы депрессии, и таким пациенткам следует назначать 17β-эстрадиол в начальной дозировке 1 мг в день с последующим повышением до 2 мг, если эффект не был достигнут в течение 2 нед⁶. Продолжительность циклической ЗГТ при первичной недостаточности яичников — период до возраста естественной менопаузы (т.е. до 51–52 лет). Если же пациентка планирует беременность с помощью ЭКО с донорской яйцеклеткой, то она может не менять свою основную циклическую ЗГТ — в данной ситуации такая терапия готовит эндометрий к имплантации. В цикле ЭКО дозы эстрадиола подбирают эмпирически под контролем УЗИ в лечебном цикле, синхронизированном с циклом стимуляции овуляции у женщины-донора ооцитов, здесь главное — добиться оптимальной толщины эндометрия в день переноса эмбриона.

Показана ли ЗГТ молодым женщинам, которым во время родов по тем или иным причинам была удалена матка?

Вообще гистерэктомию в родах не рассматривают как абсолютное показание для назначения эстрогенов, поскольку функция яичников в результате такой операции, как правило, не страдает. Такие пациентки и после операции продолжают ощущать циклические изменения в организме (нагрубание молочных желёз, изменение влагалищных выделений и пр.), а УЗИ визуализирует у них яичники полифолликулярного строения, доминантный фолликул или жёлтое тело. Симптомы дефицита эстрогенов при этом нет, уровни гонадотропинов и эстрадиола характерны для репродуктивного периода, а значит, дополнительных назначений не требуется. Однако у некоторых женщин после операции может развиваться синдром постгистерэктомии, когда функция яичников оказывается подавленной и возникают признаки дефицита эстрогенов (приливы жара, повышенная потливость, изменения настроения, урогенитальные расстройства). В таких случаях, конечно, пациентке показана ЗГТ эстрогенами.

Нужно ли назначать трансдермальный эстрадиол совместно с гестагенами или достаточно монотерапии?

В режиме монотерапии эстрогены назначают женщинам с симптомами дефицита эстрогенов, если у них в прошлом

[У пациенток с преждевременной менопаузой на фоне климактерического синдрома зачастую развивается выраженная депрессия. Однако эстрогены известны своим позитивным влиянием на её проявления, и таким пациенткам вплоть до купирования ведущих симптомов назначают большие дозы эстрадиола — 2 мг в день.]

планово или экстренно по тем или иным причинам была удалена матка. Пациенткам, у которых операция была проведена в репродуктивном возрасте, для купирования климактерических симптомов трансдермальный эстрадиол рекомендован в дозе 1–2 мг/сут⁷.

При наличии матки эстрогены **versga** назначают в сочетании с прогестагенами. Пациентке с дефицитом эстрогенов после надвлагалищной ампутации матки в репродуктивном возрасте также показана циклическая гормонотерапия, поскольку оставшийся у неё эндометрий необходимо **защищать** от длительного пролиферативного воздействия эстрогенсодержащих препаратов⁶. При потребности молодой женщины в циклической гормонотерапии и выборе препарата «Дивигель» в качестве эстрогенного компонента препарат следует непрерывно использовать по 1 г/сут с добавлением прогестагена каждый цикл по 14 дней. Непрерывный приём трансдермального геля создаёт постоянные концентрации эстрадиола в крови, что очень важно для полноценной защиты не только костной, но и сердечно-сосудистой системы^{6,7}.

Как перевести пациентку репродуктивного возраста с таблетированной формы ЗГТ (содержащей 2 мг 17β-эстрадиола) на трансдермальное введение эстрогенов?

Разные формы доставки эстрогенов — пероральная и парентеральная, — как мы помним ещё из вузовской программы, **отличаются по эффекту**, поскольку при первом пути введения препарат почти сразу проходит обработку в печени, и что касается экзогенных эстрогенов, то значительное их количество подвергается немедленной дезактивации. Соответственно, введение препаратов *per os* требует больших доз. В литературных источниках показана терапевтическая эквивалентность 1 мг трансдермального эстрадиола гемигидрата и 2 мг перорального эстрадиола валерата⁸. Хотя британское Агентство по регулированию здравоохранения и медицинской продукции (MHRA) предлагает рассматривать эти два варианта эстрадиола как один и тот же, тем не менее, как мы видим, разница дозировок двукратная! Если эффект тот же, то логично предпочесть меньшую дозу препарата.



© Sunny studio / Shutterstock.com

[При аменорее, возникающей у молодых спортсменок на фоне усиленных тренировок, риск переломов выше обычного. В первые годы дефицита эстрогенов потеря костной массы происходит особенно быстро.]

Всё, что касается введения прогестагенного компонента (доза, циклический режим) при переводе пациентки с пероральной формы эстрогенов на трансдермальную, не меняется.

Юность без эстрогенов?

С какого возраста возможно применение трансдермального эстрадиола?

Терапию эстрогенами можно начинать с возраста менархе у пациенток с нарушениями функции яичников и признаками гипогонадотропной или гипоталамической аменореей, дисгенезией гонад (синдром Шерешевского—Тёрнера)⁹.

Длительный дефицит эстрогенов у девушек-подростков опасен прежде всего нарушением формирования костной ткани. Доказано, что у них длительный дефицит эстрогенов и отсутствие лечения повышают в дальнейшем риск остеопороза и переломов, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркты, инсульты у молодых). Дело в том, что минерализация костей происходит в основном в подростковом возрасте и зависит от нормальной работы яичников. Например, в шейке бедренной кости и в телах позвонков костная масса накапливается к 18 годам². Очевидно, что позднее менархе, первичная и вторичная аменорея с дефицитом эстрогенов в этом периоде могут увеличить риск переломов вследствие остеопороза. Так, показано,

что при аменорее, возникающей у молодых спортсменок на фоне усиленных тренировок, риск переломов выше обычного^{2,3}. В первые годы дефицита эстрогенов потеря костной массы происходит особенно быстро, поэтому с профилактической позиции важно назначить лечение как можно раньше.

На фоне усиленных тренировок у девушек с вторичной аменореей (аменорея атлетов), а также у пациенток с синдромом Шерешевского—Тёрнера циклическая гормонотерапия значительно повышает костную плотность^{2,9}. Под-

росткам и молодым женщинам с аменореей трансдермальный эстрадиол можно назначать в дозах 0,5–2 мг/сут в зависимости от клинической ситуации в непрерывном режиме, всегда с ежемесячным добавлением прогестерона на 14 дней. Длительность лечения зависит от диагноза. При гипогонадотропной аменорее терапию начинают в подростковом возрасте и продолжают до стимуляции овуляции, а после родов и прекращения грудного вскармливания лечение возобновляют как минимум до возраста менопаузы (51–52 года)^{4,9}. Пациентки

с синдромом Шерешевского—Тёрнера также получают циклическую ЗГТ как минимум до возраста естественной менопаузы^{2,9}.



Хотя женщин со скомпрометированным эндометрием много, чёткие протоколы и схемы лечения подобных состояний пока отсутствуют. Тем не менее на практике часто применяют краткосрочную или долгосрочную терапию эстрогенами — теми же, которые используют в качестве МГТ (менопаузальной гормональной терапии) в климактерии. Такого рода назначения у женщин репродуктивного возраста не подкреплены обширной доказательной базой — исследований уровня А и В не было, однако при различных заболеваниях, сопровождающихся относительным или абсолютным дефицитом эстрогенов, экзогенный эстрадиол с успехом применяют. Так, гипогонадотропная аменорея, дисгенезия гонад, преждевременная менопауза — показания к его **продолжительному** приёму.

На **несколько месяцев** эстрадиол с циклическим добавлением прогестерона назначают молодым женщинам с целью реабилитации эндометрия после различных внутриматочных вмешательств, а также при хроническом эндометрите.

Короткие курсы используют при стимуляции овуляции кломифеном, а также для подготовки эндометрия в программах ЭКО с донорскими ооцитами. Фактически эстрадиол применим у женщин репродуктивного возраста **при любом дефиците эстрогенов**, относительном или абсолютном. Жаль, что до сих пор такая терапия основывается на сериях клинических наблюдений, отдельных клинических случаях и пилотных исследованиях с небольшим количеством участников, на главах в учебниках и мнениях экспертов (т.е. уровни доказательности С и D). Вероятно, в ближайшие годы мы станем свидетелями того, как научная база по применению эстрогенов для восстановления эндометрия пополнится новыми, масштабными научными работами. На самом-то деле действительно давно пора. **SP**

Подводный камень внутриматочной хирургии

Точная частота синдрома Ашермана — внутриматочных синехий, возникающих вследствие внутриматочных вмешательств, — не известна. Именно из-за его риска в последние годы при удалении любых внутриматочных образований (синехии, полипы) рекомендуют использовать ножницы или в случае крупных образований — наименее травматичный биполярный коагулятор³.

Синехии у женщин с бесплодием можно выявить с помощью гистеросальпингографии или гистеросонографии, однако «золотой стандарт» диагностики — **гистероскопия**, позволяющая не только увидеть синехии, но и тут же их разрушить³. У некоторых пациенток внутриматочные синехии вообще ничем себя не проявляют, кроме бесплодия или неудачных попыток ЭКО; их признаки не видны при стандартном трансвагинальном УЗИ, нужна гистероскопия^{4,5,10}.

Клинические проявления синдрома Ашермана зависят от степени облитерации полости матки: аменорея, дисменорея, скудные менструальные кровотечения, невынашивание беременности ранних сроков, бесплодие.

После операции для профилактики формирования новых синехий традиционно устанавливали внутриматочный контрацептив, однако в последние годы оказалось, что педиатрический катетер Фолея показывает даже лучшие результаты^{2–4}. Баллон катетера заполняют физиологическим раствором и устанавливают на срок до 7 сут после гистероскопии или гистерорезектоскопии. На 10–14 дней назначают антибиотики широкого спектра действия. При спазматических болях, которые возможны после введения катетера, используют нестероидные противовоспалительные средства².

После рассечения синехий с целью усиления репарации назначают стимулирующие дозы эстрогенов непрерывно на 2–3 мес с циклическим добавлением прогестерона. Цель такой терапии — в максимально короткие сроки восстановить менструальную функцию эндометрия. Трансдермальный эстрадиол используют со дня проведения операции в дозах 1–4 мг/сут (эквивалентно 1–4 г препарата). При этом обязательно динамическое трансвагинальное УЗИ для контроля за реакцией эндометрия на терапию. Если по данным УЗИ эндометрий на гормональное лечение реагирует адекватно — зафиксирован хороший его рост с формированием трёхслойной однородной структуры, — то можно эстрогены отменить и планировать беременность. Для послеоперационной реабилитации очень важно, что в отсутствие перерыва в лечении влияние эстрогенов сохраняется и в первые дни менструального цикла. После комбинированного хирургического и гормонального лечения синдрома Ашермана беременность наступает примерно у 70–80% пациенток¹.

Библиографию см. на с. 116–119.

Дивигель

Оригинальный
точно дозированный
эстрадиол в виде геля
с высоким профилем
безопасности

Выпускается
в однодозовых пакетах
по 0,5 мг и 1,0 мг



Дивигель – время новых возможностей

**Заместительная гормональная терапия
при симптомах дефицита эстрогенов:**

- ✓ Женщины репродуктивного возраста*
- ✓ Женщины с хирургической менопаузой

*Дивигель включен в клинические рекомендации «Акушерство
и гинекология» под редакцией В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, 2014 г.,
Глава «ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ», с. 818 - 840Я



**ORION
PHARMA**

ООО «Орион Фарма», 119034,
Москва, Сеченовский переулок, д. 6, стр. 3;
тел. +7 (495) 363 50 71, факс +7 (495) 363 50 74,
www.orionpharma.ru

РУ № 015526/01 от 25.02.2004

Н О В О С Т И

Менопаузальная гормонотерапия: новый термин — новый подход?

Сегодня всё чаще как в устных докладах, так и в публикациях можно встретить новый термин — «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ). Когда же заместительную терапию следует называть менопаузальной и какие были мотивы при смене терминологии? Дело в том, что это определение было введено Международным обществом по изучению менопаузы (International Menopause Society) на одной из встреч, прошедшей в ноябре 2012 года в Париже. Что любопытно, встреча была организована по поводу нежелания женщин использовать (или врачей — назначать?) гормонотерапию в течение перименопаузы из-за многочисленных предубеждений относительно небезопасности этих средств. По мнению представителей указанного общества, новый термин должен изменить отношение к заместительному гормональному лечению и стать основой нового, приемлемого для пациентки и специалиста подхода, предполагающего не просто восполнение дефицита эндогенных стероидов, синтез которых с возрастом угасает, но и улучшение здоровья и качества жизни женщины в сложный для неё период.

[Почему заместительную гормональную терапию стали называть менопаузальной и каковы были мотивы смены терминологии Международным обществом по изучению менопаузы?]

Что же касается основного вопроса относительно безопасности обсуждаемой терапии, президент общества Тоби де Виллерс (Tobie de Villiers) без колебаний заявил: «При корректной МГТ пользы от неё гораздо больше, чем вреда». Тогда же был сформулирован Глобальный консенсус¹, каждое из положений которого было одобрено рядом ведущих мировых организаций — Американским обще-

ством специалистов репродуктивной медицины (American Society of Reproductive Medicine), Азиатско-Тихоокеанской федерацией по изучению менопаузы (Asia Pacific Menopause Federation), Обществом эндокринологов (Endocrine Society), Европейским обществом по изучению менопаузы и андропавузы (European Menopause and Andropause Society), Международной ассоциацией специалистов по остеопорозу (International Osteoporosis Foundation) и Североамериканским обществом по изучению менопаузы (North American Menopause Society). Приводим ключевые идеи принятых постулатов.

- Преимущества МГТ при назначении до того, как женщине исполнится 60 лет (или в течение 10 лет после менопаузы), перевешивают возможные риски.
- Стратегии по купированию вазомоторных симптомов и профилактике остеопороза наиболее эффективны, если в них задействованы средства МГТ.
- Применение как чисто эстрогеновых, так и комбинированных средств МГТ снижает общую летальность женщин до 60 лет (или в течение 10 лет после менопаузы). Кроме того, изолированное использование эстрогенов существенно снижает риск ишемической болезни сердца.
- Женщинам, у которых симптомы менопаузы ограничены сухостью во влагалище и дискомфортом при половом акте, предпочтительно назначать эстрогены в низких дозах для местного использования.
- Изолированное использование эстрогенов системного действия оптимально для женщин после гистерэктомии. Если матка интактна, эстрогены желательны сочетать с прогестагенным компонентом.
- Принимая решение о назначении препарата для МГТ в каждом конкретном случае, клиницист должен учитывать индивидуальные факторы риска, как, например, возраст пациентки и длительность постменопаузы, вероятность венозной тромбоэмболии, инсульта, ишемической болезни сердца и рака молочной железы.
- При приёме препаратов МГТ *per os* риск венозной тромбоэмболии и инфаркта мозга выше, чем при чрескожном пути введения, однако в целом до 60 лет он сравнительно мал.
- Вероятность рака молочной железы у женщин старше 50 лет на фоне МГТ повышена при использовании комби-

нированных средств, ассоциирована с продолжительностью терапии, но в целом несущественна и снижается после прекращения лечения.

- Дозу препаратов и продолжительность МГТ определяют с учётом цели лечения и индивидуальных особенностей пациентки.
- Женщинам с преждевременной яичниковой недостаточностью МГТ рекомендована как минимум до достижения среднего возраста естественной менопаузы.
- Согласно имеющимся сегодня данным, не следует назначать МГТ при наличии в анамнезе рака молочной железы.

[Специалисты ведущих мировых медицинских организаций сходятся во мнении: применение чисто эстрогеновых или комбинированных средств МГТ снижает общую летальность женщин до 65 лет.]

Трансплантация без осложнений

Несколько лет назад был найден эффективный и весьма неожиданный способ борьбы с тяжёлой рецидивирующей диареей, вызванной самым «несговорчивым» инфекционным агентом — *Clostridium difficile*. Суть метода, получившего название кишечной или фекальной «трансплантации» (Intestinal/Fecal Microbiota Transplantation, IMT/FMT), заключается в «перезагрузке» кишечной микрофлоры путём пересадки фекалий от здорового донора больному пациенту.

Первое сообщение о применении IMT было сделано осенью 2012 года на конференции Американского общества по изучению инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America). В том же году в больнице Генри Форда (Henry Ford Hospital) в Детройте провели исследование с участием 49 человек, страдающих тяжёлыми формами клостридиальной кишечной инфекции. Пациентам с помощью назогастрального зонда в тонкую кишку вводили гомогенизированный раствор 30–50 г фекалий, предоставленных их здоровыми родственниками. Через 6 мес 43 пациента полностью излечились (улучшение наступало уже через сутки после процедуры), 4 человека умерли по причинам, не связанным с инфекцией, одному понадобилось оперативное лечение с иссечением поражённого участка кишки, ещё у одного не зарегистрировали изменений тяжести состояния².

Бактерии *C. difficile*, присутствующие в незначительных количествах в кишечнике, не представляют никакой угрозы до тех пор, пока для их выхода из «засады» не будут созданы оптимальные условия: снижение защитных сил организма, длительный приём антибиотиков и др. На фоне этих факторов микроорганизмы активно размножаются и вызывают рецидивирующую диарею, несколько реже — псевдомембранозный энтероколит. Ежегодно в мире из-за этих тяжёлых состояний умирает около 20 000 людей¹, и подавляющая их часть — жители США. В этой связи в Америке данный метод активно применяют начиная с 2013 года. На сегодня там уже действует фонд OpenBiome³ по сбору банка образцов фекалий.

IMT используют во многих странах Скандинавии, а также в России (этот способ лечения уже испытали в Центре новых медицинских технологий Новосибирского института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН). Подробнее с современными возможностями лечения хронических кишечных расстройств можно ознакомиться на портале PubMed, где накопилась весьма внушительная доказательная база, демонстрирующая высокую (более 90%) эффективность метода. **SP**



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Киселёв В.И. Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза и возможности его фармакологической коррекции // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 35—43.
- Семятов С.М., Ипастова И.Д., Руднева О.Д. О сочетанных с эндометриозом заболеваниях и о качестве женской жизни // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 44—51.



next
{ПРО}
свЕТ}

РМЖ: практический курс выключения генов

Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза
и возможности его фармакологической коррекции



Авторы: Всеволод Иванович Киселёв, докт. биол. наук, проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов Российского научного центра рентгенорадиологии; Владимир Алексеевич Солодкий, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор Российского научного центра рентгенорадиологии; Лев Андреевич Ашрафян, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, руководитель научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов Российского научного центра рентгенорадиологии (Москва)

Копирайтинг: Римма Аветисян, Татьяна Добрецова, канд. мед. наук Светлана Маклецова

В 1974 году первая леди США Бетти Форд, супруга президента Джеральда Форда, объявила миру, что в ходе ежегодного обследования у неё был диагностирован рак молочной железы (РМЖ), а для борьбы с недугом она намерена сделать операцию радикальной мастэктомии. Это смелое решение разрушило стену молчания вокруг болезни, о которой в то время не говорили вслух, и подтолкнуло миллионы американок пройти скрининг.

В результате этой беспрецедентной акции темпы обнаружения опухоли молочной железы в США резко возросли, а сам исторический факт назвали «эффектом Бетти Форд». Тем не менее рост заболеваемости раком, который отмечают как в Америке, так и в других благополучных странах, невозможно объяснить лишь большей информированностью и расширением масштабов диагностики. И хотя было доказано, что мутации генов BRCA1 и BRCA2 напрямую связаны с развитием онкологического процесса, по данным статистики, рак молочной железы чаще «покушается» на женщин, у которых нет унаследованных факторов риска. В чём же тогда причины? Может ли современная наука ответить на этот вопрос что-то новое и есть ли у неё уже какие-то практические решения?

Рак молочной железы — самое распространённое онкологическое заболевание в популяции женщин, однако, как оказалось, чаще оно поражает **урбанизированных** представительниц прекрасного пола.

■ Об этом говорит статистика: в 2012 году по всему миру было зарегистрировано примерно 1 670 000 новых

случаев рака; основной контингент заболевших — жительницы развитых стран, распространённость РМЖ у которых в 4 раза превосходит таковую в Юго-Восточной Азии и Африке¹.

■ Это подтверждают исследователи: по их наблюдениям, когда граждане из бедных регионов иммигрируют

[В 2012 году по всему миру было зарегистрировано примерно 1 670 000 новых случаев рака; основной контингент заболевших — жительницы развитых стран.]

в богатые, то через одно или два поколения частота онкологических поражений у этих групп людей достигает показателей западных стран².

На протяжении многих столетий в развитии онкологических процессов в молочной железе «обвиняли» генетическую предрасположенность, однако вышеприведённые факты поставили под сомнение справедливость и окончательность такого «приговора». Кроме того, он был «обжалован» даже самой статистикой: на долю наследственного рака приходится всего 3–5%.

[В одной клетке содержится ДНК протяжённостью около 2 м, а совокупная длина генома человека составляет примерно 10^{11} км, что почти в 700 раз превышает расстояние от Земли до Солнца.]

Продолжив поиски новых «подозреваемых», экспериментаторы обнаружили, что 30–40% заболевших имеют **спорадическую** форму рака. Эта разновидность онкологического процесса, традиционно не связанная с передачей «бракованного»

Из вузовского курса общей биологии

В крохотном ядре каждой клетки находится геном — совокупность наследственного материала. Основу генома представляет ДНК — полимерная молекула, состоящая из двух нитей, которые при помощи водородных связей объединяются во вторичную структуру — «двойную спираль». Цепи ДНК образованы повторяющимися блоками четырёх нуклеотидов, ориентированных друг к другу парно и связанных по принципу комплементарности: аденин (А) с тиминном (Т), гуанин (Г) с цитозином (С).

Таким образом, молекула ДНК представляет собой две копии одного и того же «текста» из четырёх «букв»; буквы в копиях не идентичны, но однозначно соответствуют друг другу.

Последовательностью нуклеотидов зашифрован генетический код белков, и участок ДНК, кодирующий **один конкретный белок**, обозначают термином «ген». Тем не менее «считать информацию» генетического кода совсем непросто: ДНК в ядре накручена, словно нитка на катушку, на особые белки — **гистоны**, что обеспечивает её **компактизацию** в клеточном ядре. Комплекс ДНК с гистонами называют нуклеосомой. Накрученные на гистоны гены нельзя «брать в работу» по вполне прозаичным причинам — они физически недоступны в пространстве. От густоты расположения гистонов в активно используемых участках генома зависит интенсивность экспрессии генов.

генетического материала по женской линии, характеризовалась одним и тем же — уменьшением экспрессии* нормального, немутированного гена *BRCA1*³. Соответственно, в опухолевой ткани сокращались синтез и количество кодируемого этим геном белка. Таким образом, даже в отсутствие мутаций гена *BRCA1* клетки вели себя таким образом, как будто эта мутация присутствует! Исследователи сделали вывод о том, что в подобной аномалии может быть «виновата» **эпигенетическая модификация** генома, обусловившая **функциональный блок** гена.

Что же это такое — эпигенетика? При всей кажущейся сложности на самом деле всё просто и даже увлекательно.

Выключатель генома

Одна из главнейших догм биологии гласит, что все клетки многоклеточного организма имеют одинаковый геном. Однако, если быть точными, это не совсем так — столь длинный наследственный код (в одной клетке содержится ДНК протяжённостью около 2 м, а совокупная длина генома человека составляет примерно 10^{11} км, что почти в 700 раз превышает расстояние от Земли до Солнца) не может копироваться неисчислимое количество раз, **чтобы при этом не было ошибок**. Они всё равно есть. Это сродни производственному процессу: конвейерная лента «выдаёт» на приёмный стол некий продукт, и каждый экземпляр чем-то незначительно и малозаметно отличается от другого. «Опечатки» в копиях генетического кода в большинстве случаев остаются незамеченными — ввиду его избыточности и взаимозаменяемости одной аминокислоты или триплета другими, синонимичными и не ведущими к смысловым изменениям генетического кода. Таким образом, следует принять постулат — ошибки в генетическом коде при его копировании неизбежны. Причём безобидны они далеко не всегда — и это составляет основу мутационной теории возникновения рака.

Одинаковость генома также не позволяет объяснить огромное количество клеточных разновидностей в организме. Каким образом один набор хромосом формирует сотни и тысячи клеток, отличающихся по расположению и функциям? Если геном одинаковый, а клетки — разные, значит, должны быть задействованы какие-то механизмы, не связанные с последовательностью нуклеотидов в цепочке ДНК. Именно эти изменения и называют эпигенетическими. Греческий префикс *epi-* в слове подразумевает факторы, которые влияют «поверх» или «в дополнение к» генетическим, — под их воздействием происходит **включение или выключение** определённых генов.

Большинство эпигенетических модификаций проявляются только в пределах жизни одного организма, хотя известно, что некоторые из них могут передаваться от одного поколения к другому: например, в случае если нарушение произошло на уровне сперматозоида или яйцеклетки. Кроме того, именно

* Экспрессия генов — процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. По сути, факт экспрессии гена означает, что генетический материал «идёт в работу» и на его основании синтезируются кодируемые им белки.

эпигенетические факторы могут, скорее всего, объяснять довольно быстрое выведение человеком новых сортов растений или пород домашних животных.

И точно такие же особенности эпигенетических влияний задействованы в онкогенных процессах.

Генетическая информатика

Существует три основных способа нongenомного регулирования. Это и есть главные эпигенетические механизмы (предварительно см. врез «Из вузовского курса общей биологии»).

Метилирование ДНК — присоединение метильной группы (CH_3) к цитозину, расположенному в цепочке ДНК перед гуанином. В результате на нити ДНК появляются метильные группы в виде «ёршиков-наростов». Они создают механические препятствия для продвижения по цепи ДНК фермента транскриптазы (синтезирует «слепок» с ДНК в виде РНК; последняя идёт в рибосомы, которые способны преобразовывать информацию непосредственно в белок). Посредством этого механизма происходит активация/инактивация гена. Запуск процесса обеспечивают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами. Чаще всего метилирование подавляет активность гена, а деметилирование — его экспрессирует, хотя возможны варианты, когда метилирование блокирует участок ДНК, предназначенный для торможения работы соседних генов. В последнем случае ген, наоборот, «запускается».

Модификация гистонов — ряд процессов, заставляющих «катушку раскручиваться» и освобождать накрученную на гистон ДНК. Наиболее изученный способ освободить ДНК от гистона (модифицировать его) — процесс ацетилирования/деацетилирования. Присоединение к «хвосту» гистона ацетильной группы (остатка уксусной кислоты, CH_3CO) меняет его положительный заряд на нейтральный. В результате распадается чёткая связь с отрицательно заряженными фосфатными группами в ДНК. Гистон отсоединяется от ДНК, а на его место «подсаживаются» факторы, запускающие транскрипцию.

[Большинство эпигенетических модификаций проявляются только в пределах жизни одного организма, хотя известно, что некоторые из них могут передаваться от одного поколения к другому.]

Синтез микроРНК. Это особый класс коротких (19–25 нуклеотидов) молекул РНК, не несущих какой-либо закодированной информации. Однако микроРНК могут связываться с частично комплементарными областями в молекуле целевой информационной РНК (иРНК). В результате этого процесс трансляции (собственно синтеза белка

в рибосомах) становится невозможным также по чисто механическим причинам. Дефектная иРНК поступает на деградацию — в таком виде клетке она без надобности.

Все эти механизмы без исключения задействованы в процессах онкогенеза, в том числе при раке молочной железы.



© ambaraden / iStock

Метастазирование с самого начала?

В 1993 году группой британских авторов было организовано чрезвычайно интересное исследование материалов аутопсии женщин 40—50 лет⁴. Все они погибли в результате причин, не связанных с новообразованиями, однако учёные предположили, что отсутствие поставленного при жизни диагноза не может служить достаточным основанием для полного исключения возмож-

тогенных метастазов. Кстати, их локализация никогда не бывает случайной, и при раке молочной железы «под прицел» в первую очередь попадают кости и лёгкие. Такую избирательность легко объясняют существованием метастатических «ниш» (областей клеточного микроокружения), в которые благополучно «приземляется» диссеминированная опухолевая клетка, после того как покинет первичный очаг⁵. Клетки, «приземлившиеся» неудачно, гибнут — это своего рода **аналог естественного отбора**.

[На ранних стадиях рака, характеризующихся довольно длительным и латентным течением, ни маммография, ни инструментальный анализ не позволяют обнаружить малигнизированного «врага».]

ности опухоли. Результаты испытания подтвердили выдвинутую гипотезу: у 39% умерших был выявлен рак молочной железы.

Колоссальный массив необнаруженного рака позволяет этому заболеванию и сегодня свободно и безнаказанно «гулять» в женской популяции, и это при современных возможностях диагностики, которые, казалось бы, и так лишили человечество всякой надежды считать себя здоровым. Безусловно, широкое внедрение маммологического скрининга повысило диагностируемость онкологических болезней молочных желёз, но, к сожалению, не настолько, чтобы значительно снизить смертность. Это связано с тем, что на ранних стадиях рака, характеризующихся довольно длительным и латентным течением, и маммография, и инструментальный анализ не всегда позволяют обнаружить «врага».

Дело в том, что размер первичной опухоли может составлять всего 10^3 — 10^4 клеток, и до момента контакта с сосудистым руслом она представляет собой довольно **безобидное** образование. Как только активируется «ангиогенный переключатель», канцерогенный очаг запускает синтез и секрецию факторов, стимулирующих образование и прорастание новых кровеносных сосудов. Это создаёт основу для **гема-**

Научно доказано, что любой рак, даже диагностированный на ранних стадиях, как минимум в 50% случаев — метастатический. Между тем, согласно клиническому стандарту, лечебные мероприятия направлены по большей части на первичный очаг — на удаление молочной железы либо её секторальную резекцию, а также на химиотерапию и/или лучевую терапию.

При этом стандарт не учитывает, что такая опухоль уже имеет метастатический потенциал из-за активно идущих в ней процессов неоангиогенеза. Часть метастазов гибнет, а те, что невозможно зарегистрировать на момент обследования, продолжают своё существование. В конечном итоге это приводит к рецидиву — он может наступить как **через 5–7 лет, так и по истечении 10–15 лет** от момента постановки первичного диагноза и успешно проведённого лечения⁶.

Исследуя это явление, учёные открыли два новых механизма канцерогенеза.

Грозное равновесие

Сегодня известно принципиально новое явление, которое почему-то почти не обсуждают в онкологическом сообществе. Оказалось, что у женщин с раком молочной железы (равно как и при опухолях другой локализации) в крови **цир-**

кулируют опухолевые клетки, которые в результате диссеминации попадают во вторичные очаги роста и дают начало новому злокачественному образованию. Однако далеко не все такие клетки выживают: основная их часть естественным образом гибнет, а другая формирует «популяции», которые находятся в состоянии «спячки», или **дормантности** (англ. dormant — находящийся в спячке), но при этом сохраняют канцерогенный потенциал.

Существует два вида дормантности. В первом варианте одиночная трансформированная клетка впадает в состояние «анабиоза» — остановки клеточного цикла, при котором она не погибает, но и не активируется. Второй тип дормантности — это «дремлющий» микрометастаз, содержащий около 50—100 клеток, которые примерно в одинаковых пропорциях либо делятся, либо гибнут вследствие апоптоза. Благодаря этому балансу микрометастатический очаг сохраняет исходные размеры и не растёт.

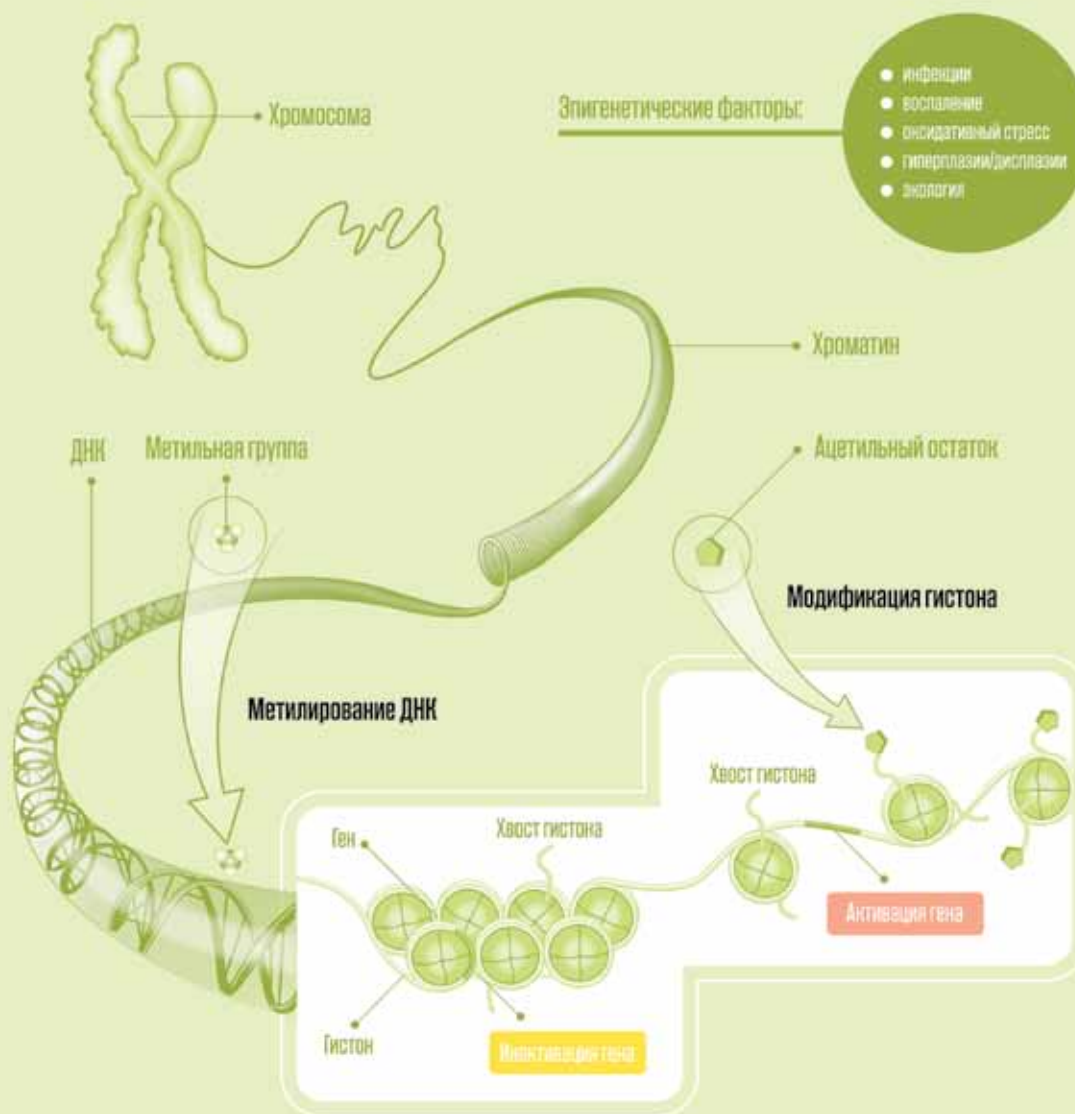
Стволовые клетки со знаком минус

Ещё одна новость канцерогенеза касается стволовых клеток. Согласно современным представлениям, источником злокачественных новообразований служат небольшие популяции недифференцированных туморогенных клеток, имеющих фенотип стволовых, — так называемых **опухолевых стволовых клеток**. Впервые их обнаружили при остром миелолейкозе в середине 1990-х годов⁷, а несколько позже было доказано, что эти клетки присутствуют во всех солидных опухолях⁸.

Рак возникает из туморогенных опухолевых клеток по типу стволовых — сегодня это подтверждают и многочисленные исследования^{9,10,11}. Дополнительным аргументом, подтверждающим роль опухолевых стволовых клеток в канцерогенезе, считают их способность индуцировать рост вторичных опухолей — копий первичных очагов — при трансплантации малого количества таких клеток (от 10 до 500) животным с иммунодефицитом.

Стволовые опухолевые клетки способны к самообновлению и дифферен-

ЭПИГЕНЕТИКА, «ЗАПУСКАЮЩАЯ» КАНЦЕРОГЕНЕЗ



ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ В РЕГУЛЯТОРНОЙ (ПРОМОТОРНОЙ) ОБЛАСТИ ОПУХОЛЬ-СУПРЕССОРНЫХ ГЕНОВ (МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК) В СОЧЕТАНИИ С ПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЦЕТИЛЬНОГО ОСТАТКА К ГИСТОНАМ ХРОМАТИНА (АЦЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНОВ) АКТИВИРУЕТ ГЕННУЮ ЭКСПРЕССИЮ. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ПРИ ЭТОМ РЕЗКО СНИЖАЕТСЯ.

цировке, для них характерны повышенная антиапоптотическая и теломеразная активность, **устойчивость к химио- и радиотерапии**, а также способность к **миграции и метастазированию**.

При наличии опухолевых стволовых клеток для последующего канцерогенеза чрезвычайно важно их **микроокружение**. Даже нормальные клетки организма могут существовать только в условиях их локального микроокружения («ниши»). Например, нейроны головного мозга нуждаются в присутствии рядом глиальных клеток, иммунцитов, а также относительно рыхлого каркаса, куда «проведено» хорошее кровоснабжение и налажен лимфоотток. Изолированный нейрон нефункционален и быстро подвергается апоптозу. Опухолевые стволовые клетки в такой же степени чувствительны к микроокружению. Более того, выяснилось, что «сбой» в микроокружении может служить тем самым **эпигенетическим фактором**, смещающим равновесие в сторону активации опухолевого роста.

Эпигенетика воспаления

Именно эпигенетической модификацией генома можно объяснить оба обсуждаемых сценария канцерогенеза — выход «спящих» клеток из состояния дормантности (1) и активацию опухолевых стволовых клеток (2). Было доказано, что именно эпигенетические факторы регулируют **«включение»** большинства функционально значимых **генов** у опухолевых стволовых клеток¹².

Была прослежена тесная взаимосвязь между опухолевым ростом и хроническим воспалением. Выход опухоли из дор-

мантного состояния и последующий её рост автоматически означает, что в микроокружении опухолевых клеток активируются процессы **пролиферации, ангиогенеза, иммуносупрессии**. Опухоль формирует и меняет своё микроокружение — это обязательное условие для её выживания. Точно такие же биологические «преобразования» (пролиферация, ангиогенез, иммуносупрессия) типичны для **хронического воспаления** и служат основой его доказанной связи с канцерогенезом^{13,14}. Иными словами, хроническое воспаление само по себе несёт канцерогенный потенциал — создавая характерную **провоспалительную** микросреду, необходимую для существования и возможной активации опухолевых стволовых клеток. Меняющееся микроокружение, т.е. «ниша», представляя собой совокупность клеток и генерируемых ими растворимых факторов, при определённом стечении обстоятельств может выступать в качестве эпигенетического фактора, который «разбудит» спящие клетки и запустит рост опухоли.

К настоящему моменту накоплен большой объём экспериментальных доказательств того, что во многих случаях рак можно рассматривать как **болезнь** опухолевых стволовых клеток, активируемых локальным **воспалительным** микроокружением^{15–19}. Причём такое взаимодействие имеет двусторонний характер. С одной стороны, окружающая стволовую клетку опухоли «провоспалительная ниша» регулирует её туморогенные свойства и «даёт им добро» на метастатическую активность. С другой — секретируемые стволовой клеткой аттрактанты и сигнальные молекулы формируют провоспалительное микроокружение, необходимое для дальнейшей опухолевой прогрессии в новых преметастатических нишах²⁰. Подобное



[Уже накоплен большой объём экспериментальных доказательств того, что во многих случаях рак можно рассматривать как болезнь опухолевых стволовых клеток, активируемых локальным воспалительным микроокружением.]

«общение» стволовых клеток опухоли с их провоспалительным микроокружением также реализуется на «языке» эпигенетики²¹.

Почему возникают рецидивы?

Рак молочной железы чаще всего диагностируют, когда первичная опухоль достигает размера 10^4 – 10^5 клеток. Женщине с диагностированным новообразованием назначают весь спектр стандартных лечебных процедур, в числе которых — оперативное вмешательство. Однако сегодня доказано, что радикальная мастэктомия имеет нежелательный эффект — **стимулирует процессы диссеминации** и способствует формированию синдрома дормантности. Это явление называют «минимальной остаточной болезнью», которая рано или поздно способна привести к рецидиву.

Традиционная терапия рака молочной железы направлена исключительно на часть опухоли, уже почти исчерпавшую свой канцерогенный потенциал, поскольку при больших размерах цепочка клеточных делений далеко «отошла» от стадии опухолевых стволовых клеток. Огромный массив клеток, невзирая на внушительные размеры, не представляет опасности, так как по природе своей почти не способен дать начало вторичным очагам и метастазам.

[Радикальная мастэктомия имеет нежелательный эффект — стимулирует процессы диссеминации и способствует формированию синдрома дормантности. Это явление называют «минимальной остаточной болезнью».]

Злокачественная часть опухоли, состоящая из опухолевых стволовых клеток, напротив, не «поддаётся» действию стандартных лечебных мероприятий (химио- и лучевой терапии). Указанные методы лечения не действуют ни на дормантные клетки, ни на дормантные метастазы, в основе формирования которых лежат опухолевые стволовые клетки, располагающие запасом химиорезистентности (гораздо резуль-

тативнее работают системы репарации ДНК, у которых больше возможностей подавлять апоптоз).

Таким образом, печальная малоуспешность традиционной противоопухолевой химиотерапии (равно как и рецидивы опухоли и метастазы на её фоне) имеет своё объяснение. Такое лечение уничтожает только развитые (дифференцированные) опухолевые клетки, не затрагивая нечувствительные опухолевые стволовые клетки, которые называют **туморогенными** совсем не зря.

Реальные возможности фармакологии

На основании всего вышесказанного можно сделать важный, **клинически значимый** вывод. Чтобы противорецидивные стратегии при лечении рака молочной железы увенчались успехом, нужны средства, способные:

1) подавить или уничтожить стволовые клетки опухоли (как активные, так и спящие);

2) прервать патогенетические цепочки эпигенетических модификаций генома опухолевых клеток.

Безусловно, средства с такими свойствами должны обладать и профилактическим воздействием в отношении рака. Несмотря на всю фантастичность подобного фармакологического вызова, выяснилось, что природа уже давно

изобрела всё сама. Как оказалось, перспективная для создания таких средств субстанция содержится в **брокколи и других овощах семейства крестоцветных**. Сам компонент, именуемый 3,3'-дииндолилметаном (DIM), представляет собой продукт физиологических превращений **индол-3-карбинола**^{*22}. Это вещество было выделено и синтезировано в России, причём на его основе создано уже несколько лекарственных средств.

Механизм действия препаратов индол-3-карбинола опосредован мягким антиэстрогенным эффектом. Как известно, в молочной железе, равно как и в других тканях организма, эстрогены соединяются со специфическими рецепторами в ядре клетки, образуя с ними устойчивый комплекс. Это комплексное образование «эстроген-эстрогеновый рецептор» напрямую взаимодействует с геномом и внутриклеточными белками, которые запускают синтез иРНК, цитокинов и факторов роста. Именно последние (в числе которых сосудистый эндотелиальный фактор роста [VEGF], инсулиноподобный фактор роста [IGF] и некоторые другие) стимулируют в конечном итоге пролиферацию клеток молочной железы.

Не менее важно, что в результате катаболизма эстрогена образуются два метаболита с противоположными свойствами: первый, 2-ОНЕ (2-гидроксиэстрон), — не влияет на пролиферацию клеток («хороший» эстроген), второй же, 16 α -ОНЕ (16 α -гидроксиэстрон), — служит агонистом эстрогена и стимулирует рост опухолевых клеток («плохой» эстроген). Содержание этих метаболитов в крови позволяет оценить риск канцерогенного процесса. Чем выше уровень 16 α -ОНЕ, тем, соответственно, больше вероятность рака в эстрогензависимых тканях, в частности в молочной железе. И, напротив, преобладание 2-ОНЕ обеспечивает гибель опухолевых клеток и устойчивость к их дальнейшему образованию.

Индол-3-карбинол блокирует ключевые рецепторы эстрогенчувствительных клеток к влияниям «плохих» метаболитов эстрогена и экзогенных канцерогенов, в результате чего избыточная пролиферация замедляется или прекращается вовсе^{23,24}. Дополнительно индол-3-карбинол обладает **высокой из-**

* Первым в мире лекарственным средством на основе субстанции индол-3-карбинола, предназначенным для профилактики рака молочной железы и подавления зарождающегося канцерогенеза, в том числе на фоне мастопатии, стал «Индинол Форто». Отличительной чертой данного препарата служит высокая воспроизводимость терапевтического эффекта за счёт стабилизации нестабильного индол-3-карбинола. Для достижения этой чрезвычайно важной цели фармацевтам потребовались десятилетия.

бирательностью в отношении опухолевых стволовых клеток. Эти клетки, достигая предела своей злокачественности, в условиях *in vitro* приобретают округлую форму и образуют объёмные клеточные конгломераты, называемые маммосферами. Учёные испытали эффективность индол-3-карбинола путём добавления его в среду культивирования маммосфер. Как оказалось, метаболит этого вещества (DIM) вызывает гибель опухолевых стволовых клеток²⁵.

Приём препаратов, содержащих индол-3-карбинол, на фоне стандартных схем лечения рака молочной железы позволяет избежать химио- и радиорезистентности — он усиливает чувствительность опухолевых стволовых клеток к химиотерапевтическим средствам и лучевым воздействиям. Индол-3-карбинол также ослабляет кардиотоксический эффект, характерный для химиотерапевтических противоопухолевых средств²².

Онкогенная мастопатия?

Ещё одна точка влияния индол-3-карбинола — **мастопатия**. Это самое распространённое доброкачественное заболевание молочных желёз во всём мире, опасность которого недооценивают как врачи, так и пациенты. Вместе с тем доступные сегодня знания позволяют говорить о мастопатии как

трансформации возрастает многократно: в 37 раз — при диффузной форме и в 30–40 раз — при узловой.

С учётом того, что между мастопатией и раком молочной железы существует тесная патогенетическая связь, возникает вполне закономерный вопрос: к чему ближе диффузная мастопатия — к здоровому состоянию или к опухолевому процессу? В поисках истины было проведено клиническое исследование, включившее три группы женщин: с низкой маммографической плотностью на снимках, с высокой маммографической плотностью на снимках (и тех, и других считают здоровыми с точки зрения онкологии) и с диагностированным раком. У всех испытуемых брали биопсию тканей с целью изучения активности (экспрессии) 1200 генов, находящихся в онкокласстере. Оказалось, что в группе с высокой маммографической плотностью на снимках и у женщин с опухолью молочной железы все гены, вовлечённые в канцерогенез, обладали заметно усиленной функциональной активностью. При этом были зарегистрированы такие аномальные процессы, как патологическая пролиферация, оксидативный стресс, формирование опухолевых стволовых клеток, интенсивный ангиогенез, воспаление и фиброз. Безусловно, при раке эти состояния носили более выраженный характер, но в любом случае с момента запуска биохимических процессов канцерогенеза женщину нельзя считать здоровой²⁶.

смагивать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, а также как фактор онкологической настороженности, что требует своевременных профилактических мер. И это как раз служит патогенетическим обоснованием для назначения индол-3-карбинола.



Факторы, выключающие и включающие гены (эпигенетические модификации), могут иметь различную природу: воспаление, стресс, неблагоприятная экологическая обстановка (в том числе воздействие некоторых канцерогенов), нарушения питания. Многие из этих «обстоятельств» стали неотъемлемой частью цивилизации, и, по всей видимости, именно поэтому женщины развитых стран особенно часто болеют раком молочной железы. Кроме того, сегодня женщины менее охотно реализуют свою репродуктивную миссию — роды и кормление грудью, а это также повышает онкологические риски. В целом влияние эпигенетических факторов на запуск канцерогенного процесса можно сравнить с «эффектом бабочки»*: мелкие изменения в первоначальном состоянии системы вызывают цепочку событий, ведущих к крупномасштабным нарушениям.

Сегодня, к сожалению, никто не может предугадать, что именно послужит отправной точкой в эволюции рака. Но, к счастью, эпигенетические модификации генов обратимы, и уже сегодня разработаны **лекарственные средства**, способные реактивировать генную экспрессию и восстановить противоопухолевую защиту на эпигенетическом уровне. Похоже, одной из фармакологических групп в ближайшем будущем вполне могут стать «регуляторы эпигенетической модификации». **SP**

[Мастопатию необходимо рассматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, а также как значимый фактор онкологической настороженности.]

о первом тревожном предвестнике значительно более грозных и опасных недугов, таких как рак молочной железы. Эту корреляцию подтверждают как данные статистики, так и идентичность факторов риска обоих состояний. Мастопатию выявляют примерно у 50–60% женщин старше 40 лет. При этом на фоне различных вариантов данного заболевания риск онкологической

Как правило, при изменениях структуры молочных желёз, сопровождающихся даже небольшими ощущениями дискомфорта, почти всегда выявляют множественные **эпигенетические модификации**, а также нарушения в сигнальных каскадах, которые стимулируют клеточную пролиферацию, спад апоптотической активности и воспалительный процесс. Мастопатию необходимо рас-

* Термин из знаменитой теории хаоса стал популярным в 1972 году благодаря статье Эдварда Лоренца «Предсказание: взмах крыльев бабочки в Бразилии вызовет торнадо в штате Техас». Однако сама идея, что бабочка может инициировать далеко идущий волновой эффект на последующих событиях, впервые появилась в рассказе Рэя Бредбери «И грянул гром» (1952 год).

Индинол® Форто

Лекарственный препарат класса селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, для терапии мастопатии и профилактики рака молочной железы

- Вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью
- Ингибирует активность опухолевых стволовых клеток
- Активирует гены-супрессоры опухолевого роста и тормозит процессы канцерогенеза
- Реактивирует генную экспрессию BRCA и восстанавливает противоопухолевую защиту
- Препятствует рецидивированию опухолевой патологии, способствует длительной ремиссии

Реклама

Регистрационное удостоверение
ЛП-002010 от 20.03.2013



www.indinol.ru
www.ilmixgroup.ru

ЗАО «ИльмиксГрупп»
121248, г. Москва, Кутузовский пр-т,
д. 12, стр. 2
Тел.: +7 495 721 20 58



ЭТОТ УТОМИТЕЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

О сочетанных с эндометриозом заболеваниях
и о качестве женской жизни



Авторы: Саид Мухамматович **Семятов**, докт. мед. наук, проф., зам. директора Медицинского университета РУДН по науке (Москва), Ирина Дмитриевна **Ипатова**, Ольга Дмитриевна **Пугнева**, StatusPraesens (Москва)

Если ориентироваться исключительно на российские научные публикации по проблеме эндометриоза, то может сложиться не вполне верное впечатление, что главная и почти единственная причина снижения качества жизни женщин с этим заболеванием — болевой синдром (если не считать бесплодия, затрагивающего далеко не всех пациенток).

Однако современная зарубежная научная литература приводит другие данные — сегодня она буквально «пестрит» сообщениями о риске десятков заболеваний при эндометриозе, определяющих физическое и психическое здоровье пациенток. Так, например, при эндометриозе женщины в 153 раза (!) чаще страдают чрезмерной патологической утомляемостью (в прежней терминологии «синдромом хронической усталости»), в 2ф раз чаще — системной красной волчанкой^{1,2}.

Почти 12 лет (а именно столько времени в среднем проходит от манифестации первых признаков эндометриоза до его обнаружения и старта терапии³) женщины вынужденно ограничивают свою физическую и социальную активность, страдая от изнуряющей симптоматики. Хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, меноррагии^{3,4} — **лишь верхушка айсберга** многочисленных проявлений заболевания, с которыми долгое время приходится «уживаться» больным до постановки диагноза. Со многими клиническими симптомами женщины настолько свыкаются, что не представляют себе иного положения вещей.

Оказывается, с эндометриозом ассоциированы гораздо более глубокие и серьёзные изменения, о которых думающему клиницисту нужно иметь вполне чёткое представление. И объединяющая черта многих из них — **системность поражения**.

Тяжёлая ноша
хрупких натур

В числе исследований, выявивших связь между эндометриозом и другими болезнями, отдельно нужно выделить два наиболее крупных.

Оба они проведены под эгидой Ассоциации больных эндометриозом (Endometriosis Association, США). Созданная в 1980 году в городе Милуоки (штат Висконсин, США) двумя женщинами с этим заболеванием Мери Лу Болвиг (Mary Lou Ballweg) и Каролиной Кейт (Carolyn Keith), сегодня она выросла до международной организации, представленной в 66 странах мира, в которой уже состоят сотни тысяч больных эндометриозом.

В первой из этих двух масштабных работ, выполненной в 2002 году и охватившей 3680 больных², было показано, что женщины с эндометриозом по сравнению с общей женской популяцией в целом гораздо в большей степени подвержены многим патологическим состояниям ($p<0,01$). В перечне коморбидных ему состояний безусловным «лидером» выступает **патологическая утомляемость**: при эндометриозе по сравнению с популя-

ционными показателями чрезмерную усталость находят **в 153 раза чаще**. Несколько «скромнее» ведут себя **аутоиммунные заболевания соединительной ткани** — системная красная волчанка и малоизвестный, но очень проблемный синдром Сьёгрена* (20-кратная

Во втором исследовании, 2010 года участвовала 4331 женщина, причём каждая состояла в Ассоциации больных эндометриозом, а соответствующий диагноз был подтверждён посредством лапароскопической визуализации эндометриоидных очагов¹¹. Список со-

[Хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, меноррагии — вершина айсберга проявлений эндометриоза, с которыми женщина вынуждена «уживаться» долгое время до постановки диагноза.]

разница по сравнению с популяцией по обоим нозологиям), фибромиалгия и ревматоидный артрит. В связи с эндометриозом также оказались «замечены» рассеянный склероз, аллергия и бронхиальная астма (см. таблицу).

четанных с эндометриозом заболеваний пополнился снова: было установлено, что у больных также повышена частота рецидивирующих **инфекций** (верхних дыхательных путей и вагинальных), **рака** яичников и кожи (меланомы),

* Синдром Сьёгрена — аутоиммунное системное поражение соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс желёз внешней секреции. Отличительный симптом заболевания — генерализованная сухость слизистых оболочек (например, глаз, полости рта, носоглотки, влагалища), выраженная сухость кожи. Более известное в России название — «синдром Шёгрена», хотя на родине фамилию шведского офтальмолога Sjögren (Henrik Samuel Conrad) всё же произносили как «Сьёгрэн».

Эндометриоз как спутник неблагополучия^{1,2}

Заболевание	Разница с общей популяцией, раз	Доля в группе пациенток с эндометриозом, %	Доля в общей популяции, %
Хроническая чрезмерная усталость	153	4,6	0,03
Системная красная волчанка	20	0,8	0,04
Синдром Сьёгрена	20	0,6	0,03
Рассеянный склероз	7	0,5	0,07
Гипотиреоз	6	9,6	1,5
Аллергия, бронхиальная астма	5	61	12
Фибромиалгия	1,7	5,9	3,4
Ревматоидный артрит	1,7	1,8	1,2
Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей	5	35,2	7
Рак яичников	3	0,2	0,07
Меланома	3	0,7	0,2
Рецидивирующие вагинальные инфекции	3	29	10
Пролапс митрального клапана	2	18	7,6

а также пролапса митрального клапана (см. таблицу).

По данным ещё одного зарубежного исследования, 2007 года ($n=275$), женщины с эндометриозом чаще остальных становятся целевой аудиторией интерстициального цистита, вульводинии и мигрени ($p<0,01$)⁵. А вот рак молочных желёз и мононуклеоз у них диагностируют достоверно реже, тогда как заболеваемость вульвовагинальным кандидозом не отличается от таковой в общей популяции.

Аутомина медленного действия

Весьма любопытно, что подавляющее большинство болезней, сочетанных с эндометриозом, имеют **аутоиммунную природу**. А разве может быть иначе при состоянии, которое затрагивает гормональную регуляцию (очаги, как известно, гормонально активны) и вынуждает при этом организм бороться против собственных тканей, пусть и «прижившихся» не

[Понять, насколько длинным окажется перечень коморбидных эндометриозу заболеваний, пока нельзя: исследования продолжаются, но уже доказано — он влияет не только на репродуктивную систему.]

Понять, насколько длинным окажется в итоге перечень коморбидных эндометриозу заболеваний, сегодня пока нельзя: исследования в этом направлении продолжаются, но уже сейчас можно считать твёрдо доказанным — эндометриоз влияет **не только** на репродуктивную систему. Под ударом оказывается весь организм. Что важно — на системном уровне.

на месте? Любой процесс с **аутоиммунным компонентом** вполне ожидаемо будет нарушать общее самочувствие и влиять на здоровье. Однако в случае с эндометриозом масштаб такого влияния до сих пор остаётся явно недооценённым врачебным сообществом.

Одно из ключевых звеньев патогенеза этого пролиферативного заболевания — «поломка» иммунной регуляции.

Правда, до сих пор не ясно, способствуют ли иммунные нарушения прогрессированию заболевания или же наоборот. Однако установлено, что НК-клетки и макрофаги при эндометриозе «выходят из строя» — цитотоксическая и фагоцитарная активность у них существенно ослабляется⁷, что может провоцировать развитие вышеперечисленных аутоиммунных расстройств.

Синдром «странной лени»

Чрезмерной утомляемостью страдают в среднем 2% мирового населения, причём в большинстве своём это именно женщины — в их числе «чрезмерно устающих» в 4 раза больше, чем среди мужчин. При этом распространённость патологической утомляемости в женской популяции неоднородна: женщин с эндометриозом «странная лень», как уже было сказано, «валит с ног» в 153 раза чаще².

Именно так, кстати, — странной ленью — в 1984 году практикующий врач Пол Чейни (штат Невада, США) называл изнуряющую и буквально инвалидизирующую усталость, сопровождающуюся многочисленными суставными, инфекционными и нейropsychическими симптомами, с жалобами на которую к нему обратились более 200 женщин. Именно с работ Пола Чейни началось изучение «синдрома хронической усталости».

В 1988 году «синдром хронической усталости» по решению CDC стал самостоятельной нозологической категорией, однако ставить такой диагноз сегодня правомерно только в том случае, если чрезмерная усталость не обусловлена соматическим или психическим заболеванием. Именно поэтому говорить о ней как о синдроме у женщин с эндометриозом несколько **неверно**. Хотя в остальном приводимые на полях критерии синдрома хронической усталости вполне применимы и к пациенткам с эндометриозом.

Невероятно, но и сегодня, спустя 30 лет, ясности в вопросе этиологии патологической усталости по-прежнему мало. В зависимости от своей специализации исследователи (психиатры,

В России тоже опыт есть

Из единичных российских исследований, также посвящённых связи эндометриоза с иными заболеваниями, любопытна работа, проведённая на базе областного Центра планирования семьи и репродукции в Томске ($n=70$)⁶. Практически у всех женщин с эндометриозом (94%) диагностировали синдром вегетативной дистонии с **ухудшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы**: частота сердечных сокращений у них оказалась меньше, чем в группе контроля ($p<0,05$). У больных были распространены и другие признаки нарушения психовегетативной адаптации, в том числе покраснение лица при волнении (54%), онемение или похолодание пальцев кистей и стоп (54%), гипергидроз (44%), приступообразные диффузные сжимающие или пульсирующие головные боли (70%), усиленное сердцебиение или чувство замирания и остановки сердца (48%), ощущение нехватки воздуха и учащённое дыхание в душном помещении/при волнении (50%), нарушения сна (52%). Кроме этого 96% больных имели тревожно-депрессивную симптоматику; при этом сами женщины отмечают, что плохое настроение усугублялось продолжительностью болевого синдрома. Как поясняют авторы этого исследования, дисрегуляторные вегетативные нарушения, которые появляются при истощении резервных возможностей организма, могут становиться **отправной точкой** для психических расстройств⁶.



© Voyageix / Shutterstock.com

[Чрезмерной утомляемостью страдают 2% мирового населения, причём в большинстве своём это женщины. Самое любопытное, что распространённость патологической утомляемости в женской популяции неоднородна: женщин с эндометриозом «странная лень валит с ног» в 153 раза чаще.]

диетологи, иммунологи, терапевты) стараются объяснить её возникновение инфекционными, эндокринными, неврологическими, психическими, иммунными факторами⁸. Например, доводом в пользу последнего служит то, что у страдающих патологической усталостью женщин в анамнезе часты различного рода аллергические реакции, а при иммунологическом исследовании крови у них выявляют снижение функциональной активности НК-клеток и сокращение популяции Т-клеток, присутствие антинуклеарных антител, повышение уровней иммунных комплексов⁸.

Как бы то ни было, больше не вызывает сомнений, что патологическая усталость — это не депрессия или ипохондрия, а настоящее соматическое заболевание, действительно приводящее к социальной, профессиональной и индивидуальной **дезадаптации** больных.

В целом при патологической усталости довольно часто назначают симптоматическое лечение, а именно: при болезненности и скованности мышц — нестероидные противовоспалительные средства, при нарушениях сна — снотворные; применяют также витамины в больших дозах, ноотропные препараты, фитотерапию. Любопытно, однако, что большинство медикаментозных назначений, направленных на устранение хронической усталости, малоэффективны^{8,9}. Фармако-

логические воздействия на иммунную систему оказываются тщетными — они не способны ослабить собственно чувство измождённости и устранить слабость, а также болезненность мышц, головную боль. Антидепрессанты действенны лишь в купировании некоторых симптомов: в частности, устраняют фибромиалгию, нормализуют сон; попытки воздействовать на вегетативную нервную систему также имеют неполный клинический эффект.

А вот в случае патологической утомляемости **на фоне эндометриоза**, похоже, современная фармакология может кое-что предложить. Эффективное лечение **причины** повышенной утомляемости — собственно эндометриоза. Без этого любая изолированная «терапия» синдрома усталости останется без существенных результатов^{8,9}.

В поисках лучшей доли

Таким образом, в свете новых знаний к целям лечения эндометриоза можно добавить ещё одну — улучшение качества жизни женщин за счёт системного устранения симптоматики, в том числе вписывающейся в клиническую картину патологической утомляемости. И лечение собственно эндометриоза,

Хроническая усталость — проверь себя!

Согласно рекомендациям CDC, постановка диагноза «синдром хронической усталости» требует соблюдения нескольких условий¹⁰.

Во-первых, необходимо исключить заболевания, проявлением которых может быть чрезмерная утомляемость, например эндометриоз, тяжёлую анемию, гипотиреоз, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, инфекционные, воспалительные болезни. Для этого изучают соматический и неврологический статусы пациента — проводят следующие виды обследований.

- Основное (общий, биохимический и на уровне гормонов щитовидной железы анализы крови, определение СОЭ).
- Дополнительное (количественная оценка в крови С-реактивного белка, ревматоидного фактора, креатинфосфокиназы, ферритина; подтверждающие инфекционные заболевания специфические тесты).
- Магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Во-вторых, исключают приём медикаментов, вызывающих хроническую усталость (миорелаксантов, анальгетиков, β -адреноблокаторов, бензодиазепинов, противовоспалительных и антигистаминных средств, препаратов интерферона).

И, наконец, в-третьих: диагноз считают достоверным при одном **основном** и по меньшей мере шести **дополнительных** диагностических критериях.

Основной диагностический критерий

Непроходящая усталость в течение 6 мес и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей.

Дополнительные диагностические критерии

1. Повышение температуры тела.
2. Боли в горле.
3. Увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов.
4. Необъяснимая мышечная слабость.
5. Болезненность отдельных групп мышц (миалгии).
6. Мигрирующая боль в суставах, преимущественно крупных (артралгии).
7. Головные боли.
8. Быстрая утомляемость при физических или умственных нагрузках, сопровождаемая усталостью более 24 ч.
9. Нарушение сна (поверхностный, не приносящий бодрости сон, повышенная сонливость, бессонница).
10. Психологические расстройства (ухудшение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, нарушение концентрации внимания, депрессия, боязнь света).

как оказывается, действительно способно изменить эмоциональную окраску жизни пациентки.

Основная суть ведения больных, согласно актуальному в наши дни Глобальному консенсусу по эндометриозу (Global consensus on the management of endometriosis) 2013 года, ярко отражена в одном из его положений: «...в рутинной практике, помимо хирургического лечения, надлежит использовать вспомогательную медикаментозную терапию, причём как до операции, так и после неё — для профилактики рецидивов заболевания...»^{11,12}.

Преимущества такого подхода продемонстрированы в одном из немногих российских исследований, посвящённых качеству жизни женщин до и во время комплексного лечения эндометриоза³. Всего в исследовании приняли участие 280 женщин с наружным генитальным эндометриозом. Их распределили в две группы: первую составили больные с болевым синдромом (54%), вторую — без него (46%). В зависимости от **послеоперационного** медикаментозного лечения женщин первой группы подразделили ещё на две подгруппы: получающие лейпрорелина ацетат либо диногест (2 мг/сут перорально в непрерывном режиме). Кстати, согласно уже упомянутому Глобальному консенсусу, диногест, как в составе комбинированных гормональных средств для перорального применения, так и в чистом виде, относят к средствам **первой линии** патогенетического лечения эндометриоза.

Качество жизни пациенток изучали до лечения и через 6 мес гормонотерапии; для определения интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу. Каждый показатель оценивали по 100-балльной шкале по принципу: 0 — наилучший результат, 100 — наихудший.

Результаты работы достаточно ожидаемо показали, что качество жизни больных, в особенности при болевом синдроме, достаточно низкое: эндометриоз негативно сказывается на жизненной активности, эмоциональном состоянии и половом поведении, ухудшает социальное функционирование, трудовую деятельность и отношения с детьми. К тому же именно болевой синдром определяет силу отрицательных влияний эндометриоза на качество жизни.

Медикаментозная терапия в течение 6 мес, при использовании как агониста ГнРГ (лейпрорелина ацетата), так и диногеста, в равной степени позволила уменьшить болезненность при половом акте практически в 2 раза, во время менструальных кровотечений — в 2,3 раза, выраженность хронической тазовой боли — в 1,4 раза. Вместе с тем любопытен установленный факт: улучшение качества жизни произошло **по всем** изучаемым параметрам ($p < 0,05$).

- Жизненная позиция стала более активной в 6,6 (!) раза.
- Общение с детьми — в 4,1 раза более частым.
- Настроение улучшилось в 2,3 раза.
- Сексуальные контакты и половое удовлетворение участились в 2,2 раза.
- Трудовая деятельность и социальное взаимодействие стали более активными в среднем в 1,5 раза.
- Немного повысилась самооценка.

Таким образом, медикаментозное лечение, назначенное сразу после операции, позволило пациенткам вернуться к абсолютно нормальной жизни — яркой, эмоционально окрашенной и более полноценной.



Плюсы и минусы

Несмотря на то что существенное улучшение качества жизни пациенток было достигнуто при использовании гормональных средств уже через 6 мес, клиницисту следует помнить, что при эндометриозе гормонотерапию **ограничивать этим сроком нежелательно**. Эндометриозная болезнь часто рецидивирует, именно поэтому гормональное лечение должно быть **продолжительным**, к примеру до тех пор, пока в репродуктивных планах пациентки не

характерными для менопаузы клиническими проявлениями: приливами жара до 20 раз в день — у 89% пациенток, снижением либидо — у 60%, сухостью слизистой оболочки влагалища — у 52%, повышенной раздражительностью — у 53%. Диеногест, в отличие от агнРГ, этих побочных эффектов лишён, хотя в целом для женщины всё равно не очень удобными остаются связанные с его приёмом в чистом виде метроррагии (преимущественно в первые месяцы приёма), возникающие у 32%. Кроме того, не следует

Диеногест (кстати, весьма неординарный в своих способностях воздействовать на основные патогенетические звенья эндометриоза, см. врез ниже) в комбинации с эстрогеновым компонентом, например с этинилэстрадиолом*, не вызывает прорывных маточных кровотечений¹⁷, а контрацептивная эффективность комбинированных средств (например, препарата «Силует») — одна из максимальных: индекс Перля составляет 0,489¹⁸. В связи с этим к комбинированным гормональным средствам пациентка, очевидно, будет проявлять несколько большую, чем, к примеру, к чистым прогестинам, **комплаентность**, что позволит клиницисту достигать сразу нескольких целей — предупреждать возможные рецидивы заболевания, профилактировать нежеланную беременность и в целом обеспечивать женщине достойное качество жизни.

[Поскольку эндометриоз часто рецидивирует, гормональное лечение должно быть продолжительным, к примеру до тех пор, пока в репродуктивных планах пациентки не появится беременность.]

появится беременность, или вплоть до менопаузы. Ввиду этого следует обратить внимание, что в настоящем исследовании применение лейпрорелина ацетата достаточно часто сопровождалось

забывать, что чистый диеногест не оказывает должного контрацептивного эффекта, в связи с чем его необходимо применять в сочетании с другими противозачаточными средствами.



Тема эндометриоза всегда была полна загадок и предположений. Не менее загадочной она остаётся и сейчас, в свете новых глобальных знаний о выходе сферы влияния патологического процесса далеко за пределы репродуктивной системы.

Похоже, в ближайшие годы в дефиниции эндометриоза может появиться новый для него эпитет — «системное заболевание». Системность — вот ещё один кирпичик в понимании патогенетических процессов этой чрезвычайно запутанной болезни, о чём свидетельствует наличие у женщин с эндометриозом ещё **как минимум одного** сочетанного с ним заболевания². И хотя неясного всё ещё очень много, один практический вывод уже вполне очевиден — неверно оставлять пациентку без системной, в данном случае гормональной, терапии, ограничившись лишь местным «хирургическим» лечением. Только системность лечения позволит в полной мере избавить женщину от системных же проявлений, в том числе — и от патологической утомляемости. **SP**

Монетка в копилку диеногеста

Под благотворным воздействием диеногеста эндометриозные очаги регрессируют, и в этом заслуга многих свойств этого прогестина: например, под его влиянием эктопические клетки эндометрия теряют способность «укрываться» от иммунокомпетентных клеток^{13,14}; в эндометриозном новообразовании нарушается неоангиогенез¹⁵. Известно также об антипролиферативной активности диеногеста¹⁶, механизм которой был раскрыт в уже упомянутом российском диссертационном исследовании 2013 года, проведённом под руководством докт. мед. наук И.Б. Манухина на базе кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова³.

Оказывается, при эндометриозе в эктопическом эндометрии уровень экспрессии главного маркера пролиферации клеток — антигена **Ki-67** — буквально в 2 раза выше, чем у здоровых женщин (0,61 vs 0,37 — в эпителии и 0,96 vs 0,7 — в строме, $p < 0,05$). Антген Ki-67 — это ядерный белок, необходимый для клеточной пролиферации; его используют в качестве маркера роста клеточной популяции. Как правило, в покоящихся клетках его нет, зато в ядрах делящихся клеток он присутствует в достаточно больших фракциях.

Самое любопытное, что уже через 6 мес гормонального лечения диеногестом уровень «вредоносного» антигена Ki-67 нормализовался и стал сопоставим с таковым у здоровых женщин. Как полагают авторы исследования, уменьшение концентрации этого белка оказывает прямой ингибирующий эффект на пролиферацию эндометрия, что препятствует выживанию его эктопических клеток, заброшенных в брюшную полость при менструальном рефлюксе.

* 2 мг диеногеста в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола представлены в составе комбинированного эстроген-гестагенного препарата «Силует».

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив
2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие: * • андрогенного,
• минералокортикоидного,
• глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама

Наш интернет-ледокол отправился в своё путешествие с новой востребованной целью — собрать и изучить последние научные данные о кандидозной инфекции.

Дело в том, что объём информации о причинах, следствиях дисбиотических процессов во влагалище и механизмах рецидивирования вульвовагинального кандидоза растёт как на дрожжах. И в результате — всегда новые и актуальные сведения о перспективных методах лечения грибкового поражения слизистой оболочки. Например, о лазеротерапии, как выяснилось...

internet Ледокол



© Иванов Виталий / ИТР-ТАС

Вульвовагинальный кандидоз по-прежнему «терроризирует» женскую часть человечества. Его частота остаётся стабильно высокой: 75% женщин столкнулись с «молочницей» хотя бы раз в своей жизни, а 50% имели рецидивы заболевания, причём около 8% — частые (Sobel J.D., 2007). Возбудителями большей части гинекологических инфекционно-воспалительных процессов служат представители рода *Candida*. Что неудивительно: грибок обитает в составе

нормальной микрофлоры полости рта, влагалища и толстой кишки большинства абсолютно здоровых людей.

Заболеваемость грибковыми инфекциями любой локализации увеличивается одновременно со снижением иммунной защиты организма, как и при любой **оппортунистической** инфекции. Однако немаловажно ещё и то, что кандида, по решению CDC, поставлена в один ряд с **супербактериями**, обладающими множественной лекарственной устойчивостью.

Опять наследственность?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910669/>

Существует мнение, что к грибам рода *Candida* люди имеют врождённый иммунитет. Эпителий влагалища за счёт экспрессии лектинов С-типа (CLR) и toll-подобных рецепторов (TLRs) обладает почти антимикотическими свойствами: в норме указанные иммунные медиаторы опознают грибок на клеточной стенке и «запускают» его фагоцитоз.

Тем не менее под влиянием генетических факторов естественные «защитники» могут видоизменяться, а восприимчивость к возбудителю вульвовагинальных кандидозов — увеличиваться. Из всех клеточных рецепторов ключевую роль играет маннозасвязывающий лектин (MBL). Именно **полиморфизм гена MBL2**, согласно результатам крупного метаанализа (n=704) Бояна Недовича (Bojan Nedovic) и соавт. (2014), предопределяет повышенную чувствительность к возбудителю, а следовательно, и склонность (62%) к рецидивированию заболевания.

Комментарий SP. Безусловно, рецидивирующий генитальный кандидоз — многофакторное заболевание и, как показывает практика, чрезвычайно трудно излечимое, если излечимое вообще. И вот выяснена одна из причин: оказывается, «виноваты» гены! Причём влияют они как раз на иммунную составляющую патогенеза.

Очевидно, в ситуации **часто рецидивирующего** вульвовагинального кандидоза стоит предположить существование дефектных генов и максимально «напрячь» весь терапевтический арсенал соответственно схемам лечения этого заболевания (максимальные дозы, сочетание местного и системного введения). И про микрофлору кишечника тоже не следует забывать.

Лазер с низким уровнем облучения должен помочь

Комментарий SP. Безусловно, лазерную терапию давно и успешно применяют в разных отраслях медицины. Как правило, лечебное воздействие лазера связывают с противовоспалительным и регенерирующим эффектами. Влияние на патогенные свойства возбудителя — неожиданная **инновация**, которая могла бы обосновать применение метода в акушерстве и гинекологии. Если бы не одно «но».

Как обеспечить облучение столь глубоко «закрытой» области, как слизистая оболочка влагалища? По меткому выражению проф. Л.И. Короленковой, по плотности «упаковки» её можно сравнить со шкурой шарпея. Так что если лазер — то, похоже, только для вульвы. Время покажет — перспективные темы всегда порождают буквально «волну публикаций».

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905928>

Нидерландские специалисты (2014) в поисках новых перспективных методов лечения кандидоза изучили влияние лазерного излучения на грибы рода *Candida in vitro* и на живых мышиных моделях. Результатом проведённого анализа стало несколько амбициозное, но многообещающее заключение: будущее в решении данной проблемы — за лазеротерапией. Учёные предполагают, что прямое облучение без использования фотосенсибилизаторов способно значительно снижать патогенность возбудителя, а лазерное излучение определённой длины волны (685 и 830 нм) может стать весьма перспективным методом лечения грибкового поражения слизистых оболочек и кожи.

Чеснок? Пока только от «нечистой силы»!

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308540>

Пам'ятаю о том, что в попытке противостоять рецидивам кандидоза женщины порой используют самые неожиданные методы, австралийские исследователи решили «пролить свет» на действие некоторых народных средств. Авторы работы (2014) обратили внимание на **чеснок**, поскольку до настоящего момента его эффективность против грибов рода *Candida* была оценена лишь *in vitro* (положительно!). Тем не менее пациентки смело используют этот продукт в пищу как дополнительное средство профилактики обострений микотической инфекции.

В эксперименте участвовали 63 женщины с кандидозом, составившие группы наблюдения и плацебо-контроля. Пациентки I группы принимали чесночные таблет-

Комментарий SP. По данным социологического онлайн-опроса (Online Market Intelligence), более 60% пациенток доверяют народным средствам растительного происхождения. Однако доверяя — проверяй! Напрасно потерянное время в попытке достичь эффекта **плацебо** может быть чревато дальнейшим прогрессированием инфекционно-воспалительного процесса.

А положительный эффект «живого» чеснока, если он и есть, вполне может быть объяснён сокращением частоты половых контактов — не каждый мужчина безразличен к запаху, исходящему от женщины.

ки в течение 2 нед во второй половине цикла. Результаты оценивали спустя 7 и 14 дней. Увы, эффекта по сравнению с приёмом плацебо не наблюдали. Исследователи предположили, что в дальнейшем целесообразно изучать местное действие экстракта чеснока. Но для этого необходимо подобрать адекватную основу для лекарственного средства, чтобы не повредить эпителий.

Разрушающий микробные города

Комментарий SP. Учитывая сложность и «интеллект» биоплёночных образований, на первый план выходят препараты, обладающие хорошими показателями **биодоступности**. Например, препарат «Гинофорт» в виде вагинального крема содержит 2%-й бутоконазол — эмульсию типа «вода в масле», обладающую свойством адгезии к биоплёнке. Поскольку биологические мембраны имеют схожее строение, препарат имеет высокую биодоступность, а действующее вещество беспрепятственно достигает конечной цели.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128356/>

Национальный центр биотехнологической информации (NCIB) в августе 2014 года представил публикацию, в которой впервые дана уникальная и сложная молекулярная расшифровка матрицы **биоплёнок**, образованных *Candida albicans*. Обнаруженные в составе биоплёнки ферменты позволили предположить, что матрица функционирует как единая пищеварительная система, разрушающая чужеродные организмы и полимеры, в том числе лекарственные препараты. Между биологическими компонентами существует тесная взаимосвязь. Сигнальная система — *quorum sensing* — позволяет микроорганизмам в плотных популяциях «общаться», координируя своё поведение для единой цели — сохранения «микробного города».

Эта работа представляет огромную ценность для клинициста, поскольку объясняет, почему многие суперинфекции, и в частности *C. albicans*, приобрели лекарственную устойчивость. По данным CDC, ежегодно в США грибы рода *Candida* инфицируют около 46 000 американцев, из которых от кандидемии погибают более 200 человек.

Рецидивам бой!

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268172>

Как пишут сингапурские учёные (2012), одна из причин рецидивирующего вульвовагинального кандидоза — резистентность *Candida non-albicans* к стандартным антимикотикам (в первую очередь к флуконазолу). Эту группу дрожжеподобных грибов составляют главным образом *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Именно в связи с этим, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Сингапура, при рецидивирующем кандидозе рекомендована длительная терапия: сочетание перорального флуконазола (150 мг) и местного применения клотримазола (500 мг в виде вагинальных свечей) — и всё это **раз в неделю на протяжении 6 мес!** Тем не менее у 30–40% женщин после окончания лечения всё-таки возникают рецидивы.

Авторы в качестве решения этой проблемы предлагают использовать бутоконазол — и сообщают о хороших

Комментарий SP. На самом деле выработка резистентности *C. albicans* к флуконазолу не имеет чётких доказательств. Более того, крупное межнациональное исследование ARTEMIS DISK подтвердило, что 96% штаммов *C. albicans* к флуконазолу по-прежнему чувствительны, в том числе и в России, — а это неплохой показатель для популяции. Другой вопрос, что 10% кандидозов вызваны *non-albicans*. А тут уже флуконазол не справится — у кандид *non-albicans* изначально была устойчивость к этому азолу.

Может быть, правы сингапурцы: зачем закладывать 10% ошибок в собственных назначениях? Лучше уж сразу назначить так назначить — чтобы ждать эффекта в 100%. И бутоконазол тут — хорошее, хотя и не единственное решение.

результатах терапии. Воздействуя на грибы группы *non-albicans*, бутоконазол в составе вагинального крема «Гинофорт» способен эффективно бороться со всеми потенциальными возбудителями кандидоза, в связи с чем отпадает необходимость в культуральном исследовании и в изучении чувствительности грибов к антимикотикам.

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Шестакова И.Г., Бриль Ю.А. Хлормадинона ацетат в составе КОК как средство комплексной коррекции гиперандрогенизма // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 55–61.

женские андрогены: ищем золотую середину

Хлормадинона ацетат в составе КОК как средство комплексной коррекции гиперандрогенизма



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова,
канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины
ФПК МР РУДН (зав. кафедрой — проф.
В.Е. Радзинский); Юлия Альбертовна Бриль,
StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Согласно итогам опроса Фонда общественного мнения¹, больше половины (56%) респондентов составляют первое суждение о человеке именно по его внешности. Женская аудитория придаёт этому фактору в личностных оценках ещё большее значение — 62% опрошенных россиянок считают, что женщине, чтобы нравиться окружающим (в первую очередь, конечно, мужчинам), важно быть красивой именно внешне. При этом «женщинам с привлекательной внешностью живётся легче» — так думают более 46% опрошенных.

Неудивительно, что недовольство своим внешним видом может становиться причиной депрессивных нарушений и даже суицидальных попыток². И если акне в силу их быстротечности женская психика может какое-то время «не принимать на свой счёт», то гирсутизм, алопеция (облысение!) и избыточная масса тела наносят самооценке и психическому равновесию ощутимый ущерб.

При гиперандрогенизме поводов для огорчений в самом деле более чем достаточно. В результате избытка андрогенных влияний (неважно — абсолютных или относительных) во внешности женщины происходят изменения разной степени выраженности. Самые частые и неприятные проявления — андрогенная дермопатия, затрагивающая не только кожу, но и её придатки. Компонентами этого симптомокомплекса выступают акне, жирная себорея, гирсутизм и алопеция^{3,4}. Кроме того, в результате возможны «дрейфы» со стороны вторичных половых призна-

ков: грубеет голос (изменения гортани), уменьшаются молочные железы. Не менее тревожны непропорциональное нарастание массы скелетных мышц (с акцентом на плечевой пояс) и абдоминальное ожирение. И хотя в целом андрогены действительно нужны женскому организму, всё хорошо в меру!

Несомненно, перечисленные проявления способны повлечь за собой следующий симптом — **склонность к депрессиям**. Комплексность и взаимосвязанность возникающих проблем диктуют необходимость столь же **комплексного** решения. Но обо всём по порядку.

[В результате избытка андрогенных влияний (неважно — абсолютных или относительных) во внешности женщины происходят изменения разной степени выраженности, имеющие целый спектр последствий.]

Трудные пути андрогенов

В женском организме за синтез андрогенов отвечают **яичники и кора надпочечников**. Синтезируют они тот же тестостерон, причём его физиологический уровень в крови в абсолютных значениях в 10 раз превышает содержание женских половых гормонов — эстрогенов.

В норме бо́льшая часть тестостерона в крови связана с транспортным белком. Соединённый с этим протеином тестостерон неактивен и не оказывает какого-либо влияния на органы-мишени. Ведущая роль в «инактивации» андрогенов принадлежит **глобулину, связывающему половые стероиды**, — в комплексе с ним «молчащими» оказываются около 78–80% андрогенов. Альбумины крови «берут на себя» ещё 19–20% циркулирующих мужских половых стероидов. Соответственно, лишь 1–3% гормонов свободно «растворены» в крови и проявляют биологическую активность⁵.

В основе гиперандрогенизма как **симптомокомплекса** лежит даже не столько истинное повышение выработки андрогенов, сколько усиление их влияния на органы и ткани женщин по разным причинам. И хотя абсолютный гиперандрогенизм, конечно, возможен (за счёт усиленного синтеза андрогенов при патологических состояниях опухолевого и функционального генеза), всё же гораздо чаще он **относительный**, обусловленный извращённой рецептивностью или нарушенным связыванием этих стероидов с транспортными белками.

В случае снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды, фракция **свободного** тестостерона в крови увеличивается и оказывает избыточное андрогенное влияние на гормонзависимые органы и ткани. Причин для падения содержания этого глобулина, важного для баланса стероидов, множество, причём «причастными» могут оказаться как патологические состояния, так и врачебные воздействия. Наиболее распространённые причины: синдром поликистозных

[На первый взгляд банальные угри, особенно в юном возрасте, не требуют врачебного внимания. Обычно полагают, что эта проблема пубертата «...у всех бывает, у всех проходит».]

яичников, андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников (синдром Кушинга), а также ожирение и гормональный дисбаланс в виде гиперинсулин- и гиперпролактинемии, гипотиреоза, гипостерогенизма.

Не менее важный механизм гиперандрогенизма связан с активностью особого фермента — **тканевой 5α-редуктазы**. Дело в том, что сам по себе тестостерон представляет собой прогормон, и для воздействия на рецепторный аппарат он должен преобразоваться в свою активную форму — 5α-дигидротестостерон. Если активность 5α-редуктазы повышена, то даже при нормальном уровне тестостерона будет отмечена симптоматика его избыточного влияния.

В целом если говорить о функциях тестостерона в организме женщины, то они столь же многообразны (и малоизучены), как и в мужском: от обеспечения лидерских качеств личности, регуляции настроения и работоспособности до управления либидо и физиологией полового возбуждения. В головном мозге ароматизация тестостерона в эстрадиол обуславливает нейропротективный эффект последнего: благодаря ей у мужчин старше 60 лет концентрация циркулирующего эстрадиола в 3 раза превышает таковую у женщин того же возраста — именно поэтому когнитивные функции представителей сильного пола начинают страдать гораздо позже⁶. Таким образом, для женщин не только избыток, но и недостаток андрогенов несомненно вреден.

Акне: проблема не только на лице

На первый взгляд банальные угри, особенно в юном возрасте, не требуют какого-либо врачебного внимания. Обычно полагают, что эта проблема пубертата «...у всех бывает, у всех проходит». По данным хорватских специалистов, 44% семейных врачей считают акне вполне заурядным явлением для молодого возраста и не склонны выяснять причины их возникновения. При этом половину дерматологических пациенток с акне составляют женщины старше 25 лет (40–54%)⁷.

Именно поэтому взгляд клинициста на проблему угревой болезни «свысока» не вполне оправдан по двум причинам. Во-первых, она может быть первым признаком серьёзного заболевания (например, той же андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников). Во-вторых, даже в качестве изолированного проявления функциональных гормональных сдвигов акне очень глубоко вмешиваются в психоэмоциональные аспекты жизни молодой женщины, чья неустоявшаяся психика склонна к острым реакциям даже на гораздо менее реальные поводы, чем угри на лице. В результате половина пациентов с выраженными угревыми высыпаниями страдают различными психоэмоциональными расстройствами — у 38% таких женщин можно обнаружить признаки **клинически выраженной депрессии**, а каждая пятая высказывает **суицидальные мысли**⁸.

Несмотря на многофакторность этого распространённого дерматоза, наиболее типична ситуация, когда триггером для него служит всё та же **повышенная чувствительность** андрогензависимых рецепторов дермы и сальных желёз к тестостерону (вне зависимости от концентрации гормона в крови), и в первую очередь за счёт нелегитимно высокой активности 5α-редуктазы. Активный метаболит тестостерона усиливает секрецию сальных желёз (обычно они расположены в устье волосяного фолликула) и вызывает кератинизацию их выводных протоков. Так возникают условия для образования сначала комедонов, а затем, после активации микрофлоры (*Propionibacterium acnes*, *Pityrosporum ovale* и *Malassezia furfur*), — для развития воспаления, то есть **акне**⁹.

Таким образом, у 80% подростков акне с минимальными проявлениями бывают вызваны вполне **функциональными** причинами и не требуют специального лечения. Однако каждый пятый пациент имеет выраженную форму этого



процесса, что, особенно при склонности к депрессии, можно и нужно расценивать как заболевание и принимать соответствующие меры, тем более что лечебные мероприятия не сложны и патогенетически обоснованы. Речь идёт об использовании средств с **антиандрогенными** эффектами, однако об этом — позже.

Где пусто, где густо

Активность андрогеновых влияний напрямую затрагивает и такой важнейший для женщины «атрибут красоты», как состояние волос и отсутствие избыточного оволосения в непривычных местах. Дело в том, что свободно циркулирующие андрогены напрямую влияют на состояние волосяных фолликулов, однако действие это двоякое. В коже волосистой части головы под ударом избытка андрогенных стероидов волосы теряют силу, истончаются и выпадают. На теле же, в типично «мужских» (андрогензависимых) областях, наоборот, появляется избыточное оволосение (гирсутизм) с ростом жёстких

пигментированных волос. Соответственно, довольно частые варианты внешней манифестации гиперандрогенизма — гирсутизм или, наоборот, андрогенная алопеция.

Андрогенная алопеция — самый частый тип облысения и у мужчин, и у женщин. Страдают им в течение жизни почти половина представительниц женского пола. Потеря волос у женщин по этому типу, как правило, обусловлена относительным гиперандрогенизмом — повышенной чувствительностью клеток волосяных фолликулов к андрогенам, тогда как уровень стероидов в крови обычно находится в пределах нормальных значений: активность изофермента 5 α -редуктазы I типа возрастает, и тестостерон превращается в 5 α -дигидротестостерон — более активный метаболит, который проникает в клетки волосяных луковиц и нарушает в них синтез белков. В итоге фолликулы уменьшаются, и жёсткие волосы постепенно становятся более тонкими, утрачивают пигмент, сокращается их длина — они становятся пушковыми. У мужчин и женщин этот механизм одинаков¹⁰.

Что касается **гирсутизма**, то та же андрогенизация играет роль триггера для обратного процесса — трансформации

[Неудовлетворённость своим внешним видом у каждой третьей пациентки с гирсутизмом вызывает расстройства пищевого поведения, более чем у 12% — булимию, а у 1,2% — нервную анорексию. Большинство этих женщин избегают социальных контактов, а треть исключают себя из трудовой деятельности.]



пушковых волос в жёсткие в типично «мужских» зонах тела, в первую очередь на лице (область усов и бороды). Повышенное оволосение у женщин в нелегитимных местах — достаточно яркий и зачастую единственный симптом гиперандрогенизма. Именно он оказывает столь выраженное влияние на психоэмоциональную сферу.

Доказано, что неудовлетворённость своим внешним видом у каждой третьей пациентки с гирсутизмом вызывает расстройства пищевого поведения, более 12% страдают булимией, а 1,2%, наоборот, нервной анорексией. В исследовании, проведённом в США, было показано, что большинство женщин с повышенным оволосением избегают социальных контактов, а треть исключают себя из трудовой деятельности¹¹.

Тяжесть гирсутизма не зависит напрямую от уровня циркулирующих андрогенов — значение имеют активность 5 α -редуктазы и чувствительность рецепторов дермы и волосных фолликулов к андрогенам. Гирсутизм бывает также следствием истинного гиперандрогенизма — повышенного образования в яичниках и надпочечниках «мужских» стероидов или приёма андрогенсодержащих препаратов.

Как и в случае с акне, одно из самых удачных решений при гирсутизме и андрогенной алопеции (после исключения органической причины гиперандрогенизма) — применение средств с антиандрогенной активностью.

Точное попадание

В 2001 году в Принстоне (США) была созвана I Международная конференция по андрогенному дефициту у женщин. Результатом работы этой конференции стал Консенсус по влиянию андрогенов на женское здоровье¹². Согласно документу, клиническая картина женского андрогенного дефицита укладывается в три группы признаков:

1) ухудшение общего самочувствия или дисфорическое настроение (вплоть до депрессии);

2) идиопатическое чувство усталости;

3) снижение либидо.

В качестве эффективной лечебной стратегии после устранения всех причин гипоандрогенизма специалисты рекомен-

дуют выбирать средства, результативно восполняющие недостаток андрогенов в крови. И хотя само по себе предложение назначать женщинам мужские половые гормоны представляется несколько контраверсионным, факт существования синдрома андрогенного дефицита у женщин накладывает свой отпечаток на лечебные стратегии в том числе и при гиперандрогенизме — следует избегать превращения этого синдрома в его же антипод.

Снижая содержание андрогенов в крови, врач должен быть уверен в умеренности подобного эффекта. И единственным критерием «необходимого, но достаточного» антиандрогенного воздействия в условиях индивидуальной у каждой женщины чувствительности к андрогенам сегодня может быть толь-

ко оценка клинических эффектов. Лабораторных признаков достаточности антиандрогенных влияний в настоящее время нет, и вряд ли они будут разработаны в ближайшем будущем.

Одно из удачных решений при гиперандрогенизме функционального генеза — использование эстроген-гестагенных средств, в частности гормональных контрацептивов. Механизм их действия двояк. Этинилэстрадиол повышает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, в результате чего падает концентрация свободного тестостерона, что, соответственно, устраняет симптоматику¹³. Прогестагенный компонент, в свою очередь, подавляет синтез лютеинизирующего гормона в гипофизе и андрогенов в яичниках, а также может связывать 5 α -редуктазу, превращаю-

[Единственным критерием «необходимого, но достаточного» антиандрогенного воздействия в условиях индивидуальной у каждой женщины чувствительности к андрогенам сегодня может быть только оценка клинических эффектов.]

Бородатые женщины в истории

Известно, что со времён раннего Средневековья любой уважающий себя уличный цирк был просто обязан иметь в числе своих артистов бородатую женщину. Конечно, чаще всего бакенбарды и бороду просто приклеивали. По отзывам XIX века, в конце концов этот элемент представления наскучил публике, и вниманием стали пользоваться только бородатые артистки, имеющие какую-либо дополнительную аномалию.

Исторические хроники сохранили несколько имён обладательниц особенно густых и красивых бород. Среди них Грейс Джилберт, София Шульц, Делина Росса, Анни Джонс, Клементина Делейт, Сидония де Барчи, Бригида Дель Рио, Джулия Пастрана и многие другие. Если читать их биографии, бросается в глаза, что почти все они выступали в шоу, вели активную социальную жизнь, пользовались вниманием многочисленных поклонников и были замужем. С изображением некоторых из них в XIX и XX веках даже выпускали почтовые открытки.

Самой первой из известных бородачек была Магдалена Вентура, домохозяйка из Италии, прославившаяся благодаря герцогу Фернандо II, неаполитанскому вице-королю. Он был страстным собирателем феноменов природы, и в 1631 году, встретив на улице Магдалену с густой чёрной бородой, приказал тут же нарисовать её портрет. Синьора Вентура изображена на нём с грудным младенцем на руках, хотя на самом деле у неё к тому времени было трое взрослых сыновей; позади неё стоит её супруг. Историкам удалось установить, что до 37 лет Магдалена ничем не отличалась от обычных женщин; аномалия проявила себя позже.

щую тестостерон в активный 5α -дигидротестостерон. Кроме того, гормональные контрацептивные препараты способны, хотя и незначительно, напрямую подавлять секрецию андрогенов в надпочечниках¹⁴.

Однако комбинированные контрацептивы в классическом варианте способны вызвать **чрезмерное** угнетение «мужских» эффектов, что не создаёт условий для повышения качества жизни, так как влечёт за собой не только сексуальные расстройства в виде угасания либидо, но и быструю утомляемость, снижение общего тонуса и настроения (иными словами — синдром андрогенного дефицита!). При этом нужно помнить и об «оборотной стороне» основных проявлений гиперандрогенизма — снижении настроения и депрессии из-за крайне негативного влияния на внешность. Таким образом, у женщин с гиперандрогенизмом, склонных к депрессии, назначение пероральной контрацепции может усугубить расстройства настроения, а при «перехлёсте» силы антиандрогенного воздействия возможны дальнейшее угнетение психоэмоционального фона и либидо. Принцип «золотой середины» в клинической практике — ключевой, и терапии препаратами половых гормонов он касается в полной мере¹⁵. Очевидно, что предпочтение нужно отдавать средствам с выраженным антиандрогенным действием, не влияющим на настроение и либидо.

Хорошим примером препарата, отвечающего указанным требованиям, выступает **хлормадинона ацетат**. Его селектив-

ный антиандрогенный эффект давно и хорошо известен врачам, — действуя избирательно, это производное **прогестерона** блокирует 5α -редуктазу I типа в коже, а значит, тестостерон не преобразуется в свой активный метаболит, результатом чего становится хороший косметический эффект. Однако при этом пациентке не грозят гипоандрогенные состояния¹⁴, тем более что хлормадинона ацетат доказанно не подавляет либидо и не только не ухудшает психоэмоциональный фон, но и сам «работает» как антидепрессант¹⁶.

В 2008 году венские учёные Й. Хубер и соавт. (J. Huber et al.) провели анализ результатов обследований 50 000 участниц в рамках четырёх исследований и обнаружили, что лекарственное средство, содержащее 2 мг хлормадинона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола (в России представлен препарат «Белара»), улучшает настроение за счёт активации рецепторов ГАМК-А¹⁷. Положительный психотропный эффект был достоверным — через четыре, шесть и двенадцать менструальных циклов лечения комбинированным препаратом с хлормадинона ацетатом пациентки отмечали выраженный антидепрессивный эффект. Исследователи из Италии в экспериментальных условиях доказали, что действующее вещество эффективно повышает уровень аллопрегнанолаона и β -эндорфина в определённых зонах мозга — в лимбической системе (гиппокамп и гипоталамус) и передней доле гипофиза, положительно влияя на когнитивные функции, эмоциональный фон и состояние вегетативной нервной системы¹⁸.

В других научных работах также было подтверждено позитивное влияние препарата «Белара» на настроение женщин, страдающих гиперандрогенизмом: 67% женщин после курса лечения отметили у себя повышение самооценки^{19,20}. Учитывая всю глубину проблем, стоящих перед врачом при лечении женщин с гиперандрогенизмом, способность гестагена в составе комбинированного препарата улучшать общее самочувствие и настроение ничуть не менее важна, чем «соматические» результаты его действия.



Согласно определению понятия «качества жизни», это совокупная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, **пропущенная через призму его собственного восприятия**²¹. Именно этому — восприятию пациентом его состояния и оценке самого себя внутри этого состояния — российская медицина традиционно уделяет немного внимания, унаследовав советскую идеологию «подчинения личных интересов общественным».

Да, общественные интересы в виде снижения заболеваемости и смертности, улучшения показателей качества медицинской помощи по-прежнему приоритетны: главное — спасти жизнь и вылечить женщину. Однако сегодня у нас есть все возможности уделять больше внимания личным, сугубо индивидуальным переживаниям наших пациенток. Тем более что теперь для этой филигранной работы стали появляться хорошие инструменты. **SP**

[Принцип «золотой середины»
в клинической практике — ключевой,
и терапии препаратами половых
гормонов он касается в полной мере.]



Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!



- красивая кожа,
хорошее настроение!

Фелара®
30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом —
производным прогестерона с антиандрогенной активностью



ПН 014429/01


ГЕДЕОН РИХТЕР

- Красивые кожа и волосы¹
- Отсутствие влияния на либидо²
- Безопасность длительного приема³

1. H.P.Zahradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. // 2. G. Schramm, D. Steffens, A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312. // 3. G.Schramm, B.Heskes, Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007,76: 84-90



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Кузнецова И.В., Диль В.В.
Предменструальный синдром
и нарушения пищевого поведения//
StatusPraesens. — М.:
Изг-во журнала StatusPraesens,
2014. — №4 (21). — С. 63–73.



**via
scien
tia
rum**

физиология запасливости

Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения



Авторы: Ирина Всеволодовна Кузнецова, проф., докт. мед. наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Виктория Валерьевна Диль, аспирант того же отдела (Москва)

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Различные формы аномалий пищевого поведения весьма характерны для нашего времени и прекрасно изучены — в основном, правда, психологами и неврологами. Для множества ситуаций и привычек у них есть «ярлычки»: озабоченность снижением массы тела называют «психогенной утратой аппетита», стремление принимать только «здоровую», сбалансированную пищу — склонностью к «нервной орторексии»*, а категорический отказ от нелюбимых продуктов в сочетании с консерватизмом в еде считают первым этапом формирования психического расстройства под названием «избирательность питания».

Неудивительно, что исследователи человеческой психики и нервной системы так много внимания уделяют обстоятельствам, сопутствующим приёму пищи, ведь это поведение направлено на удовлетворение одной из витальных потребностей. (Странно другое: свежих научных работ по этой теме в области других врачебных специальностей (терапия, диетология, эндокринология и т.д.) мировые базы научных данных содержат совсем немного, хотя девиации пищевого поведения приводят к широкому спектру конституциональных отклонений — от ожирения до различных форм кахексии. Более того, нормализация массы тела признана важнейшей задачей в лечении многих заболеваний, включая, конечно, и гинекологические. При этом понятно, что если у человека нарушено пищевое поведение, то эффективно скорректировать его массу тела вряд ли получится¹. Тем не менее на пищевое поведение вполне можно повлиять — и это не только под силу гинекологу, но даже и в рамках его компетенции.

При некоторых заболеваниях расстройства пищевого поведения плотно вплетены в общую клиническую картину. Отчасти они вызваны уже имеющимися патологическими процессами, а отчасти сами определяют симптоматику, и, конечно, врачу не следует оставлять их без внимания. С точки зрения гинекологии особенно интересно, что этими поведенческими нарушениями сопровождаются предменструальный синдром (ПМС) и предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР).

«Серый кардинал»
репродуктивной
системы

Осознание того, что периодический дискомфорт у женщин, связанный с менструацией, нельзя считать нормой, происходило параллельно с развитием феминистического движения. До определённого исторического времени

* Нервная орторексия — расстройство приёма пищи, для которого характерно навязчивое стремление к «здоровому и правильному питанию», что приводит к значительным ограничениям в выборе продуктов питания. Термин существует с 1997 года, хотя и не включён в официальный мировой классификатор психических расстройств (DSM-IV), равно как и в МКБ-10.

любые жалобы и странности в поведении женщин их мужа, родственники и даже врачи с лёгкостью относили к категории причуд. В 1847 году врач Эрнст фон Файстаслибен (E. M. J. K. F. von Feuchtersleben) заметил и описал, что «менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием», объяснив словом «чувствительность» весь спектр изменений в состоянии пациенток.

[Более 20% женщин фертильного возраста в популяции «чувствительны» к менструальному циклу и страдают от наступления его второй фазы.]

Лишь в 1931 году Робертом Франком впервые был предложен термин «предменструальное напряжение», а привычный современному слуху диагноз «предменструальный синдром» существует с 1953 года. Определений этого состояния существует множество, но этиология до сих пор полностью не изучена; непросто понять, почему более 20% женщин фертильного возраста в популяции настолько «чувствительны» к своему менструальному циклу, что страдают от наступления его второй фазы².

Наиболее полное определение состояния было дано в 1972 году (Кузнецова М.Н.): «Предменструальный синдром — сложный патологический симптомокомплекс нейropsychических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, в котором сочетается не менее трёх-четырёх выраженных симптомов, появляющихся за 2—10 дней до менструации и исчезающих в течение первых её дней». Следует добавить, что физических и психических симптомов этого состояния в литературе описано уже более 150, что значительно затрудняет диагностику. Среди

«Красное и чёрное»

В романе «Красное и чёрное» французского писателя рубежа XVIII—XIX веков Мари-Анри Бейля, публиковавшегося под псевдонимом Стендаль, красочно показано, как реагировали мужчины того времени на периодические недомогания у своих спутниц жизни. Женщины даже в какой-то мере пользовались этим снисходительным отношением, оправдывая плохим самочувствием желание побыть в тишине и покое.

«...Чтобы выплакаться вволю и не отвечать на расспросы г-жи Дервиль, она сказала, что у неё ужасно болит голова, ушла к себе в спальню и легла в постель.

— Вот они, эти женщины, — повторял г-н де Реналь. — Вечно у них там что-то не ладится. Уж больно они хитро устроены.

И он удалился, посмеиваясь».

признаков ПМС в числе прочего фигурируют проявления, характерные для **нарушений пищевого поведения**, причём изменение аппетита и пищевые перверсии чаще относят не просто к предменструальному синдрому, а к **предменструальному дисфорическому расстройству** как к более тяжёлому варианту этого симптомокомплекса³.

В рамках диагноза «предменструальный синдром» понятие «дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы» было сформулировано в 1987 году в третьем издании Руководства по диагностике и учёту психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental disorders III-R — DSM-III), опубликованном Американской ассоциацией психологов, в разделе «Предлагаемые диагностические категории, подлежащие дальнейшему изучению». Следующий пересмотр руководства, увидевший свет в 1994 году, в разделе «Расстройства настроения без дополнительных уточнений» уже содержал диагноз «предменструальное дисфорическое расстройство» (ПМДР).

Чёткие критерии ПМДР

Тяжёлый вариант ПМС наблюдают у 3—8% женщин в популяции. Клиническая картина включает физические, психологические и поведенческие симптомы, регулярно повторяющиеся во время лютеиновой фазы менструального цикла и исчезающие в течение нескольких дней после начала менструации⁴. Ниже перечислены критерии этого состояния.

А. На фоне большинства менструальных циклов за последний год наблюдались пять следующих симптомов и более, причём в их числе обязательно должен присутствовать по меньшей мере один из первых четырёх признаков. Симптомы обычно возникают в течение последней недели лютеиновой фазы, ослабевают в течение нескольких дней после начала фолликулярной фазы и отсутствуют на протяжении недели после прекращения менструации.

1. Явно угнетённое настроение, чувство безнадежности, идеи самоуничтожения.
2. Заметная тревога, напряжённое состояние, ощущение «взвинченности», состояние «на пределе».
3. Выраженная эмоциональная лабильность (например, внезапное чувство печали, плаксивость либо резко пониженная самооценка).
4. Стойкий и сильный гнев, раздражительность, обострение межличностных конфликтов.
5. Субъективное ощущение затруднений при концентрации внимания.
6. Быстрая утомляемость, заметное снижение повседневной активности.
7. **Выраженное изменение аппетита, переедание или влечение к особой пище.**
8. Патологическая сонливость или бессонница.
9. Субъективное чувство потрясения или потери контроля.
10. Соматические симптомы, например болезненность или припухлость молочных желёз, головная боль, боль в суставах или мышцах, ощущение вздутия живота, увеличение массы тела.
- Б. Ухудшенное самочувствие мешает выполнять работу,





учиться либо заниматься обычной деятельностью, а также поддерживать отношения с другими людьми (например, пациентка избегает различных видов деятельности, вследствие чего снижена продуктивность труда и учёбы).

В. На фоне вышеперечисленного возникает обострение других психических нарушений, например тяжёлого депрессивного, панического, дистимического расстройства или расстройства личности (состояние может накладываться на любое из них).

Г. Критерии **А**, **Б** и **В** должны быть подтверждены проспективными ежедневными оценками в течение двух последовательных циклов, сопровождающихся симптоматикой (предварительный диагноз может быть поставлен и ранее).

Пищевое поведение: где сбой?

Единой классификационной системы расстройств пищевого поведения не существует, но в психиатрической и неврологической практике приняты более или менее совпадающие по описанию группы:

- 1) экстернальное пищевое поведение;
- 2) эмоциогенное;
- 3) ограничительное⁵.

Первые два типа относят к нарушениям, связанным только с перееданием, а третью категорию расстройств психиатрическая практика рассматривает как широкий спектр проявлений между нервной анорексией и нервной булимией.

Экстернальное пищевое поведение сопровождается чрезмерной реакцией не на внутренние, гомеостатические, а на внешние стимулы: накрытый стол, принимающий пищу человек, реклама пищевых продуктов и т.д. При этом главное значение имеет доступность продуктов. Такие люди используют каждую возможность перекусить и не останавливаются до тех пор, пока источник продукта не иссякнет (едят всегда, когда видят еду и она им доступна). Основой такой реакции на внешние стимулы часто бывает не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся неполноценное чувство насыщения.

[Анализ дневников питания пациенток с ПМС показал общую закономерность: потребление продуктов питания с повышенной энергетической ценностью в лютеиновую фазу цикла достоверно выше, чем в фолликулярную, — плохо себя почувствовав, женщины «кушают вкусненькое».]

При **эмоциогенном пищевом поведении** стимулом к приёму пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт: человек «заедает» свои неприятности, рассчитывая в процессе еды и в результате насыщения отвлечься и получить приятные ощущения. Эмоциогенное пищевое поведение может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное пищевое поведение) либо перееданием с нарушением суточного приёма пищи (синдром ночного поглощения еды).

Для **ограничительных нарушений** пищевого поведения характерна патологическая озабоченность массой и формами собственного тела, что приводит к гипертрофированным попыткам их контролировать⁶. Поведенческая картина **нервной анорексии** выглядит как сознательный отказ от пищи, чаще с целью коррекции внешности, поскольку женщина убеждена в своей чрезмерной полноте. В свою очередь **булимические проявления** характеризуются чередованием приступов переедания и чрезмерной озабоченности контролем над массой тела. Больная принимает крайние меры для смягчения «попавшего» влияния съеденной пищи, например, вызывает у себя рвоту.

Нарушения пищевого поведения тесно связаны с эндокринными и гинекологическими расстройствами. Нервная булимия, хроническое переедание и последующее висцеральное ожирение вносят вклад в развитие нарушений менструальной функции, синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов репродуктивной системы, инсулинорезистентности. Нервная анорексия, ведущая к потере массы тела, признана одной из главных причин вторичной аменореи и гипогонадотропного гипогонадизма⁷. Любые из перечисленных расстройств пищевого поведения могут возникать или усугубляться в предменструальный период.

Биологически обусловлено

Все исследователи, анализирувавшие дневники питания пациенток с ПМС, обнаружили общую закономерность: потребление продуктов питания с повышенной энергетической ценностью в лютеиновую фазу цикла достоверно выше, чем в фолликулярную, — плохо себя почувствовав, женщины «кушают вкусненькое». С одной стороны, склонность к калорийной пище может быть обусловлена ухудшением настроения перед менструацией. Удовлетворение одной из базовых потребностей при получении «любимой» пищи обычно улучшает общее психоэмоциональное состояние даже вне зависимости от предменструальных расстройств; разумеется, если пациентку мучает чувство вины за «лишние калории», положительный эффект будет менее выражен. А с другой стороны, в этом процессе может быть физиологическая целесообразность: не исключено, что организм

требует накопления энергетических субстратов накануне вероятной беременности.

При сравнении 59 пациенток, страдающих ПМДР, и 60 женщин контрольной группы было выявлено увеличение индекса массы тела в лютеиновую фазу цикла в обеих группах, а также повышение аппетита и склонности потреблять пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами. Обнаружено и влияние на настроение: потребление высококалорийной пищи его заметно улучшало⁸.

Ассоциацию ПМС/ПМДР с нарушениями пищевого поведения можно объяснить следующими биохимическими механизмами:

- элиминацией эндогенных опиоидов;
- изменением активности мелатонина;
- нарушением метаболизма прогестерона и продуктов его обмена, особенно аллопрегнанолона, в центральной нервной системе;
- изменением соотношения прогестерон/эстрогены в лютеиновую фазу цикла;
- изменением соотношения прогестерон/андрогены в ту же фазу;
- колебаниями уровня лептина;
- аномальной реакцией белков пищеварительного тракта и нейропептидов на гормональные колебания.

Взаимосвязь гормональных и психических отклонений становится ещё очевиднее, если рассматривать их через призму особенностей формирования пищевого поведения в норме и при заболеваниях⁹.

Как работает и где ломается

Пищевая потребность относится к первичным, гомеостатическим, витальным потребностям живых существ, и пищевая мотивация у человека имеет черты наследственно детерминированного, инстинктивного поведения, но в то же время раскрашена в цвета индивидуальных психологических черт и несёт на себе отпечатки социальной действительности. Любовь к продуктам, содержащим углеводы и жиры, закреплена в поведении человека эволюционно, поскольку это самые выгодные нутриенты с точки зрения содержания энергии, что ещё в доцивилизационном мире гарантировало преимущества в опасных ситуациях и позволяло оставить больше потомства. Углеводы и жиры были труднодоступны для наших предков, и в условиях постоянной угрозы голода у них выработались способы консервации калорий, среди которых — склонность к жирной и сладкой пище, и успешное выполнение этой биологической программы, разумеется, поднимает настроение¹⁰.

В наши дни на территории развитых стран для большей части населения риск недоедания ликвидирован. Имея

средства, человек может, не прилагая особых усилий, получить столько пищи, богатой углеводами и жирами, сколько пожелает, и зачастую рацион наших современников содержит заведомо больше калорий, чем организм может потратить. Неверное пищевое поведение, ведущее к ожирению, усугубляют реклама и лёгкая доступность вредных продуктов (майонез, газированная вода, соки с добавлением сахара и пр.). Всё перечисленное способствует накоплению избыточной массы тела. Напротив, для питания свежими, экологически чистыми продуктами и составления сбалансированного рациона человеку приходится приложить заметное количество усилий: проконсультироваться с врачом, произвести расчёты, выбрать способы ежедневных «перекусов» и т.д.

Психосоциальные факторы, безусловно, тоже играют свою роль. Так, в средствах массовой информации тиражируется образ женской привлекательности на основе худой до истощения модели. Это травмирует психику молодых женщин, в отдельных случаях провоцируя ограничительное пищевое поведение и нервную анорексию.

[В клинических исследованиях было показано, что у здоровых женщин с регулярным овариально-менструальным циклом аппетит зависит от концентрации эстрадиола в крови.]

Психонейроэндокринная регуляция этих состояний сложна и тесно взаимосвязана с функционированием пищеварительной, эндокринной, центральной нервной и репродуктивной систем, а также гормонально активной жировой ткани.

В управлении пищевым поведением участвуют вегетативная нервная система, в частности, серотонинергические

импульсы и такие белки, как грелин, нейропептиды Y и YY, холецистокинин, лептин, анорексигенный обестатин, допамин, норэпинефрин, серотонин и нейтрализующие аутоантитела⁹.

В патогенезе обсуждаемых расстройств первостепенную роль играют сигналы голода и насыщения, опосредуемые перечисленными биологически активными субстанциями. Именно поэтому нейроэндокринная дисрегуляция их синтеза и активности в большинстве случаев приводит к пищевой перверсии. Однако в результирующем паттерне пищевого поведения нельзя недооценивать роль и «просто» психических компонентов¹¹.

Гормон «ничего лишнего»

Традиционно взаимодействие эстрогенов со структурами головного мозга подразумевает их связывание с α - и β -рецепторами преимущественно в ядрах гипоталамуса. Впрочем, этим влияния эстрогенов на нервную систему не исчерпываются: гормональные колебания в пределах нормального менструального цикла могут серьёзно изменять характер потребления пищи именно потому, что половые стероиды модулируют секрецию нейропептидов. Так, **стимулирующее влияние эстрадиола на симпатическую нервную систему** подтверждено ингибированием тирозингидроксилазы, участвующей в метаболизме катехоламинов. Влияние симпатической нервной системы на энергетический баланс и потребность в еде хорошо изучено от обратного: редукция симпатической активности ведёт к прибавке массы тела как у животных, так и у людей¹².

Итак, эстрогены влияют на пищевое поведение, стимулируя чувство насыщения и снижая аппетит¹³. В клинических исследованиях показано, что у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом аппетит зависит от концентрации эстрадиола в крови. В частности, в перiovуляторный период аппетит снижается, и женщина потребляет меньше пищи, а в лютеиновой фазе цикла — наоборот. У женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу на фоне высоких концентраций прогестерона растёт расход энергии, повышается общее количество употребляемой, особенно высококалорийной пищи, что сказывается на массе тела. Тестостерон в противоположность эстрадиолу усиливает чувство голода, одновременно побуждая отдать предпочтение продуктам питания с большим содержанием жиров и углеводов (а не увеличить размер порции привычной еды, как прогестерон).

В работах на животных подтверждена несомненная взаимосвязь между содержанием половых гормонов, суточным расходом энергии и калорийностью принимаемой еды. Влияние эстрадиола на пищевое поведение и аппетит очевидно при наблюдении за лабораторными кроликами, которые подвергались процедуре овариоэктомии: оказалось, они значительно прожорливее животных с сохранными яичниками и нормальной концентрацией женских половых стероидов в крови¹⁴. Кроме того, каждый владелец стерилизованной кошки или собаки согласится с фактом склонности питомца к полноте.

Две стороны одной конфеты

Выбор продуктов питания, богатых углеводами, в лютеиновую фазу цикла во многом обусловлен тем, что сладкое, как известно, стимулирует выработку серотонина, тем самым улучшает настроение и общее самочувствие женщин, что особенно ценно при синдроме предменструального напряжения, когда на депрессивном фоне спонтанная выработка нейромедиатора значительно снижена. Таким образом, женщины неосознанно выбирают продукты питания, необходимые им для поддержания удовлетворительного психоэмоционального состояния, однако панацеей такую тактику считать нельзя. Исходом предпочтения высокоуглеводистых продуктов могут стать эмоциогенное нарушение пищевого поведения и прогрессирующая, неконтролируемая прибавка массы тела.

Общероссийская конференция
с международным участием

9–11 декабря 2014
Санкт-Петербург



ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:

от прегравидарной подготовки
к здоровому материнству и детству



Приглашаем в Санкт-Петербург всех неонатологов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов неонатальных и взрослых отделений интенсивной терапии, организаторов перинатальной и неонатальной помощи на Общероссийскую конференцию «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству».



МАРС

В научной программе:

Современная статистика материнской и перинатальной смертности • Регионализация службы охраны материнства и детства • Шкала перинатального риска: почему без неё невозможна современная служба родовспоможения? • Переход на новые критерии регистрации новорождённых. Делимся опытом • Предвестники неэффективности неинвазивной вентиляции лёгких • Первый год жизни детей, перенёсших тяжёлые перинатальные состояния • Мониторинг риска преждевременных родов. Эффективность, возможности, методы • Акушерский сепсис. Современные принципы лечения • Успешное ЭКО — только начало • Роботоассистирование на операции. Лишь в будущем или уже сегодня?



StatusPraesens



[Формируя пищевое поведение, лептин угнетает в гипоталамусе орексигенные (повышающие аппетит) рецепторы типа NPY/AgRP и стимулирует анорексигенные (соответственно, аппетит снижающие) рецепторы POMC/CART . В свою очередь эстрадиол стимулирует в клетках синтез лептина.]

Агенты точечных воздействий

Нюансы того, как именно колебания концентраций различных гормонов влияют на метаболизм нейропептидов и их рецепторный аппарат в центральной нервной системе, ещё только предстоит выяснить, однако кое-какие интересные данные уже накоплены, и внушительная часть этих наблюдений относится к лептину.

Формируя пищевое поведение, этот гормон угнетает в гипоталамусе орексигенные (повышающие аппетит) рецепторы типа NPY/AgRP и стимулирует анорексигенные (соответственно, аппетит снижающие) рецепторы POMC/CART . Со своей стороны эстрадиол не только обильно «выращивает» функционально активные β -адренорецепторы на адипоцитах, но и стимулирует в этих клетках синтез лептина. Для полноты картины следует упомянуть, что в яичниках также есть рецепторы к лептину, — это обратная связь, физиологический круг взаимных влияний замыкается.

Не столь очевидны регуляторные влияния между тестостероном и лептином. В аркуатных ядрах гипоталамуса тестостерон угнетает анорексигенные POMC/CART рецепторы, вследствие чего аппетит растёт¹⁵. С другой стороны, есть данные о том, что концентрация лептина в плазме крови тем выше, чем больше содержание тестостерона. Правда, эта зависимость продемонстрирована у больных синдромом поликистозных яичников с ожирением, у которых в равной степени выражены и гиперандрогенизм, и гиперлептинемия. Следовательно, утверждать, что тестостерон стимулирует секрецию лептина, преждевременно.

Более понятна роль андрогенов в возникновении ограничительных нарушений пищевого поведения, таких как нервная булимия. Здесь на первый план выходят биологически активные субстанции пищеварительного тракта: грелин, выделяемый слизистой оболочкой желудка при голодании, возбуждает аппетит, а холецистокинин, секретируемый кишечником в ответ на приём пищи, его подавляет. Кроме того, холецистоки-

нин ослабляет стимулирующее аппетит влияние грелина¹⁶, и это логично с точки зрения физиологии — механизмы остановки биологических процессов в природе всегда надёжно продублированы. Однако при некоторых состояниях этой блокады оказывается недостаточно.

При булимии содержание холецистокинина снижено, а грелина — повышено¹⁷, что позволяет сделать приблизительные предположения об этиологии этого расстройства пищевого поведения. Разумеется, половые стероиды влияют и на секрецию белков пищеварительного тракта: эстрадиол потенцирует эффекты насыщения, стимулируя I-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки вырабатывать больше холецистокинина в ответ на приём пищи. Андрогены, наоборот, стимулируют аппетит, и на фоне синдрома поликистозных яичников у женщин с гипертестостеронемией постпрандиальная секреция холецистокинина заметно редуцирована¹⁸. Таким образом, гиперандрогенизм можно рассматривать как один из факторов нарушения пищевого поведения у женщин. В пользу этой гипотезы свидетельствует облегчение состояния у пациентов с булимией при назначении флутамида — антагониста андрогеновых рецепторов¹⁹.

Из перечня прочих факторов, модифицирующих пищевое поведение у женщин, следует, что для сохранения стройности необходимо избегать стрессов, высыпаться и «не забывать баловать себя». Вот список влияний, побуждающих есть больше обычного:

- повышенная секреция тиреотропного гормона под влиянием тиреотропин-рилизинг-гормона;
- сокращённая продолжительность медленной фазы сна и изменение секреции мелатонина (уменьшение времени ночного сна);
- снижение концентрации β -эндорфина плазмы крови;
- сниженная секреция гормона роста и кортизола в ответ на L-триптофан;
- повышенная секреция гормона роста и кортизола в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона (деформированная стрессовая реакция);
- высокая концентрация пролактина.

Коррекции пищевого поведения при ПМС

Учитывая гетерогенность проявлений ПМС и значимый вклад психического компонента в его патогенез и клиническую картину в том, что касается терапии, целесообразен мультидисциплинарный подход. Имеет смысл акцентировать внимание на **изменении образа жизни** (модификация диеты, релаксация и программы физических упражнений), кроме того, существуют специальные психотерапевтические подходы — группы поддержки и когнитивно-поведенческая терапия.

Диетические рекомендации направлены на поддержание гомеостаза в условиях стресса и на улучшение адаптивного потенциала²⁰. Пациенткам с ПМС целесообразно сократить употребление соли, нерафинированного сахара, а также продуктов, содержащих кофеин и алкоголь. Дробное потребление небольших порций высокоуглеводных закусок способствует безопасному повышению уровня триптофана (предшественника серотонина, позитивно влияющего на настроение).

Физические упражнения в дополнение к диетическим рекомендациям особенно актуальны для женщин с избыточной массой тела, поскольку позволяют уравновесить энергетический баланс. Кроме того, само снижение массы тела благотворно влияет на настроение и самочувствие пациенток²¹, причём неочевидно, какие изменения первичны.

[Вне зависимости от массы тела женщины, регулярно занимающиеся спортом, реже жалуются на предменструальные симптомы. Физические упражнения улучшают настроение, снижают периодическую болезненность молочных желёз.]

Интересно, что вне зависимости от массы тела женщины, регулярно занимающиеся спортом, реже жалуются на предменструальные симптомы. Ещё в 1980-х годах специалисты из США в проспективном наблюдении в течение 6 мес продемонстрировали, что у женщин, обычно ведущих сидячий об-

раз жизни, физические упражнения позитивно влияют на настроение, уменьшают задержку жидкости в организме и снижают периодическую болезненность молочных желёз (Prior J.C. et al.).

Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческую терапию ПМС с успехом применяют в гинекологической практике²². Дело в том, что пациентки зачастую негативно интерпретируют происходящие в организме физиологические изменения, а ежемесячное ожидание отрицательных переживаний потенцирует тревогу и депрессию. Всё вышеперечисленное нарушает нормальные механизмы адаптации, усиливает мрачные предчувствия и тревогу, вызывает чувство неизбежной потери контроля. Особое значение имеет острая эмоциональная реакция на критику в свой адрес, когда даже мало-значимые неудачи могут провоцировать дезадаптивные реакции²³.

Эксперименты с когнитивно-поведенческой терапией у пациенток с ПМС дали неоднозначные результаты. Краткосрочные вмешательства (четыре сеанса и менее) оказались малорезультативными, но более успешными, чем группы поддержки, релаксация и пр. Особую результативность метод проявил при индивидуальных психологических проблемах:

негативном мышлении, самообвинениях, сниженной самооценке. К сожалению, до сих пор не было проведено сравнение эффективности когнитивно-поведенческой терапии с оптимальным медикаментозным методом лечения ПМС (комбинированные гормональные средства, агонисты гонадолиберина и т.д.).

Медикаментозное лечение

Пациенткам с избыточной массой тела при сниженной насыщаемости, эмоциональном пищевом поведении, сопровождающемся тревожно-депрессивными расстройствами, паническими атаками, а также больным нервной булимией показаны антидепрессанты, точнее — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина²⁴. Флуоксетин назначают в суточной дозе от 20 до 60 мг на 3 мес, флувоксамин — на такой же период в суточной дозе от 50 до 100 мг в день. Перечисленные препараты также рекомендуют больным ПМДР, однако их эффект в отношении длительного удержания массы тела и уменьшения психических проявлений не доказан.

Особую роль в лечении ПМС и ПМДР играют комбинированные гормональные контрацептивы, причём по результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оптимальным вариантом признаны препараты с дроспиреноном^{25,26}. Тем не менее возможности дроспиренонсодержащих контрацептивов в коррекции нарушений пищевого поведения до сих пор не оценены по достоинству.

Дроспиренон — ближайший «родственник» спиронолактона, калийсберегающего диуретика и мягкого антигипертензивного средства, способного к тому же **смягчать булимические пароксизмы** у женщин в лютеиновую фазу цикла²⁷. Эта особенность спиронолактона также свойственна дроспиренону, чаще всего её объясняют **антиандрогенным** эффектом соединения.

На фоне приёма гормональных контрацептивов с дроспиреноном у женщин с нарушенным и нормальным пищевым поведением наблюдают разную реакцию выработки холецистокинина. При

булимии его концентрация возрастает, и насыщение происходит быстрее, чем у пациенток в группе контроля с тем же заболеванием, но принимающих плацебо. У здоровых женщин, наоборот, приём контрацептива с дроспиреноном несколько снижает секрецию холецистокинина. Интенсивность выработки грелина при

Таким образом, при исходно нарушенном пищевом поведении реакция на приём средств с дроспиреноном принципиально отличается от реакции здорового организма; у пациенток с патологическими модификациями аппетита и избыточной массой тела за пищевое поведение отвечают в основном центральные меха-

[Применение дроспиренонсодержащих контрацептивов в течение 6–12 мес сопровождается снижением массы тела и последующей её стабилизацией.]

приёме гормональных контрацептивов не меняется²⁸. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемое некоторыми здоровыми женщинами, использующими гормональную контрацепцию, связано именно со снижением концентрации холецистокинина. Такая реакция на контрацептив может привести к небольшой прибавке массы тела, но при использовании препаратов с дроспиреноном эту тенденцию **нивелирует** антиминералокортикоидный эффект соединения.

Результаты двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых эффективности и безопасности дроспиренонсодержащих контрацептивов в сравнении с другими препаратами этой группы, показали, что именно наличие дроспиренона в составе средства способствует снижению массы тела^{29–31}. Применение контрацептивов с этим прогестагеном в течение 6–12 мес сопровождается снижением массы тела с последующей её стабилизацией, причём и в дальнейшем возвращении к исходным показателям не происходит. По некоторым данным, у 15,3% пациенток уже к окончанию шестого цикла приёма «сгорают» 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% происходит незначительная прибавка массы тела — на 1,8–2,3 кг³².

низмы, на которые, однако, вполне возможно повлиять. Доказано, что активная секреция холецистокинина стимулирует анорексогенные центры, уменьшая аппетит и, соответственно, частоту булимических приступов, но объяснить такое влияние дроспиренона одним лишь его антиандрогенным эффектом нельзя, ведь другие антиандрогенные прогестины не замечены в столь благоприятном влиянии на пищевое поведение. Судя по всему, этим свойством дроспиренон обязан не только антиандрогенному, но и антиальдостероновому влиянию. Следует признать, что возможности дроспиренона в регуляции пищевого поведения и жирового метаболизма ещё ждут детального изучения.



Несомненно, изменения пищевого поведения представляют собой только часть центральных модифицирующих влияний гормональных контрацептивов с дроспиреноном (в России к числу зарегистрированных препаратов с таким составом относятся «Мидиана» и «Димиа»). Дальнейшее изучение этих эффектов должно заинтересовать не только гинекологов, но и специалистов, прицельно изучающих нервную систему, — психиатров, неврологов, психонейроэндокринологов. Комплексное исследование гормональной контрацепции с позиций воздействия на психику, поведение и вегетативные реакции поможет определить новые направления в терапии ПМДР и других дезадаптивных синдромов. **SP**

[Доказано, что у пациенток с патологическими модификациями аппетита и избыточной массой тела за пищевое поведение отвечают в основном центральные механизмы регуляции, на которые, однако, вполне возможно повлиять.]

Библиографию см. на с. 116–119.

Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mcg ethinylestradiol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

*Планируй
незапланированное*



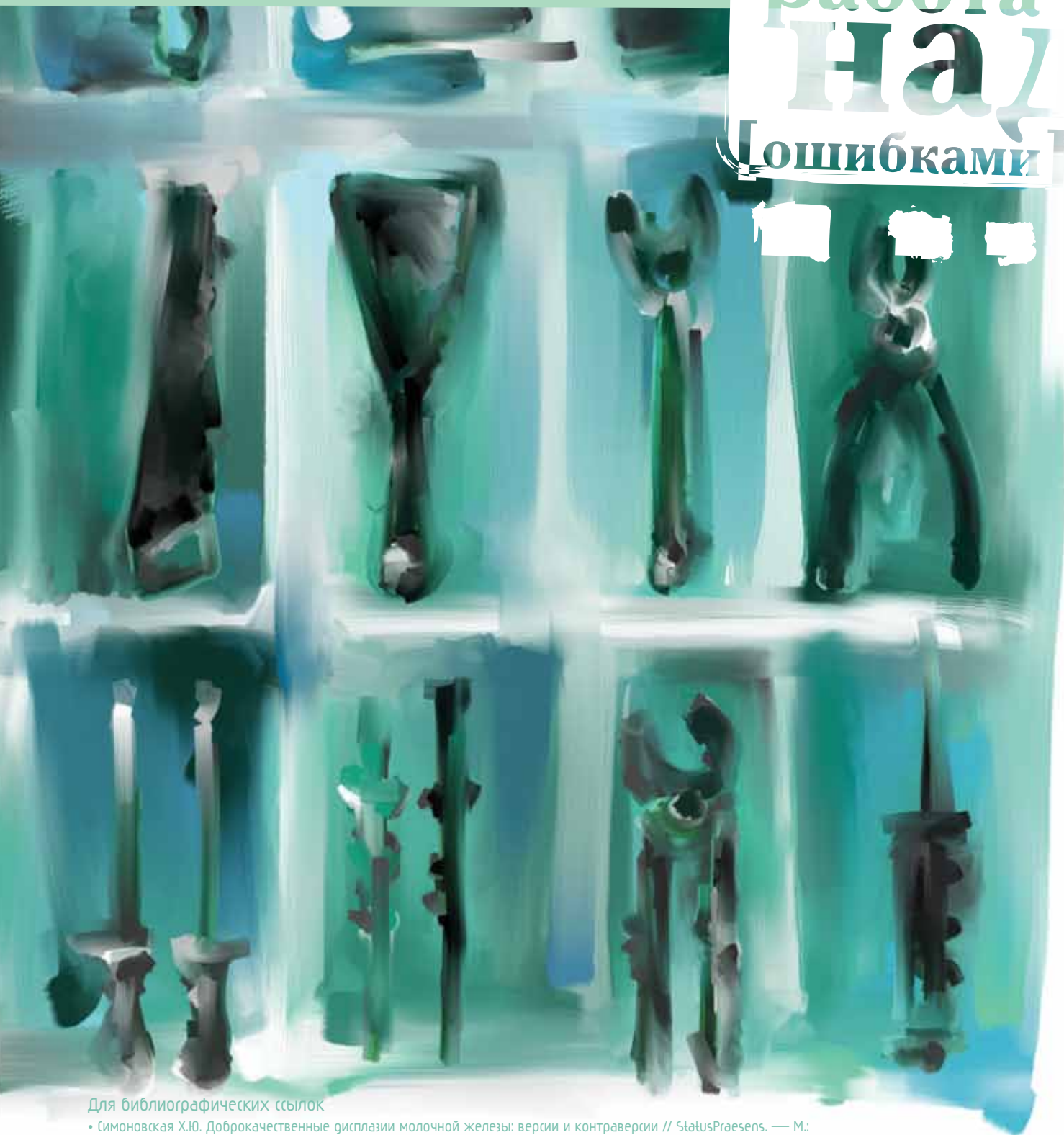
Низкодозированный
комбинированный оральные
контрацептивы с дроспиреноном



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Симоновская Х.Ю. Доброкачественные дисплазии молочной железы: версии и контраверсии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 75–79.

пока рак не свистнул

Рак молочной железы: проблемы профилактики и пути их решения

По материалам выступлений:

проф. Петра Михайловича Самчука,
проф. Елены Николаевны Андреевой (Москва)

Автор-обозреватель: Хильда Юрьевна
Симоновская, StatusPraesens (Москва)

В мае текущего года в Москве состоялся уже ставший традиционным III Междисциплинарный форум «Медицина молочной железы», посвящённый наиболее актуальным проблемам отечественной и мировой маммологии. Кому, как не акушерам-гинекологам, следует знать как можно больше о заболеваниях молочных желёз! Ведь, во-первых, маммологов физически не хватает, а во-вторых, ещё 5 лет назад Министерство здравоохранения со всей определённостью дало стране понять, что болезнями этой локализации должны заниматься именно врачи нашей специальности.

И это вполне оправдано, если учесть, что у 80% «гинекологических» больных поражены молочные железы, а у каждой пациентки «маммологического» профиля диагностируют в среднем 1,15 заболевания половых органов¹. Делить женщину на «сферы влияния» — сегодня уже непозволительный анахронизм, а значит, мы постепенно приближаем золотую эпоху междисциплинарного подхода к ведению пациенток. Однако большинство перемен к лучшему происходит постепенно, и пройти все промежуточные этапы на этом пути — наша задача на текущий момент.

Ключевым событием первого дня мероприятия стало заседание «Доброкачественные дисплазии молочной железы: версии и контраверсии», где были обсуждены свежие новости и самые острые вопросы на стыке гинекологии, маммологии и онкологии.

Во вступительном слове модератор проф. Виктор Евсеевич Радзинский обратил внимание специалистов на чрезвычайно важную тематическую контраверсию. Цитируем: «...в содействии со многими врачами цивилизованных стран мира предостерегаю вас от **чрезмерного увлечения** пропагандой самопальпации как метода диагностики опухолей молочных желёз. Выполняя все правила "домашнего обследования", женщина успокаивается и откладывает визит к врачу, не считая посещение диагностических процедур в условиях больницы безотлагательным делом»*.

Откуда брать резервы

Спорным аспектам выявления и лечения доброкачественных опухолей молочных желёз посвятил свой доклад проф. **Пётр Михайлович Самчук** (Москва). Ежегодно в Российской Федерации диагностируют 56 тыс. новых случаев рака молочной железы. Не стоит забывать, что именно это заболевание уже многие годы лидирует в рейтинге злокачественных опухолей у женщин, и ежегодно 23,5 тыс. пациенток уходят из жизни именно по этой причине. Статистика приводит мрачные цифры: **ежедневно** около 47 детей в нашей стране остаются без

* По этому поводу см. на сайте www.praesens.ru обучающий фильм «Пальпация молочных желёз как мануальный метод пропедевтики» [Киностудия StatusPraesens, 2014], предваряемый интервью с проф. В.Е. Радзинским и проф. Н.И. Рожковой.

матери, и именно рак молочной железы «верховодит» в этом смертельном карнавале.

5 лет минуло с момента, когда Приказ №808н вернул молочные железы в сферу ответственности акушеров-гинекологов. К настоящему времени этот приказ уже отменён, и взамен него Министерство здравоохранения РФ издало более реалистичный и обстоятельный Приказ №572н (порядок оказания акушерско-гинекологической помощи), регламентирующий: диспансеризацию женщин, в том числе для раннего выявления маммологических болезней, должны проводить именно акушеры-гинекологи, прошедшие тематическое усовершенствование в этой области. В равной степени в их же сферу ответственности попадают и доброкачественные заболевания молочных желёз, а также наблюдение женщин после успешного лечения онкологических процессов (отрадно, что теперь такая группа пациенток столь обширна, что её вписывают в приказ отдельной строкой).

85-й пункт приказа разъясняет маршрутизацию: диагностировав кистозные или узловые изменения в молочной железе, акушер-гинеколог обязан направить пациентку в онкологический диспансер для верификации диагноза. Если там подтверждают доброкачественный характер новообразований, то женщина возвращается под наблюдение врача для более полной диагностики и лечения, что важно, в том числе гинекологических заболеваний и дисгормональных нарушений.

Казалось бы, всё понятно и очевидно. Однако итоги 5-летней деятельности по новому порядку не слишком оптимистичны, и эффективность работы явно не на высоте: число пациенток, регулярно проходящих обследование у маммолога, увеличилось... всего на 8%. Только 30% наших соотечественниц хоть иногда посещают этого специалиста! Таким образом, резерв снижения заболеваемости и смертности остаётся практически неиспользованным — на начальной, доброкачественной стадии патологический процесс по-прежнему ускользает от внимания специалиста.

[Маммографию впервые следует назначить не позднее 35–36 лет, причём пациенткам 35–50 лет исследование показано каждые 2 года.]

Таким образом, есть к чему стремиться. Во-первых, нужно добиваться, чтобы женщина пришла к врачу. Чрезвычайно важно донести до широкой общественности информацию о факторах риска злокачественных новообразований: это выделения из соска вне лактации, мутации генов семейства *BRCA*, перименопаузальный период вкупе с повышением маммографической плотности ткани молочной железы. Важный акцент: хотя фонды обязательного медицинского страхования и не оплачивают исследования на мутации генов семейства *BRCA*, каждая пациентка должна знать о том, что генетика может существенно отягощать прогноз. При мутации *BRCA1* риск рака молочных желёз в возрасте до 70 лет составляет 65%, а при мутации *BRCA2* — 45%.

Во-вторых, диагностика должна быть максимально точной. В этом плане ценную информацию предоставляет тот же самый приказ №572н: в нём указаны и ключевая симптоматика, и — подробно — рекомендуемые методики инструментального обследования. Этим и надлежит руководствоваться российскому акушеру-гинекологу. Важно, что приказ №572н, официально зарегистрированный Министерством юстиции РФ 2 апреля 2013 года (что определяет его приоритетность перед ранее существовавшими приказами), регламентирует обязательное скрининговое обследование женщин уже с возраста старше 35 лет.

Нет дороги, есть направление

Помня о том, что заболевания молочных желёз и прочих органов репродуктивной системы практически всегда выступают в прочном тандеме, клиницисту стоит обратить особое внимание на Рубрику А Приложения №20 к приказу №572н. В ней указан обязательный минимум обследований молочных желёз у гинекологических больных:

- УЗИ молочных желёз с доплерографией выполняют 1 раз в год или чаще по показаниям;
- маммографию впервые следует назначить не позднее 35–36 лет, причём пациенткам 35–50 лет исследование показано каждые 2 года, а после 50 лет — ежегодно.

Этот алгоритм заметно отличается от используемого маммологами, и следование ему не только помогает на ранних стадиях выявить пациенток с патологическими изменениями, а значит, сохранить им годы жизни, но и обеспечивает юридическую защищённость акушера-гинеколога. Именно так организована диспансеризация с целью профилактики и диагностики заболеваний молочных желёз во всём цивилизованном мире.

Кроме прочего, Приложение №20 приказа №572н регулирует объём амбулаторного лекарственного лечения доброкачественных дисплазий молочных желёз. Вот перечень разрешённых средств.

- Препараты на основе прутняка обыкновенного.
- Прочие фитотерапевтические средства (в идеале этим должен заниматься врач-фитотерапевт).
- Иодид калия.
- Прогестагены.
- Ингибиторы пролактина.
- Антиэстрогены.
- Средства для менопаузальной гормонотерапии — МГТ (прежний термин — ЗГТ).
- Комбинированные гормональные контрацептивы.

Именно обширность перечня рекомендуемых препаратов и создаёт проблемы. Практикующему акушеру-гинекологу бывает весьма непросто сориентироваться в разнообразии, схемах применения и возможных взаимодействиях между перечисленными средствами. До сих пор отсутствие стандартных клинических протоколов представляет собой ключевую проблему отечественного здравоохранения вообще, и к обсуждаемой области медицины это относится в полной мере: единой схемы терапии различных мастопатий у нас нет.

К настоящему времени патогенетический подход — это единственный надёжный способ ведения пациенток с добро-

качественными заболеваниями молочных желёз. Иными словами, стремиться надлежит к нормализации гормональных взаимодействий, поскольку именно дисбаланс половых гормонов, в том числе **гипопрогестеронемия**, — основной путь, приводящий к большинству видов мастопатии. Именно из этого соображения вот уже более 35 лет исходят организаторы здравоохранения в странах Европы, постулирующие патогенетическую обоснованность назначения при мастопатии препаратов **прогестерона**. К слову, в других регионах мира, в том числе в нашей стране, опыт его использования лишь немногим меньше.

Мировой клинической практикой оптимальным при мастопатии признан чрескожный путь введения указанных средств (водорастворимые гели) по соотношению «эффективность/безопасность/комплаентность». Ещё в 1999 году в работе с участием 1150 женщин (12 462 человеко-лет) было показано, что гель прогестерона (обладающий обезболивающим действием) у пациенток перименопаузального возраста с доброкачественными заболеваниями молочных желёз снижает вероятность рака практически до нуля².

Сегодня в России стратегию борьбы с раком молочной железы следует основывать на организации действенного скрининга и мультидисциплинарной работы, координируемой именно акушерами-гинекологами. В числе плотно взаимодействующих врачей разных отраслей должны быть рентгенологи, онкологи, маммологи, специалисты ультразвуковой диагностики. Тщательное следование положениям Приказа №572н позволяет получить врачу всю необходимую информацию, чтобы обнаружить опухоль на самых ранних стадиях. Для рака молочной железы среднее время удвоения числа клеток составляет 272 дня; таким образом, до формирования опухоли объёмом 1 см³ проходит около 10 лет. Этого времени добросовестному врачу наверняка хватит для своевременной диагностики и спасения жизни пациентки.

Проф. В.Е. Радзинский пояснил, что ключевая проблема в формировании утверждённых клинических рекомендаций и протоколов связана с их обременительностью для бюджета, ведь упомянутые в этих документах препараты



© Maseing_Microstock / Shutterstock.com

[Для рака молочной железы среднее время удвоения числа клеток составляет 272 дня; так, до формирования опухоли объёмом 1 см³ проходит около 10 лет.]

должны исправно поступать в аптеки медицинских учреждений, откуда льготным категориям граждан их выдают бесплатно. Однако на настоящий момент эта проблема в нашей стране не решена. И финансовое бремя таких патогенетически обоснованных назначений (к примеру, «Прожестожеля» и других препаратов прогестерона для коррекции гормонального фона у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз) лежит на самих пациентах либо на некоммерческих фондах, работающих на общественных началах.

Опасность или перспектива?

О новостях 2014 года, касающихся менопаузальной гормонотерапии в контексте маммологии, проинформировала аудиторию проф. **Елена Николаевна Андриеева**. Она обратила внимание аудитории, что термин «заместительная гормональная терапия» (который ещё недавно широко применяли, если речь

шла о терапии половыми стероидами у пациенток менопаузального возраста) по инициативе Европейского общества эндокринологов заменён на более точный — **«менопаузальная гормональная терапия»**. Это сделано, чтобы избежать путаницы с дотациями гормонов поджелудочной, щитовидной желёз, а также возмещения гормонального дефицита при других патологических состояниях.

Выявляемость рака молочных желёз в России за последние годы выросла: ещё в 2009 году это заболевание диагностировали у 38 тыс. женщин, а сейчас их почти в 1,5 раза больше. Несомненно, эти данные отражают не столько рост заболеваемости, сколько постепенное улучшение диагностических возможностей. Однако в США соответствующий показатель превышает 211 тыс. в год, и если пересчитать на количество граждан страны, то у нас при такой же эффективности скрининга должны выявлять около 123 тыс. случаев рака ежегодно — пока мы заметно отстаём. Это значит, что резервы дальнейшей оптимизации в области обнаружения рака молочных желёз весьма обширны.

Принципиально новый терапевтический подход основан на нюансах генетического разнообразия рака молочных желёз: это открывает широкие перспективы — в идеале можно будет прогнозировать реакцию на терапию, преодолевать резистентность к лечению. Исследование Cancer Genome Atlas Network⁵ предоставило учёным всесторонний «портрет» четырёх главных молекулярных подтипов рака молочной

меневших, не рожавших или рожавших после 30 лет, а также в случаях раннего менархе (до 12 лет) и поздней менопаузы (после 55 лет).

Тем не менее результаты метаанализа, включившего 117 исследований и данные почти о 119 тыс. пациентках, свидетельствуют, что продолжительность репродуктивного периода — не единственный фактор, сопряжённый с угрозой рака молочных желёз³. В числе

[Для рака молочной железы среднее время удвоения числа клеток — 272 дня, таким образом, до формирования опухоли объёмом 1 см³ проходит около 16 лет.]

желёзы с характерными генетическими и эпигенетическими нарушениями. Например, было установлено, что базальноклеточный рак этой локализации имеет общие геномные черты с раком яичников, что даёт возможность оптимизировать методы лечения обоих видов опухолей.

Новейшие данные требуют переосмысления роли **эндо- и экзогенных гормонов** как факторов риска злокачественных новообразований молочных желёз. Многие эпидемиологические исследования косвенно указывают на роль яичниковых гормонов в развитии этого заболевания, чаще возникающего у женщин не бере-

других чётко доказанных факторов риска — возраст старше 50 лет, избыток насыщенных жиров в рационе, злоупотребление алкоголем, курение и т.д.⁴ Кроме того, известны модифицируемые факторы риска: число аборт в анамнезе, ожирение (особенно неблагоприятно в постменопаузе) и гиперинсулинемия. Именно чрезмерная концентрация инсулина в крови ускоряет ароматизацию эстрогенов из андрогенных предшественников в жировой ткани и повышает выброс свободных фракций эстрогенов и андрогенов в кровоток. Одновременно инсулин усиливает эффекты эстрогенов на клеточном уровне.

Активная профилактика рака молочных желёз у пациентки постменопаузального возраста с ожирением и сохранной маткой предусматривает назначение метаболитически нейтрального гестагена IV поколения (например, дроспиренона в составе средства для менопаузальной гормонотерапии) для коррекции относительной гипопрогестеронемии. Антиминералокортикоидное и антиандрогенное действие препаратов этой группы достоверно уменьшает масталгию, задержку жидкости, обеспечивает некоторое снижение массы тела. Если пациентка плохо переносит эстрогенный компонент пероральных комбинированных средств, то можно сочетать приём микронизированного прогестерона с трансдермальной формой эстрогена*.

В тех случаях, когда женщина получает менопаузальную гормональную терапию, для лечения мастодинии не только возможно, но и **полностью оправдано** применение трансдермальной формы прогестерона (препарата «Прожестожель») вплоть до исчезновения симптоматики. При этом бояться мифического кумулятивного эффекта не следует.



Современному акушеру-гинекологу важно твёрдо помнить: **лишь в половине случаев** рак молочной железы развивается как самостоятельный процесс. У остальных 46% женщин он **сочетается с доброкачественными заболеваниями**. Вот он, резерв оздоровления!

Полноценная диспансеризация, как и своевременная диагностика, способна радикально изменить статистику и даже спасти жизни. Главное — всё-таки начать следовать Приказу №572н. И хотя в этом документе регламентируется также и недостижимое пока количество маммологов в женской консультации (один специалист на 10 ставок участковых врачей), многие другие положения этого приказа могут и должны быть внедрены в практику уже сегодня.

Молочные железы вернулись к акушерам-гинекологам. И это абсолютно правильно. **SP**

* См. статью И.Г. Шестаковой «Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте» на с. 26.

Библиографию см. на с. 116—119.

Примите это на грудь

Один из важных патогенетических механизмов доброкачественных дисплазий молочных желёз заключается именно в **недостаточности прогестероновых влияний**. Антагонизм прогестерона по отношению к эстрогену реализуется двумя путями. Во-первых, прогестерон угнетает ферменты, ускоряющие тканевый метаболизм эстрогенов, а во-вторых, он действует непосредственно на клетки, снижая плотность эстрогеновых рецепторов, и ослабляет активность митоза, предупреждая чрезмерную пролиферацию. Суммирующий итоговый вектор его фармакодинамики оказывается попросту незамеченным для пациенток с пролиферативными процессами в молочных железах⁵.

В России получил широкое распространение гель для местного применения с натуральным прогестероном — «Прожестожель». Многочисленные исследования его результативности, охватившие десятки тысяч пациенток, показали, что от 75 до 97% отмечают положительный эффект от такого лечения: исчезает повышенная плотность ткани молочной железы при ДДМЖ, оптимизируются термографические показатели, улучшается самочувствие⁶.

Для стойкого клинического эффекта препарат назначают не менее чем на 3 мес по одной дозе (с помощью шпателя-дозатора) на поверхность каждой молочной железы 1 раз в сутки до полного всасывания.

Темы следующего номера:

Материнская смертность — барометр правильных решений управленцев здравоохранения (исторический обзор) • Какой токолиз предпочесть? • Хронический эндометрит и атрофия эндометрия: две стороны одной медали • Анатомия молочной железы: новые данные • «Молочные берега» вагинального биотопа • BRSa1 и BRSa2: права ли Анджелина Джоли? • Нормоценоз влагалища: ломаем стереотипы • Перспективен ли в настоящее время перевод медикаментозного аборта в амбулаторное звено? • Лактационный мастит. Клинический протокол

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!

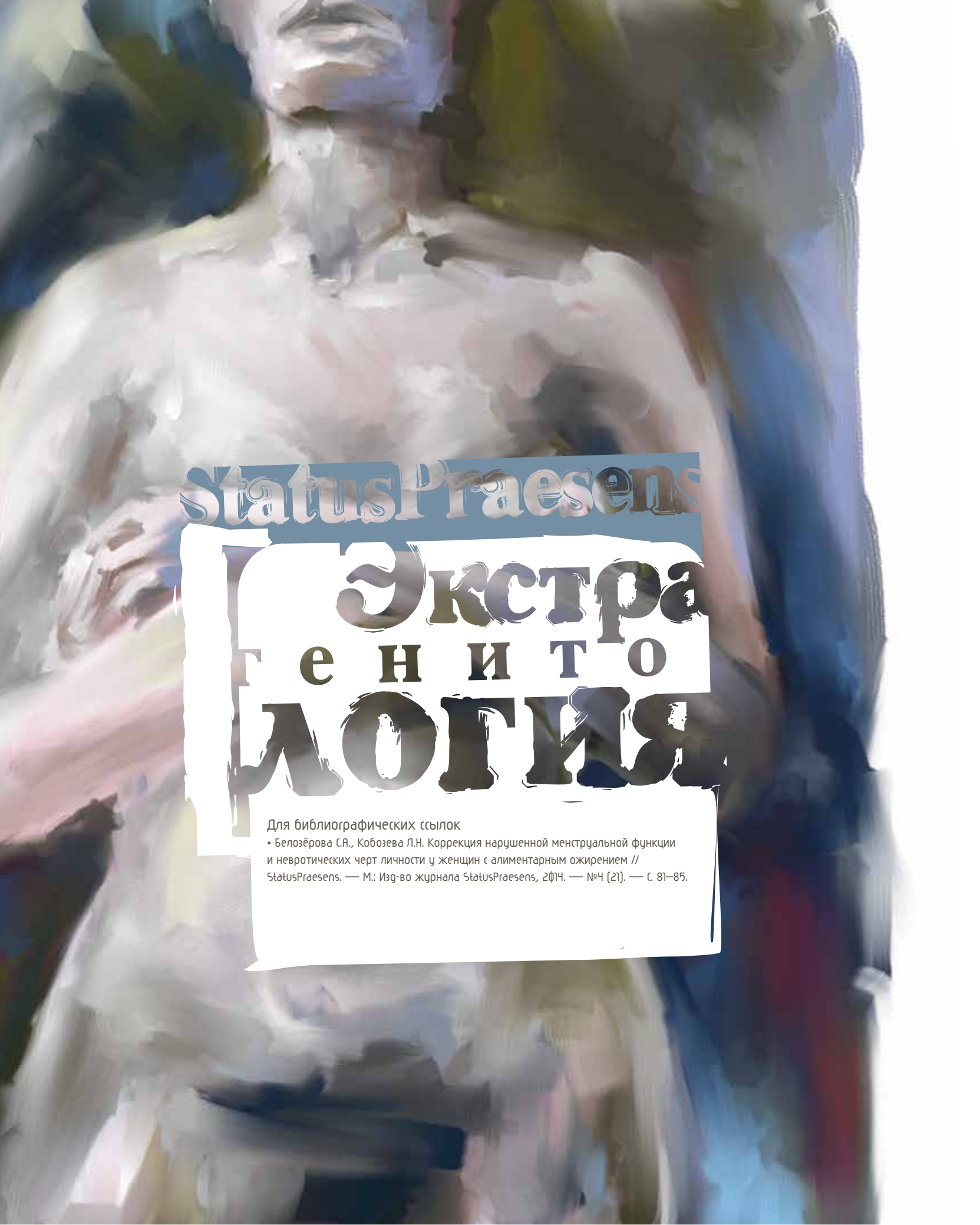
Чтобы получить по почте следующий номер журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак», достаточно вырезать бланк квитанции, заполнить его и оплатить.

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



StatusPraesens

Генитология Экстра

Для библиографических ссылок

• Белозёрова С.А., Кобозева Л.Н. Коррекция нарушенной менструальной функции и невротических черт личности у женщин с алиментарным ожирением // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 81—85.

ГИНЕКОЛОГИ ТОЖЕ ПРОТИВ ЛИШНЕГО ВЕСА

Коррекция нарушенной менструальной функции и невротических черт личности у женщин с алиментарным ожирением



Авторы: (Ветлана Аркадьевна Белозёрова, канд. мед. наук, врач-эндокринолог, «Клиника репродуктивного здоровья»; Лариса Николаевна Кобозева, канд. мед. наук, акушер-гинеколог, руководитель той же клиники (Барнаул)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Избыточная масса тела — частая клиническая проблема, с которой приходится работать практикующему гинекологу. Каждая третья пациентка (30–35%), обращающаяся к врачу по поводу нарушения ритма менструации либо бесплодия, имеет избыточную массу тела, а каждая пятая (15–20%) — ожирение^{1–3}. В целом это соответствует популяционным данным по стране (в среднем у 47% населения масса тела избыточна или есть ожирение)⁴, что нисколько не снимает значимости проблемы «чрезмерной весомости» женщины для акушера-гинеколога — во многих клинических ситуациях условием решения чисто гинекологической проблемы выступает именно снижение веса. Более того, иногда нормализация массы тела способна сама по себе устранить гинекологическое нарушение.

В настоящей статье представлен опыт наших алтайских коллег, которые в рамках Всероссийской наблюдательной программы безопасно снижения веса «ПримаВера» оценили возможности его фармакологической коррекции у женщин с нарушениями менструального цикла. Помимо избавления от лишних килограммов пациентки с удовлетворением отметили не только устранение дисменореи, но и благоприятные изменения психоэмоциональной сферы.

Современный взгляд практикующих врачей на патогенез избыточной массы тела и ожирения предполагает значимую роль психосоматического компонента, когда сложный и многокомпонентный «букет» генетических и эндокринно-обменных факторов серьёзно усугубляет факторы **психологические**. Эту точку зрения сегодня во многом поддерживают ведущие эндокринологи страны^{5–7}.

Психология ожирения?

Если задуматься, то яркий психологический крен современных представлений об ожирении неудивителен. Ведь эффективные программы и препараты для снижения массы тела действительно существуют; более того, в поле зрения каждого из нас периодически попадают знакомые и коллеги, которые наконец смогли «взять себя в руки» и сбросить

[Мнение, что на самом деле «все болезни — от нервов», принадлежит не только специалистам нетрадиционной медицины, его разделяют многие клиницисты и даже пациенты.]

лишние килограммы, следуя простой логике: «коррекция обменных нарушений + сокращение потребления калорий + физическая нагрузка = снижение массы тела».

Почему же остальные люди, в той же мере страдающие от ожирения, не воодушевляются столь наглядными примерами и не используют современные научные наработки или даже простой, казалось бы, житейский опыт? Очевидно, что дело не только в лени — оказалось, что многое зависит от **психологического восприятия** проблемы и себя внутри этой проблемы. Порочный круг и уверенность в том, что все меры окажутся бесполезными, могут потребовать участия опытного психолога. Вот почему в отношении ожирения всё чаще звучит определение «психонейроэндо-

кринное расстройство», а консультации психотерапевтов всё чаще используют в коммерчески ориентированных программах снижения веса.

Korga пациенты «расцветают»

С сентября 2011 года по октябрь 2012 года в России проходила масштабная всероссийская программа «Весна»¹³. В ней участвовали более 30 тыс. женщин и мужчин от 18 до 65 лет и 1520 врачей в 52 городах страны. В общей сложности пациенты сбросили примерно 400 тонн лишнего веса. Интересно, что участники программы научились контролировать чувство голода, что стало гарантией

длительного сохранения достигнутого результата. Снижение веса также позволило участникам повысить самооценку и улучшить качество жизни в целом¹³.

Осенью 2012 года стартовало новое наблюдательное исследование, логичное продолжение первого, но ещё более крупное — самое большое из всех подобных, проводившихся в России и в мире, — «ПримаВера» (от итал. *primavera* — весна). Программа охватила более 3000 врачей разных специальностей (терапевты, неврологи, эндокринологи, кардиологи, гинекологи), а число пациентов в скором времени достигнет 100 000. Национальный координатор проекта — докт. мед. наук, проф. Иван Иванович **Дегров**, академик, президент Российской ассоциации эндокринологов.

[Почему люди, страдающие от ожирения, часто не используют современные наработки? Очевидно, дело не только в лени — многое зависит от психологического восприятия проблемы и себя внутри этой проблемы. Порочный круг и уверенность в том, что все меры окажутся бесполезными, могут потребовать участия психолога.]

Все болезни от нервов?

Сам термин «психосоматика» содержит в себе греческие корни, которые легко объясняют его суть: *psyche* означает «душа», а *soma* — «тело». На грани душевного и физического дисбаланса находятся многие заболевания, и уже доказано, что состояние психики имеет непосредственное отношение к таким нозологическим единицам, как язвенная болезнь, синдром раздражённого кишечника, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, головокружения и головная боль напряжения^{8–11}. Более того, выяснилось, что и заболевания чисто **органического** характера подвержены мощному влиянию психологических факторов: например, назначение лёгких антидепрессантов (тианептин) сокращает число приступов стенокардии у больных с ишемической болезнью сердца¹².

По определению проф. Анатолия Болеславовича (**Мулевича**, психиатра и психофармаколога, руководите-

ля отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств РАН, психосоматические расстройства — это группа болезненных состояний, которые проявляются развитием соматических нарушений под влиянием психогенных факторов или, наоборот, психическими расстройствами, отражающими реакцию на соматическое заболевание¹⁴. Выделяют следующие пути развития такого рода нарушений:

- ситуационный (психотравма острая или хроническая);
- личностный: главное условие формирования болезни — психологически деформированная личность со сложностями в адаптации;
- церебральный: повышенная активность лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса и симпатико-адреналовой системы проявляется нарушением регуляторных механизмов эмоциональных переживаний,

неврологическими и вегетативными расстройствами^{5–7,14}.

Мнение, что на самом деле «все болезни — от нервов», принадлежит не только специалистам нетрадиционной медицины, его разделяют многие врачи и даже пациенты. Более того, клиницисты, выбравшие специализацию, например, по травматологии, в том числе чтобы не заниматься психологическими проблемами пациентов, спустя пару лет практики убеждаются, что и эти болезни — тоже «от нервов» или по крайней мере тесно связаны с теми или иными расстройствами психики. Врач, лечащий «болезнь», а не больного, никогда не добьётся таких же успехов, как тот, что занимается всем пациентом «целиком», включая образ мыслей и поведение. Другое дело, что загруженность врачей велика, и даже если есть желание побеседовать с пациентом о его проблемах, удаётся далеко не всегда.

Научно-образовательная цель программы состоит во внедрении во врачебную практику способов управления рисками, связанными с лечением ожирения, включая скрининг пациентов, контроль безопасности терапии и ответа на проводимое лечение. В рамках программы специалисты разрабатывают индивидуальные сценарии снижения массы тела и проводят контроль изменений на протяжении всего курса терапии. «ПримаВера» позволяет участникам безопасно, под присмотром специалистов снизить свою массу тела, что, разумеется, улучшит общее благополучие и качество жизни пациентов¹⁶. Подробная информация о проекте представлена на сайте <http://primavera.pro>.

От биохимии до психологии

Специалисты из Барнаула, авторы настоящей статьи, как и их коллеги по всей стране, приняли активное участие во Всероссийской наблюдательной программе безопасного снижения веса «ПримаВера» и соотнесли предложенные алгоритмы терапии с динамикой гинекологического и психологического благополучия пациенток.

В течение 6 мес под наблюдением находились 43 пациентки с алиментарным ожирением; их средний возраст составил 33 года. У всех женщин на начало исследования был нарушен ритм менструаций по типу опсоменореи (гипоменструальный синдром). Женщины с гинекологическим генезом нарушений менструального цикла не принимали участия в исследовании.

Средний индекс массы тела пациенток составлял $30 \pm 3,5$ кг/м² (при норме 18,5–25 кг/м²). В основную группу вошли 23 женщины, которые перешли на низкожировую гипокалорийную диету (1400–1600 ккал) и получали комбинированный препарат «Редуксин», содержащий сибутрамин (15 мг) и микрокристаллическую целлюлозу (153,5 мг), ежедневно утром по одной капсуле. Составившим группу контроля 20 пациенткам была назначена только диета.

В рамках обследования женщинам проводили УЗИ малого таза абдоминальным и вагинальным датчиком



© Jason Salmon / Shutterstock.com

Лекарственный тандем

Сибутрамин представляет собой пролекарство из группы регуляторов аппетита, или анорексигенных средств. Своё действие он оказывает за счёт образующихся в печени метаболитов — первичных и вторичных аминов, подавляющих обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах нервных клеток головного мозга. Таким образом, в синаптическом пространстве накапливается больше указанных нейромедиаторов, отчего серотониновые и адренергические рецепторы дольше находятся в возбуждённом состоянии и имеют возможность дольше проявлять свою активность в плане подавления аппетита и повышения термогенеза.

Клинически это проявляется в том, что у человека продлевается чувство насыщения, снижается аппетит, а параллельно увеличивается термопродукция, таким образом, пониженное поступление калорий с пищей сочетается с повышенной потребностью организма в энергии, что обеспечивает более эффективный процесс «сжигания жира» и снижения веса. Потеря массы тела сопровождается повышением в крови уровня липопротеинов высокой плотности, сокращением концентрации триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты.

Есть ряд противопоказаний, например, препарат не подходит пациентам, у которых анамнез отягощён заболеваниями сердца и сосудов.

Микрокристаллическая целлюлоза — известный и популярный энтеросорбент; помимо сорбционных свойств она неспецифическим образом способствует дезинтоксикации: связывает и выводит из организма как различные микроорганизмы, так и продукты их жизнедеятельности, токсины, ксенобиотики, аллергены и их соединения с иммунными комплексами, а также избыток некоторых метаболитов, способных вызвать эндогенный токсикоз.

Сочетание сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы в одном препарате («Редуксин») позволяет более эффективно и безопасно снижать вес. Удобно, что данный препарат подходит широкому кругу пациентов, в частности людям с сахарным диабетом второго типа и дислипидемией. Препарат относят к списку рецептурных.

в режиме цветного доплеровского картирования потоков. Иммуноферментным методом в сыворотке крови оценивали уровень гормонов гипофиза и периферических желёз внутренней секреции. Биохимический анализ крови выполняли с помощью специального биохимического анализатора. Гинекологическое обследование сопровождали микроскопией мазка.

Психологическая оценка, проводимая в начале наблюдения и спустя 6 мес, была основана на данных специального опросника невротических черт личности, разработанного в лаборатории клинической психологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева в 2002 году. Этот опросник, предназначенный для заполнения пациентками и составленный из 119 вопросов, позволяет выявить личностные

черты, предрасполагающие к развитию невротических состояний. В него включены семь шкал.

- «**Неуверенность в себе**».
- «Познавательная и социальная пассивность».
- «Невротический сверхконтроль поведения».
- «**Аффективная неустойчивость**».
- «Интровертированная направленность личности».
- «Ипохондричность».
- «**Социальная неадаптивность**»^{7,15}.

Легче и увереннее

При ультразвуковом сканировании органов малого таза органических нарушений ни у одной пациентки не обнаружили (в том числе признаков, ти-

пичных для синдрома поликистозных яичников, способного провоцировать ожирение). Согласно данным биохимического анализа, концентрация в крови гормонов гипофиза и периферических желёз внутренней секреции не превышала субпороговых показателей, оставаясь в пределах референсных значений в обеих группах. Клинические и биохимические исследования в начале и в конце наблюдения значимых изменений не выявили.

Однако анализ опросника позволил найти у женщин с избыточной массой тела отклонения по нескольким психологическим шкалам.

- Показатели по шкале «Неуверенность в себе» (в среднем 79 баллов) отражали тревожность, неуверенность в себе, повышенную склонность к критическому самоанализу, затруднения при принятии решений, недостаточную самостоятельность.
- Шкала «Аффективная неустойчивость» (42 балла) свидетельствовала о повышенной эмоциональной возбудимости, слабом управлении эмоциями, неуравновешенности при межличностном взаимодействии, возможности раздражительных и гневливых реакций.
- Шкала «Социальная неадаптивность» (43 балла) позволила выявить признаки нарушения социальной адаптации, снижение эмпатии, коммуникативных навыков, гибкости и уверенности в процессе межличностного взаимодействия.

Проводимое лечение, включающее фармакологическую коррекцию избыточной массы тела с помощью «Редуксина», позволило добиться **убедительных результатов**.

Во-первых, к 6 мес наблюдения в основной группе у 83% пациенток (n=19) **индекс массы тела снизился** в среднем на 4 кг/м², у оставшихся 17% (n=4) — приблизительно на 2±0,5 кг/м². Все женщины контрольной группы за время исследования похудели примерно на 2 кг/м² (100%, n=20).

Во-вторых, **регулярность менструальной функции** восстановилась у всех женщин, принимавших «Редуксин» (100%, n=23), тогда как в контрольной группе — только у половины (55%, n=11).

И, наконец, в-третьих, лечение привело к **позитивной динамике психо-**



[Женщины с ожирением в результате терапии в среднем «сбросили» по 4 кг/м², кроме того, у них нормализовался менструальный цикл и заметно улучшились показатели психического состояния.]

логического состояния. При этом в основной группе спустя 6 мес от начала наблюдения результаты, оцениваемые по трём основным психологическим шкалам, были значимо лучше, чем в контрольной:

- улучшение показателей по шкале «Неуверенность в себе» в основной группе было в 1,7 раза выше, чем в контрольной (43 и 24% соответственно);
- улучшение показателей по шкале «Социальная неадаптивность» в основной группе — в 3 раза выше, чем в контрольной (44 и 14% соответственно);
- улучшение показателей по шкале «Аффективная неустойчивость» в основной группе почти вдвое превышало результаты контрольной группы (36 и 18%).

Наблюдение пациентов в рамках программы «ПримаВе-ра» позволило обратить внимание врачей на проблему ожирения как на психосоматическое нарушение. Учёт личностных особенностей, психических факторов, механизмов их включения в схему патогенеза болезни позволяет оказывать более грамотную медицинскую помощь женщинам с нерегулярным менструальным циклом и алиментарным ожирением. Интересно, что в данном случае время начала патогенетического терапевтического воздействия на эту когорту больных носит в том числе профилактический характер развития более серьёзных заболеваний, таких как инсулинорезистентность, поликистоз яичников, ановуляция, бесплодие. Применение комбинированного препарата с сибутрамином и микрокристаллической целлюлозой («Редуксин») в сочетании с диетическими рекомендациями у женщин с алиментарным ожирением позволяет добиться значимого снижения веса, нормализации менструальной функции и улучшения качества их жизни.

И всё же самое любопытное, что при этом женщина становится увереннее в себе, спокойнее, легче и с большим удовольствием общается с людьми. Более того, если опираться на опыт уже завершённого общероссийского наблюдательного исследования «Весна»¹³, то снижение массы тела может иметь прямым следствием восстановление фертильности. Очевидно, подобного рода терапия способна оказаться достойным тактическим выбором при бесплодном браке.



Специалисты не только гинекологии, но и любой медицинской отрасли знают: повышенная масса тела сопряжена с самыми разными заболеваниями, а значит, ликвидация этого фактора в прямом смысле слова «оздоравливает» пациентку. У гинекологов «свои счёты» с ожирением и свои же интересы в борьбе с ним — сохранение репродуктивного потенциала, восстановление и поддержка фертильности, прегравидарная подготовка, удержание правильного менструального цикла.

Однако и качество жизни женщины в последние годы гинекологи всё чаще «берут в работу», определяя цели лечения. И в этом смысле особенно удобно, когда одно лечебное мероприятие — нормализация массы тела — способно действительно решить сразу несколько проблем. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

РЕДУКСИН® – ЛИДЕР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА В РОССИИ¹



- Редуксин® обладает самой широкой доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих препаратов¹
- Редуксин® доказанно снижает вес, а также проявляет плеiotропный эффект (способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, ЧСС, САД, ДАД)¹
- Редуксин® позволяет сформировать правильное пищевое поведение, что способствует сохранению достигнутого результата на длительное время⁴
- Редуксин® имеет удобный режим приема: 1 капсула утром, независимо от приема пищи⁵



reduxin.pro



ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8 800 100 102 1

Литература: 1. По данным "Ай Эм Эс Хэлс" по итогам периода январь-октябрь 2013 г. 2. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией Diabetes mellitus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 5: спецвыпуск: 7-11. 3. Журавлева Н.В. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин. Вестник семейной медицины. 2013; 4. 4. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 5: спецвыпуск: 3-6. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



техно
уходящее
сегодня

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Кавитированные ультразвуком растворы в терапии акушерских и гинекологических заболеваний // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 [21]. — С. 87–93.

«Волшебные» пузырьки?

Кавитированные ультразвуком растворы в терапии акушерских и гинекологических заболеваний



Авторы: Евгений Юрьевич Глухов, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; Анна Михайловна Богданова, акушер-гинеколог, ЦГБ №7; Елена Николаевна Козырева, акушер-гинеколог, медицинская клиника «Здоровье 365» (Екатеринбург)

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Одно из мощных устремлений в современной медицине суммировано в ёмком термине «демедикизация». Полипрагмазия, малопредсказуемые лекарственные взаимодействия, которые в нашей стране остаются за пределами статистической регистрации и, следовательно, анализа, побочные эффекты, лекарственная устойчивость микробов — вот лишь начало того длинного перечня проблем, которые неминуемо влекут за собой нынешний расцвет фармакологии.

Об одном из удачных решений этого вопроса — применении кавитированных растворов — SP уже писал в 2012 году*. Сегодня редакция с большим удовлетворением публикует отчёт о большой работе, проделанной за два минувших года. Тема кавитированных растворов в акушерстве и гинекологии, что называется, «набирает обороты».

Обработку тех или иных предметов ультразвуком в жидкой среде ювелиры, реставраторы и прочие мастера используют давно и широко, и в первую очередь для бережного снятия всевозможных налётов. Поскольку медицину под определённым углом можно тоже рассматривать как разновидность «ремонта» живых тканей, то неудивительно, что ультразвуковую обработку ран, инструментов и даже рук хирурга с успехом применяют с 70-х годов XX века.

В наши дни ультразвук в медицине начали использовать ещё изобретательнее: например, с его помощью стало возможным безоперационное дробле-

ние камней в урологии — литотрипсия; другой пример — ультразвуковой скальпель. Даже стоматологи считают оптимальным решением именно ультразвуковую зубную щётку, правда только для тех пациентов, у кого ещё нет пломбированных зубов, иначе пломбы будут «вычищены» вместе с зубным налётом. В целом эффекты ультразвука, так многогранно воплотившиеся в различных медицинских отраслях, обусловлены двумя его свойствами: **тактовой селективностью** — способностью разрушать рыхлые (мертвые) ткани и отражаться от упругих (живых) тканей — и **акустической кавитацией** (холодным кипением), т.е. быстрым образованием и схлопыванием микроскопических пузырьков в жидкости, через которую распространяются ультразвуковые волны.

* Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Плотно Е.Э. и др. Ультразвуковая демедикизация? // StatusPraesens. 2012. №3 (9). С. 65–69.

[Ввиду микроскопичности кавитационных пузырьков ударная волна при их разрыве тоже имеет микромасштабы, что обеспечивает точное и бережное воздействие для очищения живых поверхностей.]

[Важно, что жидкость, кавитированная ультразвуком, и в лабораторных условиях, и *in vivo* обладает бактерицидными свойствами, т.е. она не позволяет патогенам адаптироваться к этому воздействию, как при антибиотикотерапии.]

Холодное кипение...

Кавитация (от лат. *cavita* — пуста) — образование микроскопических пузырьков газа и/или пара в жидкой среде, подвергшейся воздействию ультразвука. За счёт высокочастотной вибрации в жидкости возникают участки с пониженным давлением, на месте которых мгновенно формируются пузырьки, наполненные негорячим паром. Особенно выражен этот процесс на границах сред, различных по акустической плотности. Самое важное, что, как только разница давлений выравнивается, кавитационные пузырьки «схлопываются», излучая при этом ударную волну. Ввиду микроскопичности пузырьков ударная волна тоже

имеет **микромасштабы**; именно это обеспечивает очень точное и бережное воздействие, вполне подходящее для очищения ценных поверхностей, будь то шедевр эпохи Возрождения, дно раны или слизистая оболочка влагалища.

Таким образом, в целом можно говорить о ценных **биологических** эффектах ультразвука, обеспеченных именно явлениями кавитации и тканевой селективности, уже давно нашедших своё место в сфере медицины в целом и в гинекологии в частности (табл. 1). Однако 2010-е годы привнесли в сферу медицинского применения кавитации ещё две новости:

- разрушение бактериальных плёнок;
- усиление поступления в живые ткани лекарственных веществ¹.

...in vivo

Влияние ультразвука на поверхность, погружённую в жидкую среду, хорошо изучено, а вот изменения, происходящие при его воздействии на **живые клетки**, привлекли внимание специалистов сравнительно недавно.

Для понимания сути процесса следует уточнить, что влияние этого физического фактора на ткани может быть как контактным (через жидкостную среду), так и **непрямым**, когда ткани просто орошают мелкодисперсным кавитированным раствором. Именно бесконтактный метод оказался наиболее востребованным в акушерско-гинекологической практике: биологический и физико-химический эффект оказывается многосто-

Таблица 1. Кавитированная жидкость — многообразие действия

Свойство	Физиологическое следствие
Физиотерапевтическое действие	
Микровибрация и тепло	Массажно-циркуляторный эффект, избирательное увеличение проницаемости клеточных мембран ^{2,3}
Расширение микроциркуляторного русла в 2–3 раза	Улучшение трофики повреждённого органа, профилактика вторичного ишемического повреждения тканей ⁴
Нейрорефлекторное действие	
Снижение проводимости по аксонам, преходящая блокада синапсов	Анальгезия, гипосенсибилизация, ослабление признаков воспаления ^{4–6}
Механическое действие!	
Разрушение внеклеточного матрикса и мембран	Разрушение бактериальных плёнок, клеточных мембран бактерий и грибов, усиление поступления лекарственных веществ в ткани ¹
Частичное повреждение мембран и дискоординация метаболизма в клетках патогенов	Падение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам ⁴ (использование стандартных доз препаратов обеспечивает более выраженный, чем обычно, терапевтический эффект ^{7,8})
Разрушение клеточных элементов раневого отделяемого	Значительное усиление протеолитической активности экссудата
Фрагментация и отслойка некротического слоя	Интенсивное очищение раневой поверхности, облегчение проникновения фагоцитирующих нейтрофилов в патологический очаг ⁴
Биохимическое действие	
Кратковременное существование свободных радикалов и перекиси водорода в кавитированной жидкости	Окислительная инаktivация вирусов, расположенных вне клеток ^{2,4,9,10}
Стимуляция синтеза коллагена, созревания соединительной ткани	Ускорение регенерации, формирование более эластичного рубца ^{5,6,11}

ронним (см. табл. 1), но его «общий знаменатель» един, и он позволяет бороться с инфекцией и воспалением. Клинических «выгод» при этом сразу несколько — помимо собственно эффектов ультразвука методика даёт возможность избежать полипрагмазии и побочных реакций лекарственных воздействий.

Особенно обнадеживает, что жидкость, кавитированная ультразвуком, и в лабораторных условиях, и *in vivo* обладает **бактерицидными свойствами**, т.е. она не позволяет патогенам выжить и адаптироваться к этому воздействию, как это происходит при антибиотикотерапии. И даже если интенсивности прямого эффекта оказывается недостаточно для непосредственного разрушения особо стойкого микроорганизма, в нём всё равно происходят метаболические сдвиги, приводящие к его гибели.

Ниже приведены несколько работ 2014 года, освещающих возможности акушерско-гинекологического применения растворов, кавитированных ультразвуком.

Эндометриит. Бесплодие. Гипоплазия

На одной из клинических баз Уральского государственного медицинского университета группа исследователей применила кавитированные растворы в лечении 32 женщин с хроническим эндометриитом, гипоплазией эндометрия и **бесплодием**¹². Небольшое число участниц полностью объяснимо **суровыми критериями включения в исследование**: диагноз был подтверждён с помощью УЗИ и гистологического исследования — у всех пациенток были найдены воспалительная инфильтрация эндометрия, плазматические клетки, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. Средний возраст в группе составил 29,5 года, средний стаж бесплодия — 2,5 года.

До лечения, по данным микробиологического исследования цервикального отделяемого, рост условно-патогенной микрофлоры в титре меньше 10^4 (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и др.) был зафиксирован лишь у 10% женщин. У остальных посевы оказались стерильны, что в общем подтверждает **неинфекционный генез** диагностированных нарушений. С целью диагностики внутриматочной патологии, являющейся причиной бесплодия, 14 пациенткам выполнена гистероскопия, и только у двух из них не была визуализирована картина хронического эндометриита, однако у всех больных удалось подтвердить диагноз гистологически.

Лечение предусматривало от одного до трёх курсов орошений полости матки кавитированной жидкостью (антисептиками и растворами иммуномодулирующих препаратов) примерно с 6-го дня менструального цикла; каждый курс состоял из пяти процедур, проводимых с помощью ультразвукового кавитационного аппарата «Фотек АК100-25». Длительность ультразвукового воздействия не превышала 3–5 мин. Повторные курсы выполняли после перерыва в два или три менструальных цикла.

Для первого и второго курса лечения использовали 0,05% водный раствор хлоргексидина, для третьего — раствор иммуномодулирующего препарата.



С учётом неинфекционного генеза имеющихся у пациенток нарушений за критерии эффективности были приняты два ключевых показателя: динамика роста М-эха при УЗИ и число наступивших беременностей. Результаты оказались довольно убедительными.

Во-первых, толщина эндометрия по итогам трёх курсов в среднем увеличилась на 52%. Беременность (после

двух с половиной лет бесплодия в среднем!) возникла у восьми женщин — у каждой четвёртой, что явным образом свидетельствовало об улучшении условий для имплантации плодного яйца. Во-вторых, попутно было установлено, что у всех участниц уже после первого цикла орошений бактериальные посевы образцов, взятых из цервикального канала, стали стерильными.

[Реабилитация рецепторного поля эндометрия особенно актуальна после прерывания регрессирующей беременности, и здесь кавитационное орошение полости матки действительно перспективно. Поневоле вспоминается аналогия с «живой водой», восстанавливающей «жизненные силы».]



© Sergey Pavlov / Shutterstock.com

Регрессирующая беременность: реабилитация

Реабилитационные возможности кавитированных растворов весьма будоражат воображение. Было доказано, что после замершей беременности под влиянием обсуждаемой методики репродуктивная система «настраивается заново» и вновь становится способной к зачатию и вынашиванию.

Воздействие кавитированного ультразвуком раствора на рецепторное поле эндометрия тщательно изучили сотрудники Научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества под руководством канд. мед. наук Оксаны Александровны Мелкозёровой¹³. Были обследованы 100 женщин, причём 92 из них перенесли замершую беременность в I триместре, из которых 70 пациенток — только что, а 22 — по данным анамнеза, и у них диагноз «хронический эндометрит» был подтверждён гистологически. Ещё восемь составили группу сравнения. Первую группу разделили ещё на две: в подгруппу 1А (основную группу) вошли 38 пациенток, которым выполняли кавитационные орошения, а в подгруппу 1Б (группу сравнения) — 32 женщины, получавшие традиционную терапию. Кавитационное орошение полости матки у женщин с только что прервавшейся замершей беременностью начали проводить на 3-й день после вакуум-аспирации плодного яйца, а в группе пациенток, имевших замершую беременность в анамнезе, — на 7–9-й день цикла. Курс состоял из пяти процедур длительностью по 3–5 мин.

Результативность метода оказалась следующей: гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтвердили восстановление рецепторного аппарата эндометрия у 67% участниц с только что прервавшейся замершей беременностью (первая группа). Отсроченное начало мероприятий в группе женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе (вторая группа) привело к тем же результатам лишь у 55% участниц. Таким образом, на эффективность лечения с использованием растворов, кавитированных низкочастотным ультразвуком, в заметной

степени влияет время начала терапии: **чем раньше, тем лучше**. Без кавитационных орошений показатель не превысил 25%.
Реабилитация ретроперитонеального поля эндометрия особенно актуальна после прерывания регрессирующей беременности, и здесь кавитационное орошение полости матки действительно перспективно. Поневолле вспоминается аналогия с «живой водой», поскольку речь идёт не только о морфологическом и функциональном восстановлении повреждённых тканей, но и о возвращении женщине способности к деторождению.

Послеродовой эндометрит:
профилактика

Ранее SP уже рассказывал о впечатляющих результатах лечения эндометритов и эндомиометритов после родов или осложнённых аборт при использовании жидкостей, кавитированных ультразвуком*. Эксперты Московского областного перинатального центра под руководством Ирины Владимировны Черниговой исследовали ценность методики для профилактики послеродового эндометрита у рожениц группы высокого риска¹⁴. По дизайну работа представляла собой открытое контролируемое исследование с участием 188 женщин, имевших один или несколько из следующих анамнестических критериев включения:

- лохиометра;
- гипертермия в родах;
- длительный безводный промежуток;
- ношение акушерского пессария либо корригирующие швы на шейке матки;
- оперативное родоразрешение.

Основную группу составили 88 женщин, которым в дополнение к традиционным лечебно-профилактическим мероприятиям обрабатывали полость матки 1% раствором диоксида (10 мл антисептика, разведённого в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия), кавитированным низкочастотным ультразвуком при помощи аппарата

* (м. статью Т.А. Обскаловой, Е.Ю. Глухова «Растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, — альтернатива антибиотикам?» [StatusPraesens. №3 (9). С. 65–69].

«Фотек АК100-25». В группу сравнения вошли 100 пациенток, добровольно ограничившихся традиционными лечебно-профилактическими мероприятиями. Исходное состояние рожениц обеих групп было сопоставимым: патогенную и условно-патогенную микрофлору в бактериальных посевах обнаружили у 99 и 97% соответственно, видовой состав не имел достоверных различий.

Каждая процедура орошения полости матки продолжалась 3–5 мин; более 2 раз применять методику никому не понадобилось (важная мысль: это не сложнее, чем столь популярное в российских родовспомогательных учреждениях ультрафиолетовое облучение швов на промежности). Первую процедуру назначали на 2–3-и сутки после родов, благодаря чему участие в исследовании не только не задерживало выписку роженицы (напомним, относящейся к группе высокого риска инфекционных осложнений!), но даже ускоряло её возвращение домой — в сравнении с группой контроля (табл. 2).

Следуя актуальному веянию, авторы делают упор на экономическую целесообразность предложенного: включение методики в схему терапии не просто результативно предупреждает грозные гнойно-септические осложнения послеродового периода, но также позволяет обойтись без лишних назначений, сэкономить время, медикаменты, трудовой ресурс медицинских работников. А коллеги-неонатологи высоко оценят возможность снижения лекарственной нагрузки на организм кормящей матери.

Хирургический аборт:
профилактика осложнений

Хирургические аборты, вернее, их нелицеприятно высокая доля в структуре прерывания беременности — одна из наиболее трудно решаемых проблем российского здравоохранения. Несмотря на то что абсолютное число абортов, по данным официальной медицинской статистики, всё же становится ниже, вклад этой процедуры в причины материнской смертности по-прежнему значителен.

Избежать потенциального аборта возможно, как правило, только одним способом: с помощью своевременной просве-

Таблица 2. Действенность орошения полости матки кавитированным раствором диоксида в рамках профилактики послеродового эндометрита

Критерий эффективности	Основная группа с кавитационным орошением (n=88)	Группа контроля без кавитационного орошения (n=100)
Наличие послеродового эндометрита	Ни одного случая	4%; были назначены хирургическая санация полости матки, антибактериальная терапия
Микробиологический контроль	Нет роста патогенов, у 65% восстановлена лактофлора влагалища	Патогенная микрофлора; скудные лактобактерии (10 ² КОЕ/мл) определены лишь у 13%
Среднее количество койко-дней после самопроизвольных родов	3,6	4,8
Среднее количество койко-дней после абдоминальных родов	5,2	6,7

тительской работы, в первую очередь предоставляющей информацию о рациональной и адекватной контрацепции. Однако, учитывая удручающе медленное снижение потребности россиянок в искусственных прерываниях беременности, следует сделать всё возможное для повышения безопасности этой процедуры, если уж обойтись без неё не удалось.

[Помимо бактерицидных свойств растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, обладают ещё и иммуноактивным действием, особенно в лечении состояний, когда местный иммунитет угнетён.]

На кафедре акушерства и гинекологии Уральского государственного медицинского университета и в клинике «Гармония» (Екатеринбург) задались вопросом: как изменятся исходы аборт, если за 1–2 ч до манипуляции всего лишь в течение 1 мин обработать влагалище женщины 0,05% кавитированным раствором хлоргексидина¹⁵? Ведь это не сложно и недорого, если соответствующая аппаратура есть в учреждении.

В контролируемом исследовании были изучены данные о течении реабилитационного периода 829 женщин (!), перенёвших хирургический аборт в 5–12 нед гестации. Участницы были ран-

доминированы на две равные и статистически сопоставимые группы. Половине перед процедурой обработали влагалище кавитированным раствором, а в группе сравнения женщины прошли местную либо системную медикаментозную профилактику вагинитов и цервицитов уже после выскабливания.

Детали лабораторных исследований приведены в табл. 3; следует отметить,

что быстрое и полное очищение влагалища от патогенов при использовании кавитированного раствора совершенно ожидаемо улучшило исходы хирургического аборта: всего 1,6% инфекционных осложнений против 3,6% в группе контроля, причём большая разница в показателях была зафиксирована в отношении эндометрита у тех, кто прерывал свою **первую** беременность (наиболее уязвимый контингент).

У внимательного читателя возникает резонный вопрос: насколько полученные результаты стойки, особенно когда влагалище после обработки оказывается стерильным, ведь это противостоит

но? Для ответа авторы работы случайным образом выбрали 104 участниц и сразу после орошения дополнительно провели у них ПЦР в реальном времени. Биоценоз влагалища у женщин оказался существенно лучше, чем до вмешательства: абсолютный нормоценоз был диагностирован в 68% наблюдений (до орошения — 38%), условный нормоценоз — в 13% (до орошения — 37%), выраженный дисбиоз — в 5% (до орошения — 15%), умеренный дисбиоз — в 14% (до орошения — 11%).

В буквальном смысле **«минутное дело»** подготовки половых путей к хирургическому аборту с помощью орошения кавитированными растворами позволяет значительно улучшить характеристики биоценоза влагалища при минимальной медикаментозной нагрузке и заметно снизить частоту последующих инфекционных осложнений.

(мыть микоплазму
навсера!

Помимо бактерицидных свойств растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, обладают ещё и **иммуноактивным действием**, особенно в лечении состояний, когда местный иммунитет угнетён. Сотрудники кафедры микробиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск) получили интересные результаты при комбинированной терапии цервицитов, вызванных микоплазменной инфекцией, у женщин репродуктивного возраста. В том, что обработка кавитированным раствором поможет справиться с патогенами, исследователи не сомневались, но в первую очередь их интересовали изменения факторов местного иммунитета и общей картины микробиоценоза половых путей.

Все 60 участниц принимали по 500 мг джозамицина трижды в день на протяжении 10 сут, однако половине из них также были назначены процедуры орошения влагалища физраствором, кавитированным с использованием аппарата «Фотек АК-100». Уже на 4-й день стали заметны различия: только антибактериальная терапия обеспечила уменьшение клинических симптомов

Таблица 3. Изменения микроскопии вагинального отделяемого до обработки влагалища кавитированным раствором и после неё

Микроскопическая картина	До манипуляций	После манипуляций
Преобладание палочек, в том числе лактобацилл	48%	53%
Преобладание кокков	26%	12%
Смешанная микрофлора	11%	6%
Грибовые клетки и мицелий	28%	3%
Маркеры бактериального вагиноза	16%	1%
Полное отсутствие микрофлоры	3%	29%
Лейкоциты в мазке из шейки матки (более пяти клеток в поле зрения)	89%	16%
Лейкоциты в мазке из влагалища (более пяти клеток в поле зрения)	63%	12%
Индекс воспаления более 1,0 (высокий)	40%	16%

у каждой десятой, а с добавлением кавитационного лечения — у каждой третьей пациентки.

К 10-му дню клиническое выздоровление без ультразвукового лечения произошло у 57%, а среди посещавших процедуры — у 87%. По завершении работы анализы пациенток, получавших терапию кавитированным раствором, говорили об отчётливой тенденции к нормализации местного иммунитета: уменьшение общего числа и количества живых лейкоцитов, повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, концентрации секреторного иммуноглобулина А, дефензинов и лактоферрина. Пул лактофлоры в вагинальном биоценозе этих женщин также достиг физиологических значений. У женщин, получавших только антибиотики, общее число лейкоцитов тоже снизилось, однако прочие функциональные показатели остались такими же, как и до лечения; по завершении курса в мазках из половых путей этих пациенток обнаруживали патогены группы *Enterobacteriaceae* и *C. vaginalis*, а «поголовье» лактобактерий было значительно меньше нормы.

Итоговые данные по эффективности были получены через 1 мес после окончания терапии: полное исчезновение симптомов воспаления произошло у 97% участниц, дополнительно получавших орошение кавитированными растворами, а на фоне базовой антибактериальной терапии — у 90%.



К сожалению, оборудованием для применения кавитированных растворов пока владеют лишь немногие лечебные учреждения. Однако там, где организационные, финансовые и прочие трудности не стали непреодолимой преградой на пути деятельных врачей и организаторов здравоохранения, результаты получаются поистине вдохновляющие. В Екатеринбурге, в областном центре лечения послеродовых заболеваний (ЦГБ №7) эту методику применяют уже больше 3 лет в комплексной терапии послеродового эндометрита и эндомиометрита, послеродовых язв промежности и при нагноении послеоперационных швов передней брюшной стенки после кесарева сечения* (исключение: контактная обработка противопоказана при зрелых грануляциях на раневой поверхности)³.

Перспективы применения кавитированной жидкости для медицинских целей в настоящее время выглядят довольно привлекательно. Чтобы в этом убедиться, достаточно сформулировать соответствующий запрос в любом достойном интернет-хранилище информации, к примеру на ресурсе www.pubmed.com. С каждым годом число исследовательских работ, обзоров и метаанализов, так или иначе касающихся этого феномена, растёт, а темы становятся всё более сложными и многогранными. Утешительно видеть, что наступление эры антибиотиков не может заставить научное сообщество унывать или сидеть сложа руки: подобран ещё один ключ к пониманию биологических нюансов, появилось новое средство, позволяющее регулировать взаимоотношения вида *Homo sapiens* и микромира, откуда приходят патогены. Значит, ещё поборемся. **SP**

* Видео см. на сайте www.praesens.ru/272.



НИЗКОЧАСТОТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ФОТЕК АК101

КАВИТАЦИОННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АППАРАТ

- Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы
- Лечение и профилактика острого эндометрита после родов, аборта, выкидыша
- «Экспресс-санация» половых путей перед оперативными вмешательствами
- Обработка раневой поверхности после хирургических вмешательств
- Активная санация нагноившихся послеоперационных швов



Санация влагалища и шейки матки кавитированными лекарственными растворами при кольпите



Шейка матки до обработки

Воздействие направленной кавитационной струей



Шейка матки через сутки после обработки



Местная санация полости матки за счет кавитационного распыления растворов при эндометрите



Ультразвуковая обработка гнойной раны передней брюшной стенки



Тел./факс: +7 (343) 216 19 89
E-mail: fotek@fotek.ru
www.fotek.ru

На правах рекламы

опе
рати
ОН
ная

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Пучков К.В., Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Кайибханова К.М. Инновационные подходы в хирургическом лечении миомы матки // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №4 (21). — С. 95–102.



сохранить, нельзя удалить

Инновационные подходы в хирургическом лечении миомы матки



Авторы: Константин Викторович Пучков, докт. мед. наук, проф., директор АНО «Центр клинической и экспериментальной хирургии»; Наталия Михайловна Подзолкова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последиplomного образования; Вера Вячеславовна Коренная, канд. мед. наук, доц. той же кафедры; Ксения Михайловна Кайибханова, врач акушер-гинеколог, аспирант той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Ольга Вершинская

Удалять или сохранять матку — один из самых непростых вопросов в практическом акушерстве и гинекологии, тем более что перечень показаний к гистерэктомии действительно обширен. На настоящий момент оргауноносящий подход — далеко не единственное решение для многих клинических ситуаций, однако, идя путём наименьшего сопротивления, врачи (ША в год проводят около 490 тыс. гистерэктомий¹, тогда как российские акушеры-гинекологи — около 130 тыс.² И хотя российская статистика несколько утешительнее американской, резервы по снижению частоты радикальных операций далеко не исчерпаны. В том числе в рамках лечебных стратегий при миоме матки.

В настоящей статье представлены три инновационные методики, позволяющие в максимальной степени сократить чрезмерный радикализм в преодолении этой распространённой клинической проблемы.

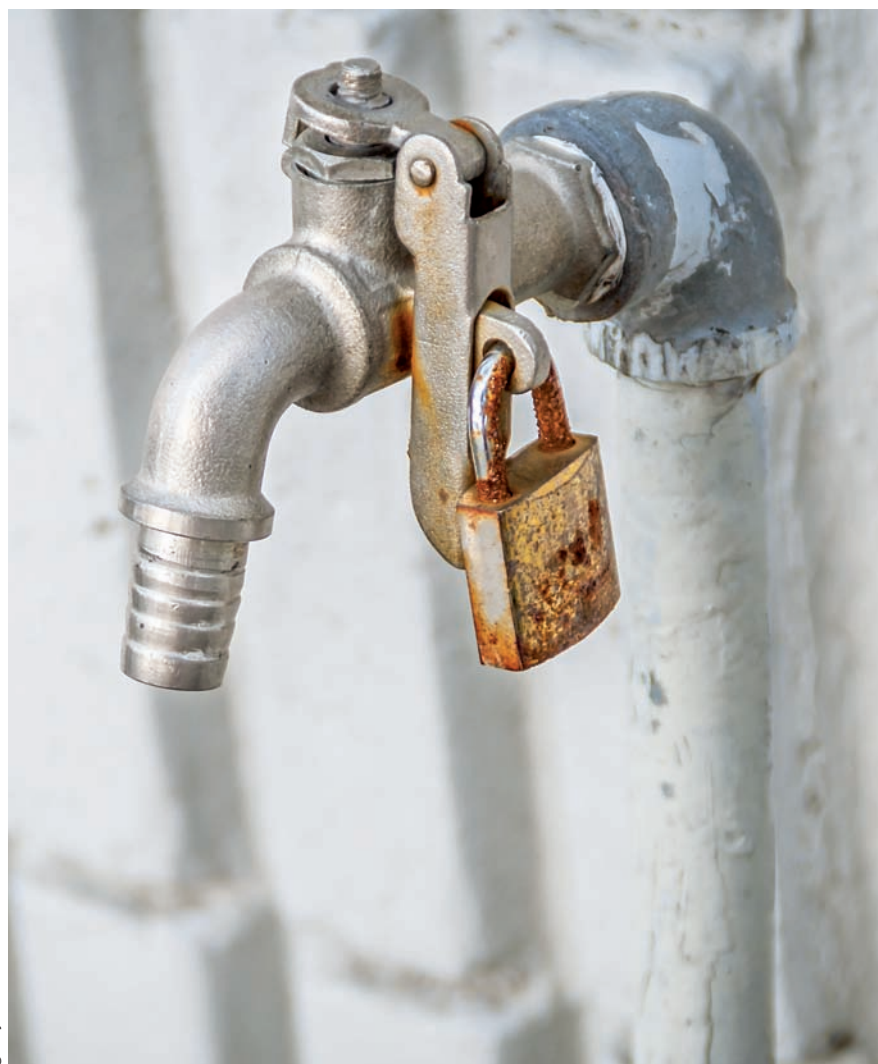
Первую успешную тотальную гистерэктомию — влагалищным доступом — провёл в 1813 году Конрад фон Лангенбек (Conrad J.M. von Langenbeck), генеральный хирург ганноверской армии³. И это стало глобальным достижением, особенно если учесть, что эфирный наркоз был впервые представлен публике только в 1846 году (Уильям Т.Г. Мортон, США). Сегодня, спустя почти два века, в числе оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста гистерэктомия занимает **второе** место — чаще выпол-

няют только кесарево сечение⁴. Однако «...много — не значит здорово».

Неоптимальное решение

За сухими цифрами статистики скрывается простой факт: у пациенток, перенёсших подобные радикальные операции, в 2 раза чаще, чем в популяции в целом, фиксируют артериальную гипертензию, в 3,5 раза чаще — мастопатии.

[Примерно половине женщин старше 40 лет во время операции попутно удаляют яичники «на всякий случай, раз уж всё равно зашли в брюшную полость».]



© JoeyPhoto / Shutterstock.com

Способы снижения интраоперационной кровопотери при лапароскопической миомэктомии

Метод	Эффективность	
	MD*, мл	Достоверность
Перицервикальный турникет	–289,4 мл	95% ДИ [–406,6]–[–172,3]; I ² =95%
Вазопрессин (инфузионно в низких концентрациях)	–246 мл	95% ДИ [–434,6]–[–57,16]; I ² =98%
Транексамовая кислота (внутривенно)	–243 мл	95% ДИ [–460]–[–26]
Мизопроустол (400 мкг за 1 ч до операции)	–98 мл	95% ДИ [–229,2]–[–68,8]; I ² =43%
Бупивакаин + эпинефрин (инфузионно 0,25% раствор)	–68,6 мл	95% ДИ [–93,7]–[–43,5]
Окситоцин (внутривенно)	Не эффективно	—
Морцелляция <i>in situ</i>	Не эффективно	—

* MD (mean difference), мл — показатель, характеризующий количество крови, которое удалось сохранить при использовании метода по сравнению с отсутствием вмешательства. Чем ниже показатель, тем меньше объём кровопотери и тем эффективнее способ.

тию; в 5 раз возрастает риск психоэмоциональных нарушений⁵. И это **без учёта** эндокринной перестройки, типичной для хирургической менопаузы, — слишком часто, то есть примерно 50% (по данным CDC 2009 года*) женщин старше 40 лет во время операции попутно удаляют яичники «на всякий случай, раз уж всё равно зашли в брюшную полость». В итоге неминуемо страдает качество жизни пациентки, причём в отсутствие однозначных показаний к удалению матки с придатками состояние дефицитарности будет нести очевидно ятрогенный подтекст.

Ситуация становится ещё более драматичной, когда удаление матки предстоит женщине, не реализовавшей свои **репродуктивные** планы. А поскольку всё больше наших соотечественниц отодвигают рождение первого и последующих детей на более поздний возраст (см. инфографику на 88-й полосе), проблема миомы в прегравидарный период всё чаще становится предметом дискуссий и даже научных конференций. Как тут не вспомнить слова известного советского акушера-гинеколога, проф. С.Б. Голубчина: «...Сохранить орган или часть его — благородная задача хирурга. Полное удаление органов, имеющих функциональное значение и играющих определённую роль в балансе организма, — калечащая, уродующая операция».

Согласно данным, представленным в июне 2013 года на конгрессе по репродуктивной медицине в Москве** известным немецким акушером-гинекологом проф. Мартином Силлемом (Martin Sillem), в развитых странах (ведущих чёткую статистику) от миомы матки страдают более 44 млн женщин старшего **репродуктивного** возраста (старше 35 лет): 24 млн приходится на долю европейских пациенток и более 20 млн — на жительниц Северной Америки. И это при том, что неучтёнными остаются Азия, Африка, Южная Америка... В России распространённость этого заболевания достигает 23% у женщин 35–55 лет⁶, а это означает, что каждая **четвёртая** женщина страны

* См. статью В.Г. Мозеса «Эндокринные аспекты оперативной гинекологии» (StatusPraesens. 2012. №5 [11]. С. 46).

** XXVI Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» проходил в Москве 10–13 июня 2013 года.

рано или поздно рискует оказаться перед сложным решением о **сроке** оперативного вмешательства по поводу миомы.

Современные инновации позволяют перевести вопрос о сроке операции в другую плоскость — можно ли вообще обойтись **без** хирургического вмешательства? А если оно неизбежно, то можно ли снизить его травматичность? Похоже, с позиций дня сегодняшнего на все эти вопросы можно дать утвердительные ответы.

1. «Бескровная» миомэктомия?

В реалиях нынешнего времени идеальное решение при миоме — лапароскопическая миомэктомия. Но у врачей она не в приоритете. Почему? Всё просто: технические условия эндоскопического доступа увеличивают объём операционной кровопотери. А это, в свою очередь, продлевает время операции (и длительность наркоза), увеличивает частоту интра- и послеоперационных осложнений⁷. Вызывает опасения также риск несостоятельности рубца на матке, поскольку нередко вместо тщательного ушивания ложа миоматозного узла (что при лапароскопическом доступе по понятным причинам затруднено) врачи прибегают к интенсивной коагуляции. Это, безусловно, решает тактическую задачу остановки кровотечения, но малопримемлемо в стратегическом отношении, особенно если женщина не отказывается от будущих беременностей.

Ситуацию осложняет тот факт, что, согласно выводам кокрейновских обзоров, далеко не все методы, применяемые для сокращения риска кровотечения при миомэктомии, достаточно эффективны. Наилучших результатов достигают при использовании вазопрессина, перидеривикального турникета и транексамовой кислоты при её внутривенном введении (см. табл.)^{8,9}. При том что, по данным литературы, объём кровопотери во время консервативной миомэктомии может достигать 1000–1200 мл^{10,11}, её сокращение на треть или хотя бы на четверть действительно минимизирует травматичность вмешательства, которое часто приходится проводить на фоне сопутствующей анемии. Таким образом, по-прежнему актуальным остаётся поиск методов, которые позволили бы существенно уменьшить интраоперационную кровопотерю. Идеал, пока недостижимый, — **бескровная** миомэктомия. Хотя кое-что в этом направлении уже достигнуто.

Авторы статьи предложили и успешно апробировали новый способ достоверного снижения объёма кровопотери при лапароскопической миомэктомии — методику **временной окклюзии внутренних подвздошных артерий***.

Техника её выполнения состоит в следующем. После того как наложен пневмоперитонеум и введены троакары, пациентку переводят в положение Тренделенбурга. При ревизии малого таза с обеих сторон визуализируют зону бифуркации общих подвздошных артерий и мочеточники, рассекают париетальную брюшину над внутренними подвздошными артериями на протяжении 2–3 см и отводят мочеточники латеральнее. Затем путём послойной диссекции выделяют внутрен-

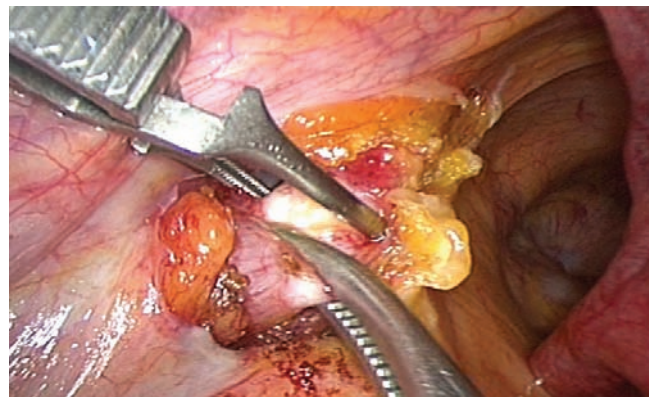
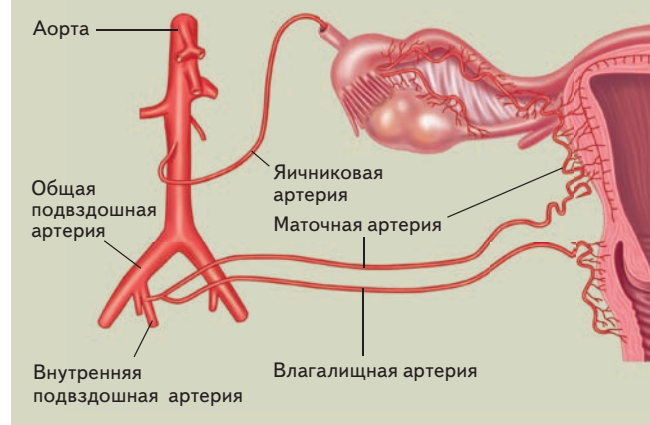
ние подвздошные артерии, на которые с помощью зажима Endoclinch накладывают мягкие зажимы для пережатия сосудов Де Бейки. После пережатия артерий выполняют стандартную процедуру миомэктомии, но уже в «бескровном» поле, что обеспечивает минимальную кровопотерю.

Во избежание травмы подвздошных сосудов необходимо соблюдать следующие требования.

- При выделении артерии путём послойной диссекции важно следить, чтобы кончики инструментов работали по безопасному вектору от сосуда.
- Накладывать сосудистые зажимы следует также через троакар на стороне артерии.
- Предпочтительнее использовать сосудистые зажимы со скруглёнными кончиками.
- Выделять заднюю поверхность внутренней подвздошной артерии следует на участке, где артерия максимально отстоит от стенки общей подвздошной вены.

[Проф. С.Б. Голубчин: «...сохранить орган или часть его — благородная задача хирурга. Полное удаление органов <...> — калечащая, уродующая операция»].

Наложение сосудистых зажимов на внутреннюю подвздошную артерию.



* Пат. 2407467 Российская Федерация, МПК А 61 В 17/42. Гинекологические или акушерские инструменты или способы / Пучков К.В.; заявитель и патентообладатель. 2009126946/14 заявл. 13.07.2009; опубл. 27.12.2010. Бюл. №36.

Обязательное техническое условие операции, которая обеспечивает её наибольшую безопасность, — установка маточного манипулятора типа. Это позволяет добиваться выгодной экспозиции органов малого таза как при выделении подвздошных артерий, так и при ушивании ложа миоматозного узла. Особенно полезен маточный манипулятор при низком расположении узлов или при их локализации по задней стенке матки.

Соблюдение этих рекомендаций позволяет решить сразу несколько задач. Методика минимизирует, во-первых, стандартную для лапароскопической миомэктомии кровопотерю, а во-вторых, электрохирургическое воздействие на миометрий. Кроме того, из-за лучшей визуализации «бескровного» поля существенно сокращается риск случайного проникновения в полость матки. В результате создаются самые оптимальные условия для последующего формирования состоятельного рубца.

Метод временной окклюзии внутренних подвздошных артерий при лапароскопической миомэктомии подтвердил свою результативность в масштабном 5-летнем исследовании (проф., докт. мед. наук Пучков К.В. и соавт.). За период с января 2009 года по март 2014 года операцию перенесли **678 пациенток** в возрасте от 21 до 49 лет. Исходные характеристики статуса пациенток отражали всю сложность предстоящего вмешательства: размеры узлов колебались от 1 до 16 см, а их количество у некоторых обследуемых достигало двенадцати. При этом доля женщин с множественными и труднодостижимыми узлами составила около 65%.

Средняя продолжительность миомэктомии с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий составила 65 ± 20 мин, из которых 12 ± 6 мин приходилось на сосудистый этап операции. Объём кровопотери в среднем был равен **55 ± 10 мл** (!). Уровень гемоглобина после миомэктомии снизился весьма незначительно — на 6 ± 2 г/л. Ни одной из пациенток в интраоперационном или в раннем постоперационном периоде не понадобилось переливание компонентов крови или кровезаменителей.

После миомэктомии всем женщинам на протяжении 5–7 дней назначали антибиотики из группы цефалоспоринов III поколения (с интраоперационным введением первой дозы) и утеротоническую терапию в течение 3 дней. Болевой синдром купировали нестероидными противовоспалительными препаратами на протяжении 4–5 сут. Оценка болевой симптоматики с применением визуально-аналоговой шкалы* показала, что выраженность боли у пациенток, перенёвших операцию (как с временной окклюзией артерий, так и без неё), никоим образом не различалась. Иными словами, использование этого метода позволило избежать клинически значимой ишемии тканей и, как следствие, сильных болевых ощущений.

Предвосхищая возражения скептиков о недопустимом риске кровотечений в область швов на миометрии после снятия зажимов и восстановления кровотока, авторы контролировали состояние послеоперационного рубца на 7-е сутки, а также через 1, 3 и 6 мес после операции. Ни у одной из **678 женщин гематом** в области швов на матке не обнаружили.

* Подробнее о визуально-аналоговой шкале оценки боли см. в статье Г.Б. Дикке «Менструальная мигрень: новое в доказательных подходах» [StatusPraesens. 2014. №6 [17]. С. 78–83].



2. Инновации шовного материала

Ещё одна любопытная инновация, повышающая шансы женщин с миомой на сохранность матки после миомэктомии, — особый шовный материал. Речь идёт о **самофиксирующихся** нитях с насечками, ориентированными в пространстве в одном направлении. Такая структура позволяет нити свободно скользить по ходу шва и «стопориться» при попытке смещения её в обратную сторону (полная аналогия с «гладить по шерсти/гладить против шерсти»). Самое примечательное, что такой шовный материал не требует завязывания узлов — концы нити фиксируются по анкерному типу, что и стало основой для их названия — **анкерные**.

Несмотря на кажущуюся простоту самофиксирующегося шовного материала, преимущества его перед стандартными нитями действительно впечатляют. Известно, что для адекватной васкуляризации шва (и нормального течения процессов заживления и ремоделирования в нём) необходимо обеспечить **равномерное распределение натяжения** вдоль раны. И в этом — один из «камней преткновения» обычных узловых швов. Добиться **одинакового** натяжения нитей в каждом шве весьма непросто, к тому же сила натяжения нити около самого



© Ricard Vague / Shutterstock.com

[Чтобы избежать ослабления шва, хирурги вынуждены прикладывать чрезмерные усилия и нередко перетягивают узлы. А это прямой путь к ишемизации тканей с малопредсказуемыми последствиями.]

узла заметно снижена — от 35 до 95%¹². Чтобы избежать ослабления шва, хирурги вынуждены прикладывать чрезмерные усилия и нередко **перетягивают** узлы. А это прямой путь к ишемизации с малопредсказуемыми последствиями.

С одной стороны, ишемизированные ткани не могут обеспечить достаточной интенсивности репаративных процессов — уменьшается пролиферация фибробластов, что становится основой для формирования в дальнейшем неполноценного рубца. Второй неблагоприятный сценарий — микронекрозы ткани, запускающие асептическое воспаление с последующим спайкообразованием.

Кроме того, узел сам по себе представляет зону наибольшей концентрации инородного материала, что может вызвать выраженную воспалительную реакцию. Несложно предположить, что при любом развитии событий репродуктивные планы женщины могут оказаться под угрозой.

Использование анкерных нитей позволяет избежать всех перечисленных рисков. Причём постепенное соединение небольших участков миометрия обеспечивает довольно чёткое совпадение краёв раны, а значит, способствует надёжному гемостазу^{13–15} и сокращению времени операции¹⁶, а также срока пре-

бывания пациентки в стационаре. При этом частота возможных осложнений остаётся на прежнем уровне; не происходит повышенного формирования спаек и изменения клеточного состава рубца, что было ранее подтверждено в работах немецкой команды специалистов под руководством Джона Эйнарссона (J.I. Einarsson et al.)¹⁵.

Ещё один вопрос, который закономерно возникает при использовании анкерных нитей, — насколько надёжно они фиксируют ткани? Ведь известно, что их линейная прочность значительно ниже, чем у стандартного шовного материала (полилактиновых и полидиок-

сановых нитей). На самом деле ответ был получен ещё несколько лет назад: проведённые независимые исследования^{17,18} подтвердили надёжность фиксации анкерной нити, сравнимую с традиционной методикой, а также показали, что по прочности соединения краёв раны самофиксирующийся шовный материал аналогичен стандартным нитям.

Довольно интересно, что с появлением нового типа нитей несколько трансформировалось понятие «этажности» при восстановлении слоёв миометрия. Традиционно при миомэтомии описывают одно-, двух- и трёхрядные швы. Однако применение самофиксирующегося шовного материала не ограничено строго определённым количеством рядов; их число зависит исключительно от глубины раны.

Эффективность и безопасность нити V-Lock* при лапаротомной и лапароскопической миомэтомии была изучена в собственном исследовании, проведённом авторами статьи. В испытании участвовали 75 пациенток; обязательным условием включения было наличие одного интрамурального миоматозного узла с диаметром свыше 6 см или двух и более интрамурально-субсерозных узлов с диаметром свыше 4 см.

[Появление нового антипрогестина II поколения — улипристала ацетата — позволило выйти на новый уровень в эффективном ведении пациенток с миомой матки.]

В первой группе (37 участниц) использовали анкерную полидиоксановую нить (V-Lock 180 «0»). Во второй группе исследуемых (38 пациенток) в качестве шовного материала выбрали обычную полиглактиновую нить (Vicril «0»); швы накладывали непрерывные или отдельные Z-образные. Лапаротомный и лапароскопический доступы применяли с равной частотой в каждой группе пациенток.

Оценивали результат методом «случай—контроль». Анализ показал, что использование анкерных нитей **сокращает**

время ушивания ложа миоматозного узла на 30—40% и обеспечивает гораздо более анатомичное сопоставление слоёв миометрия (что подтверждало УЗИ, проведённое через 7, 30, 90 и 180 дней после операции). Структура миометрия в области рубца имела более однородное строение, матка сокращалась равномерно по всем направлениям, гематом или других УЗ-признаков осложнённого течения послеоперационного периода не отмечали. Спустя полгода после операции сонография подтвердила состоятельность рубцов у всех пациенток.

3. Без операции?

Медикаментозная терапия при миоме матки до недавнего времени была представлена двумя группами средств. Препараты из первой группы призваны ослабить симптоматику заболевания (препараты железа, анальгетики). Вторая же группа способна обеспечить патогенетически обоснованное воздействие, направленное на уменьшение размеров узлов при подготовке к оперативному вмешательству.

Традиционно для этой цели используют агонисты ГнРГ; блокируя всю гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, они прерывают патогенетические механизмы пролиферации клеток миомы, связанные с избыточным влиянием прогестерона. Указанные препараты действительно хорошо справляются с уменьшением размеров миоматозных узлов, однако у них есть и весьма серьёзные недостатки, в числе которых в первую очередь два.

Первый — состояние искусственной менопаузы, которое клинически проявляется всеми признаками климактерического синдрома. Более того, при длительной терапии (более 6 мес) у женщин вследствие дефицита эстрогеновых влияний могут развиваться остеопения и нарушения сердечно-сосудистой системы. Недопустимость таких ятрогенных побочных эффектов заставляет искать другие альтернативы. Вторая причина неоптимальности агонистов ГнРГ, с которой сталкиваются хирурги, заключается в том, что эти препараты нивелируют границы между миоматозным узлом и здоровой тканью миометрия, чем затрудняют выполнение миомэтомии. Это значительно ограничивает их применение.

Именно поэтому появление нового антипрогестина II поколения (селективного модулятора прогестероновых рецепторов) — улипристала ацетата — позволило выйти на новый уровень в эффективном ведении пациенток с миомой матки. Новый препарат обеспечил две возможности: добившись существенного сокращения миоматозных узлов в размерах, подготовить женщину к операции или же вовсе отказаться от хирургического лечения.

Способность этого препарата подавлять рост миоматозных узлов (за счёт селективного антипролиферативного действия и индукции апоптоза) была доказана в 2008—2011 годах^{20,21}. Важно, что действие улипристала ацетата распространяется исключительно на ткани узла, не затрагивая здоровые мио-

* система V-Lock (ЦША) изготовлена из монофиламентной рассасывающейся полидиоксановой нити, период биодеградации которой составляет 180 дней, что крайне важно, поскольку рубец на матке формируется в течение 3–6 мес и окончательно созревает через 8–12 мес.

Как он работает?

Действие улипристала ацетата заключается в его способности снижать выработку основных гипофизарных гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего), тем самым приводя к ановуляции и заметному снижению уровня прогестерона, главного стимулятора миоматозной пролиферации.

Важно, что концентрация эстрадиола при этом поддерживается на уровне середины фолликулярной фазы, что позволяет большинству женщин избежать симптомов гипострогенизма. Концентрации других гормонов (тиреотропного, адренокортикотропного и пролактина) на фоне приёма препарата не меняются⁷.

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ — НОВАЯ НАДЕЖДА НЕОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

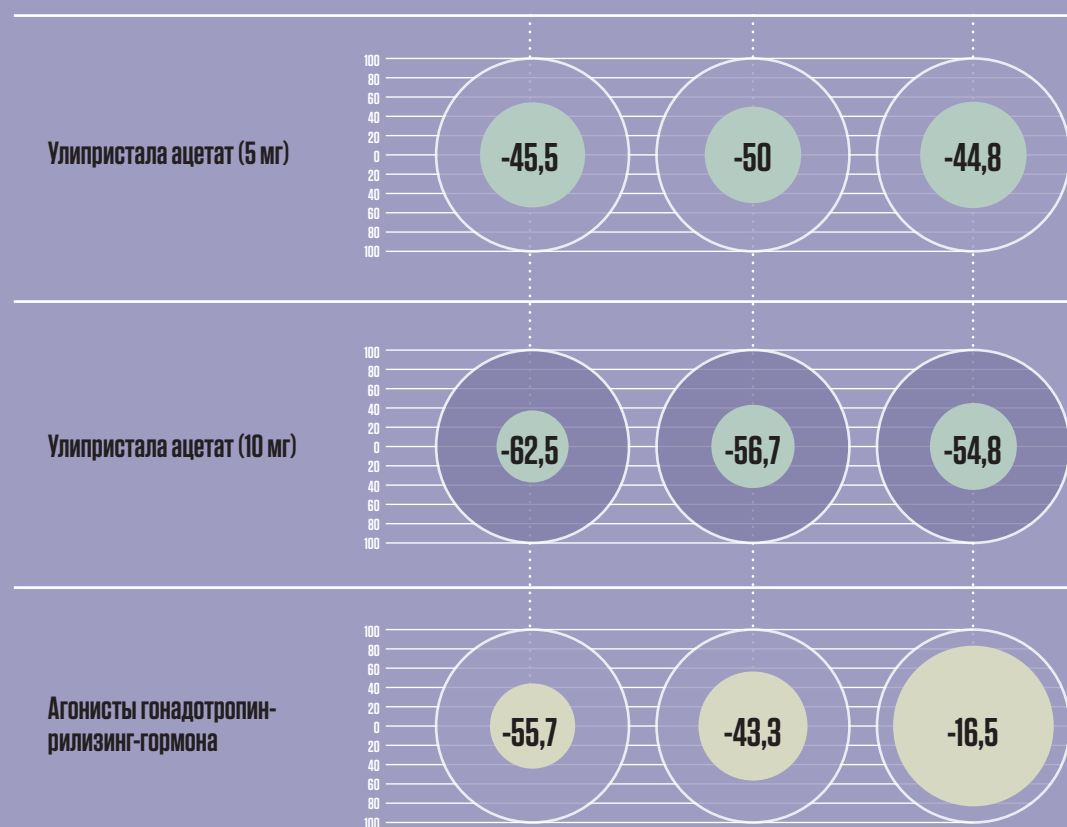


УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЁМА НАИБОЛЕЕ КРУПНЫХ УЗЛОВ, %

Окончание
3-месячной терапии

Через 3 мес
наблюдения

Через 6 мес
наблюдения



Вывод:

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ — ИННОВАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ. ЭТОТ АНТИГЕСТАГЕН ПОЗВОЛЯЕТ НЕ ТОЛЬКО **ОТСРОЧИТЬ** ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, НО И В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ **ИЗБЕЖАТЬ** ЕГО. ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ СОХРАНЯЕТСЯ БОЛЕЕ УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ, ЧЕМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ агнрг.

циты. Эффективность улипристала ацетата в редукции миоматозных узлов сегодня не имеет аналогов: через 3—6 мес лечения наиболее крупные узлы уменьшаются практически в 2 раза (на 40—50%)^{22,23}.

Большое преимущество улипристала ацетата в предоперационной подготовке — сохранение при его применении чётких границ между миометрием и миоматозным узлом. В сочетании

плацебо-контролируемое исследование PEARL I²⁴ показало, что приём этого препарата прекращал маточные кровотечения у 91—92% обследуемых (в дозе 5 и 10 мг соответственно). В исследовании PEARL II²³ европейские специалисты подтвердили успешность улипристала ацетата в борьбе с наиболее крупными образованиями: уменьшить объём узлов удалось на 45—62% от изначальной величины.

[Возможность избежать с помощью улипристала ацетата оперативного лечения — действительно инновационная стратегия, результативность которой опишут исследования ближайших лет.]

с уменьшением размеров самого узла подобное воздействие препарата позволяет говорить о нём как о настоящем **клиническом «прорыве»** в борьбе с инвазивным вмешательством при миоматозном поражении матки.

Своевременное назначение улипристала ацетата способно отодвинуть агрессивное хирургическое вмешательство во времени. Особенно важно это в том случае, когда пациентка страдает от изнуряющих маточных кровотечений, либо уровень гемоглобина у неё значительно снижен, а сама женщина находится в состоянии латентного дефицита железа. В подобной ситуации наиболее предпочтительным и перспективным становится вариант дооперационного консервативного лечения. Европейское рандомизированное двойное слепое

Назначать препарат целесообразно сразу после менструации (а не в начале или в середине менструального цикла), с тем чтобы чётко отследить, как изменяется характер кровотечений. Утолщение эндометрия, которое часто наблюдают во время приёма улипристала ацетата, не несёт в себе реальных поводов для беспокойства: уже через месяц слизистая оболочка матки вернётся к своим нормальным размерам. А вот предупредить о возможных изменениях специалиста, который будет работать с макропрепаратом в случае состоявшейся операции, — стоит. Чтобы предотвратить ложные толкования обнаруженных модификаций.

Возможность **избежать с помощью улипристала ацетата оперативного лечения**, — пожалуй, ещё более увлека-

тельная перспектива. Эту альтернативную стратегию можно будет считать действительно инновационной, если исследования ближайших лет докажут необходимую длительность сохранения эффекта. Сегодня доказано, что положительные сдвиги под влиянием улипристала ацетата сохраняются на протяжении как минимум полугода после завершения лечения, что представляет возможность в это время планировать (но не начинать!) отсроченное хирургическое вмешательство. В перспективе же будет очень интересно оценить влияние 6-месячного курса терапии на чёткость границ узла, а также определить место улипристала ацетата при подготовке к процедуре внутриматочной морцелляции субмукозных узлов *in situ*.



И в заключение немного фактов. За последние 12 лет «картина перворождения», по данным Росстата, сильно изменилась: современные женщины всё чаще хотят реализовывать свои репродуктивные планы после 30-летнего рубежа. Так, в 2011 году на 1000 женщин в возрасте 30—34 лет пришлось в среднем 68,2 новорождённых в год (то есть наблюдали рост почти в 2 раза), в возрасте 35—39 лет — 31,4 (рост составил 2,7 раза), старше 40 лет — 6,6 младенцев (тоже весьма неожиданный результат — рост в 2,6 раза; см. инфографику в рубрике «88-я полоса» в конце журнала). При этом очевидно — беременность после 30—35 лет гораздо вероятнее будет проходить на фоне самых различных осложнений, в том числе миомы матки, особенно если учесть, что она поражает практически 25% российских женщин старше 30 лет⁶.

Тенденция «взросления» для первого эпизода материнства обязует врача максимально трепетно относиться к здоровью **будущей матери**, в полной мере сохраняя детородные способности пациенток старшего репродуктивного возраста. Овладевать разнообразными методами органосохраняющего лечения миомы матки — веление времени и проверка врача на профессионализм. **SP**

Опыт кафедры РУДН

Главный редактор журнала проф. В.Е. Радзинский поделился с нами личным опытом, случаем из врачебной практики, глубоко его поразившим.

«...К нам обратилась пациентка из Ашхабада с миомой матки 13—14 нед. 42 года, отягощённый семейный анамнез: мать перенесла операцию по поводу миомы матки, сестру наблюдают в связи с этим заболеванием. Гистерэктомию планировали на осень 2013 года, но прооперировать женщину в назначенные сроки не получилось, и врачи приняли решение перенести операцию на лето. Пациентка в течение полугода принимала улипристала ацетат ("Эсмия"). Уже к 4-му месяцу было отмечено уменьшение миомы в размерах. В июне, когда женщина приехала на операцию, мы не нашли показаний к гистерэктомии — узел уменьшился до 7—8 нед. Сейчас пациентку наблюдают».

Библиографию см. на с. 116—119.



НОВАЯ ЭРА В ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ



ЭСМИЯ® 5 мг

Улипристал, таблетки

Селективный модулятор рецепторов прогестерона¹⁻³



- Уменьшает размеры миоматозных узлов^{2,3}
- Быстро останавливает кровотечение^{2,3}
- Предоперационная терапия миомы матки¹⁻³

Повторный 3-х месячный курс терапии увеличивает эффективность лечения^{4,5}

1. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. Fertil Steril. 2011; 96(5): 1175-89. 2. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366(5):421-32. 3. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366(5):409-20. 4. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and sterility 2014. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эсмия®: допускается однократное повторное проведение 3-х месячного курса терапии. Повторный курс лечения следует начинать как можно раньше во время второго менструального цикла после окончания первого курса терапии.



ГЕДЕОН РИХТЕР

2000 год до н.э.

Съешьте-ка этот корешок.

ДЕЖАВЮ:
чем лечить инфекции?

1940 год

Пилули
неэффективны.
Назначаем
пенициллин.

SP

1000 год

Корешок — это язычество.
Только молитва.

1955 год

Ой!
Микроб-то мутировал!
Назначаем тетрациклин.



Идея Т.А. Добрецовой, художник В.А. Кудяев, 2014



Клини- ческий ПРО- ТО- КОЛ

Для библиографических ссылок

• Куликов А.В., Шифман Е.М., Сокологорский С.В., Левит А.Л.,
Негашковский Э.В., Заболотских И.Б., Уваров Д.Н., Филиппович Г.В.,
Калинин А.Л., Матковский А.А., Быков А.С., Абабков С.Г., Кинжалова С.В.,
Братищев И.В., Дубровин С.Г. Клинические рекомендации
по нейроаксиальным методам обезболивания рогов //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. —
№4 (21). — С. 107—114.

StatusPraesens

обезболивание физиологических родов

Клинические рекомендации по нейроаксиальным методам
обезболивания родов

Авторы: Александр Вениаминович Куликов, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского ГМУ (Екатеринбург); Ефим Муневич Шифман, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва); Сергей Васильевич Сокологорский, докт. мед. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); Александр Львович Левит, докт. мед. наук, проф., зав. отделением анестезии и реанимации ОКБ №1 (Екатеринбург); Эдуард Владимирович Негашковский, докт. мед. наук, проф., Северный ГМУ (Архангельск); Игорь Борисович Заболотских, докт. мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Кубанского ГМУ (Краснодар); Денис Николаевич Уваров, канд. мед. наук, доц., Северный ГМУ (Архангельск); Геннадий Викторович Филиппович, анестезиолог-реаниматолог, НЦ АГИП им. В.Н. Кулакова (Москва); Алексей Леонидович Калинин, главный анестезиолог-реаниматолог г. Находка, начальник родильного дома Находкинской ГБ (Находка); Андрей Анатольевич Матковский, канд. мед. наук, зав. отделением анестезии и реанимации ОПЦ (Екатеринбург); Аким Семёнович Быков, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог ОПЦ (Екатеринбург); Сергей Геннадьевич Яббаров, анестезиолог-реаниматолог ОПЦ (Екатеринбург); Светлана Владимировна Кинжалова, канд. мед. наук, зав. отделением анестезии и реанимации Уральского НИИ ОММ (Екатеринбург); Игорь Викторович Братищев, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог, ГКБ им. С.П. Боткина (Москва); Сергей Германович Дубровин, канд. мед. наук, зам. главного врача ОКБ №1 (Екатеринбург)

Нейроаксиальная аналгезия родов заняла прочные позиции в современном акушерстве как наиболее эффективный метод обезболивания родов. Федерацией анестезиологов-реаниматологов в 2008 году были приняты и XI Съездом Федерации утверждены практические рекомендации «Регионарная аналгезия родов», однако за прошедшее время возникла необходимость их обновления и приведения к соответствию новым требованиям — создания клинических рекомендаций.

Докладной базой для клинических рекомендаций стали публикации, вошедшие в Cochrane reviews, Embase, Medline. При отборе документов использованную в каждом исследовании методологию изучали на предмет её валидности. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивали независимо,

т.е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы, которые не обменивались мнениями друг с другом. Какие-либо различия в оценках обсуждали всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекали независимого эксперта.

В основу клинических рекомендаций легли материалы ведущих мировых

[До 30% женщин характеризуют родовую боль как сильную. При чрезмерно болезненных схватках в сочетании с чувством страха запускаются физиологические механизмы, сопровождаемые моторными, вегетативными и биохимическими реакциями.]



[Нет таких обстоятельств, когда женщина должна испытывать серьёзную боль, поддающуюся безопасному лечению, в то время, когда она находится под наблюдением врача. При отсутствии медицинских противопоказаний желание роженицы — достаточное медицинское показание для облегчения болевых ощущений женщины во время родов.]

организаций: ВОЗ, Американской академии семейных врачей (AAFP), Королевского общества акушеров-гинекологов (RCOG), Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA), Американского общества анестезиологов (ASA), Американского общества регионарной анестезии (ASRA), Ассоциации женского здоровья, акушерских и неонатальных медсестёр (AWHONN), Французского общества анестезии и интенсивной терапии (SFAR), Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии (AAGBI), Европейского общества анестезиологов (ESA), Европейского общества регионарной анестезии (ESRA), Общества акушерской анестезиологии и перинатологии (SOAP), Ассоциации акушерских анестезиологов (ОАА), Европейского совета по реанимации, а также материалы форумов «Мать и дитя» и «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утверждённые Минздравом РФ.

Положение 1.

Обоснование необходимости анальгезии родовых болей

До 25–30% женщин характеризуют родовую боль как сильную. При чрезмерно болезненных схватках в сочетании с чувством страха запускаются физиологические механизмы, сопровождаемые моторными, вегетативными и биохимическими реакциями. Значительно возрастает уровень катехоламинов плазмы, что приводит к подъёму артериального давления, увеличению минутного объёма сердца, а также периферического сосудистого сопротивления. За счёт вазоконстрикции снижается маточный кровоток. Высокие концентрации катехоламинов приводят к стимуляции липолиза, повышению уровня глицерина и свободных жирных кислот в крови, ускоренному распаду гликогена и глюконеогенезу, что в свою очередь нарушает утилизацию глюкозы. Повышение содержания лактата и кетогенез, как следствие, провоцируют развитие метаболического ацидоза в организме роженицы. Вызванная болью гипервентиляция становится причиной респираторного алкалоза, в результате которого ухудшается передача кислорода тканям с одновременным увеличением потребности в нём. Эти изменения могут способствовать снижению активности схваток, нарушению кровообращения в фетоплацентарном комплексе, развитию метаболического ацидоза и гипоксии у плода.

Положение 2. Право роженицы на обезболивание

При решении вопроса о необходимости обезболивания родов в целом следует руководствоваться Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которому «...Пациент имеет право на <...> облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами» (ст. 19 «Право на медицинскую помощь»).

Американское общество анестезиологов (ASA) и Американское общество акушеров и гинекологов (ACOG) в совместном заявлении считают, что нет таких обстоятельств, когда женщина должна испытывать серьёзную боль, поддающуюся безопасному лечению, в то время, когда она находится под наблюдением врача. При отсутствии медицинских противопоказаний желание роженицы — достаточное медицинское показание для облегчения боли во время родов.

Положение 3.

Проводящие пути боли

При выборе метода обезболивания необходимо учитывать анатомию проводящих путей боли у женщин в течение беременности и родов.

1. Афферентные пути от матки входят в спинной мозг на уровне сегментов Th₁₀—L₁.

2. Во II периоде родов активируются дополнительные проводящие пути вследствие стимуляции органов малого таза на уровне L₅—S₁. При этом силу боли женщина расценивает как слабую или умеренную.

3. Растяжение перинеальных тканей генерирует болевые ощущения, проходящие через сегменты S₂—S₄.

Положение 4.

Показания и противопоказания

Учитывая, что сама по себе необходимость купирования боли — достаточное основание для эпидуральной анальгезии, следует ориентироваться и на общепринятые показания и противопоказания для нейроаксиальных методов обезболивания родовой деятельности.



Абсолютные показания (клинические ситуации, при которых отсутствие нейроаксиальной аналгезии/анестезии может ухудшить исход родов) следующие.

1. Артериальная гипертензия любой этиологии (пре-эклампсия, гипертоническая болезнь, симптоматические артериальные гипертензии) (уровень доказательности 1А).

2. Роды у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (1В):

- гипертоническая болезнь;
- пороки сердца (не все);
- заболевания органов дыхательной системы (бронхиальная астма);
- заболевания почек (гломерулонефрит);
- миопия высокой степени;
- повышение внутричерепного давления.

3. Роды у женщин с антенатальной гибелью плода: в данном случае главным аспектом выступает психологическое состояние женщины (2С).

4. Роды у женщин с текущим или перенесённым венозным или артериальным тромбозом (2А).

5. Юные роженицы (2С).

Относительные показания к нейроаксиальной аналгезии/анестезии в родах.

1. Непереносимые болезненные ощущения роженицы во время схваток.

2. Аномалии родовой деятельности (необходимо учитывать эффекты нейроаксиальной аналгезии во II периоде родов).

3. Родоразрешение при помощи акушерских щипцов.

4. Преждевременные роды.

5. Фетоплацентарная недостаточность.

6. Крупный плод.

7. Родоразрешение путём операции кесарева сечения.

Противопоказания к нейроаксиальной аналгезии/анестезии в акушерстве.

1. Нежелание пациентки.

2. Недостаточная компетентность врача в использовании техники обезболивания и в лечении возможных осложнений.

3. Выраженная гиповолемия (геморрагический шок, дегидратация).

4. Нарушение свёртывания крови в сторону гипокоагуляции (АЧТВ увеличено более чем в 1,5 раза, МНО выше 1,5) и тромбоцитопении, приобретённые или врождённые коагулопатии. Если тромбоцитопения $70-100 \times 10^9/\text{л}$, то в отсутствие гипокоагуляции возможно применение только спинальной анестезии с обязательным использованием игл малого размера (№27—29G).

5. Гнойное поражение места пункции.

6. Непереносимость местных анестетиков.

[Решение об обезболивании родов нейроаксиальными методами и дальнейшее ведение пациентки — совместная работа акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога.]

7. Фиксированный сердечный выброс (в случаях, когда у пациентки установлен искусственный водитель ритма сердца, стеноз аортального клапана, коарктация аорты, выраженный стеноз митрального клапана).

В данной ситуации возможность регионарной анестезии должна быть согласована с кардиохирургом, поскольку большое значение имеет степень компенсации нарушений гемодинамики, вызванных органическим пороком.

8. Тяжёлая печёночная недостаточность — может вызывать нарушение коагуляционных свойств крови и метаболизма местных анестетиков.

9. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и периферическая нейропатия (решение принимают в индивидуальном порядке).

10. Татуировка на месте пункции.

Положения 5—7.

Принципы безопасности

Решение об обезболивании родов нейроаксиальными методами аналгезии/анестезии, а в дальнейшем и тактика на всех этапах родов — совместная работа акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога (с учётом всех факторов риска, особенностей течения родов и состояния плода).

Применение эпидуральной аналгезии, равно как и других методов нейроаксиальной аналгезии, подчинено 10 принципам безопасности*.

1. Аналгезию/анестезию проводят в условиях, приспособленных для возможной реанимации и интенсивной терапии.

2. Процедуру выполняет врач, имеющий соответствующую подготовку.

3. Пациентку осматривают до процедуры; состояние роженицы и плода анестезиолог-реаниматолог оценивает совместно с акушером-гинекологом.

4. До начала процедуры необходимо обеспечить венозный доступ с последующей инфузионной поддержкой на всём протяжении аналгезии/анестезии.

5. Во время аналгезии/анестезии обеспечивают постоянный мониторинг состояния матери и плода.

6. Нейроаксиальная анестезия при операции кесарева сечения предполагает полную готовность средств для общего наркоза.

7. Медицинский персонал должен быть готов к реанимации новорождённых.

8. Анестезиолог-реаниматолог наблюдает за роженицей в течение всего периода нейроаксиальной аналгезии/анестезии, а также в послеродовом периоде.

9. Всех родильниц после кесарева сечения, проведённого в условиях нейроаксиальной аналгезии/анестезии, наблюдают в послеоперационном периоде.

10. Необходимо иметь всё необходимое для лечения осложнений нейроаксиальной аналгезии/анестезии.

Безопасность нейроаксиальной аналгезии в родах для женщины и плода складывается из следующих факторов:

* Рекомендованы Американской ассоциацией анестезиологов (ASA).

- компетентность анестезиолога-реаниматолога в отношении нейроаксиальной аналгезии в родах;
- знание акушером-гинекологом особенностей родов в условиях эпидуральной аналгезии;
- современное техническое оснащение (иглы, катетеры, дозаторы, мониторы);
- современные местные анестетики (бупивакаин, ропивакаин);
- мониторинг состояния женщины и плода.

Положение 8. Методы нейроаксиальной аналгезии

Эпидуральная аналгезия в родах (epidural analgesia in labour) — болюсное введение местного анестетика.

Постоянное введение местного анестетика в эпидуральное пространство — continuous epidural infusion.

Контролируемая пациенткой эпидуральная аналгезия (patient-controlled epidural analgesia) — позволяет сократить количество местного анестетика и степень моторного блока по сравнению с болюсным введением.

Спинально-эпидуральная аналгезия (combined spinal-epidural anesthesia) — показана в тех случаях, когда необходимо получить быстрый эффект в сочетании с возможностью продолженной аналгезии.

Длительная спинальная аналгезия (continuous spinal analgesia) — достаточно сложная методика, которая не имеет преимуществ перед эпидуральной аналгезией для обезболивания родов.

Низкодозная спинальная аналгезия — интратекальное введение (в ликворную систему) 1,5–2 мг бупивакаина. Позволяет получить моментальный эффект, но ограничена по времени действия.

Эпидуральное и/или интратекальное введение наркотических анальгетиков — технологии по эффективности уступают введению местных анестетиков в эпидуральное пространство независимо от используемых анальгетиков (уровень доказательности А). Для введения в эпидуральное пространство

Sic! в России разрешены промедол и морфин. **Интратекальное введение наркотических анальгетиков в России не разрешено.**

Каудальная анестезия — вариант эпидуральной анестезии. **Пудендальная анестезия** выполняется акушером-гинекологом.

Парацервикальная анестезия выполняется акушером-гинекологом.

Положение 9. Преимущества нейроаксиальной аналгезии

Нейроаксиальная аналгезия эффективнее всех других методов обезболивания родов и должна быть всегда доступна в учреждениях родовспоможения II и III уровня (уровень доказательности 1А).

В отличие от других фармакологических методов, используемых для облегчения боли во время родов, нейроаксиальная аналгезия — более гибкая, эффективная, меньше угнетает центральную нервную систему плода и новорождённого (Американское общество анестезиологов [ASA] и Американская коллегия акушеров и гинекологов [ACOG]).

Эпидуральная аналгезия в родах обладает рядом преимуществ перед другими методами (немедикаментозными и медикаментозными).

- Наиболее адекватно обезболивает при сохранённом сознании с высокой степенью удовлетворения женщины и обеспечения комфорта в родах.
- Обеспечивает минимальную фармакологическую нагрузку на плод и новорождённого.
- Устраняет дискоординацию родовой деятельности.
- Устраняет избыточную гипервентиляцию матери и изменения кислотно-основного состояния плода.
- Снижает уровень катехоламинов в крови матери.
- Предотвращает нарушение фетоплацентарного кровотока и нарушение транспорта кислорода при чрезмерно болезненных схватках.
- Снижает объём кровопотери в родах (в основном при операции кесарева сечения).
- Обеспечивает снижение артериального давления.
- Снижает травматизм мягких родовых путей.
- Адекватно обезболивает при манипуляциях и оперативных вмешательствах в III периоде родов.
- Не допускает депрессивного влияния опиатов на новорождённого.

Положение 10.

Варианты схемы аналгезии

В настоящее время при проведении нейроаксиальной аналгезии в акушерстве применяют только три основных местных анестетика: ропивакаин (табл. 1), бупивакаин (табл. 2) и лидокаин (табл. 3). Современные местные анестетики

[Не имеют достаточной доказательной базы утверждения о следующих осложнениях, которые приписывают эпидуральной аналгезии (при условии соблюдения методики): токсичность местных анестетиков для плода, увеличение продолжительности родов за счёт слабости родовой деятельности, повышение вероятности оперативного родоразрешения, нарушение грудного вскармливания, сепсис у матери и новорождённого, развитие неврологических осложнений у родильницы.]

не обладают токсическим или другим неблагоприятным влиянием на состояние плода и новорождённого (подобные эффекты описаны только в отношении кокаина). Свойства местных анестетиков и их начальные дозы приведены в табл. 4–5.

Для обезболивания родов методом эпидуральной аналгезии в качестве оптимального препарата признан **ропивакаин**, что не исключает применения других местных анестетиков; а для низкодозной спинальной аналгезии — **гипербарический бупивакаин**.

Для усиления анальгетического эффекта и уменьшения дозы местного анестетика, вводимого в эпидуральное пространство, рекомендованы наркотические анальгетики (в России разрешено применение морфина и промедола). Однако указанные опиаты имеют большое количество

побочных эффектов, поэтому без крайней необходимости их использования следует избегать. Пролонгирования действия местных анестетиков достигают путём введения адреналина: 1,25–5 мкг/мл в разведении 1:800–1:200. Многие фармкомпании предлагают уже готовые формы анестетика с адреналином.

[Для эпидуральной аналгезии оптимален ропивакаин, для низкодозной спинальной аналгезии — гипербарический бупивакаин.]

Таблица 1. Дозы ропивакаина, рекомендуемые для эпидуральной анестезии

Тип блокады	Концентрация препарата, мг/мл	Объём раствора, мл	Доза	Начало действия, мин	Длительность действия, ч
Болюс	2	10–20	20–40 мг		
Многokrатное введение в родах	2	10–15 (минимальный интервал 30 мин)	20–30 мг	10–15	1,5–5
Обезболивание родов (длительная инфузия)	2	6–10 мл/ч	12–20 мг/ч	—	—
Послеоперационное обезболивание (длительная инфузия)	2	6–14 мл/ч	12–28 мг/ч	—	—

Таблица 2. Дозы бупивакаина, рекомендуемые для эпидуральной анестезии

Тип блокады	Концентрация		Доза		Начало действия, мин	Длительность, ч	
	%	мг/мл	мл	мг		без адреналина	с адреналином
Инфильтрация	0,25	2,5	До 60	До 150	1–3	3–4	+
	0,5	5	До 30	До 150	1–3	4–8	+
Эпидуральная анестезия	0,5	5	15–30	75–150	15–30	2–3	—
	0,25	2,5	6–15	15–37,5	2–5	1–2	—
Постоянная инфузия в эпидуральное пространство	0,25	2,5	5–7,5 в час	12,5–18,75 в час	—	—	—
Каудальная эпидуральная анестезия	0,5	0,5	20–30	100–150	15–30	2–3	—
	0,25	2,5	20–30	50–75	20–30	1–2	—

Таблица 3. Дозы лидокаина, рекомендуемые для эпидуральной анестезии*

Область, тип блокады	Концентрация, %	Без адреналина, мл	С адреналином, мл	Начало эффекта, мин	Продолжительность, ч
Поясничный отдел:	1	10–20	15–30		
• аналгезия	1,5	5–15	15–30		
• анестезия	2	5–10	10–25		
Каудальный блок:				5–7	1,5–2,5
• аналгезия	1	10–20	15–30		
• анестезия	1,5	5–15	15–30		

* Максимальная доза лидокаина в чистом виде — 3 мг/кг, с адреналином — 7 мг/кг.

Таблица 4. Основные свойства местных анестетиков

Препарат	Молекулярная масса, Да	Константа диссоциации анестетика	Растворимость в жирах, коэф.	Связывание с белком, %	Соотношение концентрации «мать/плод»
Лидокаин	234	7,9	2,9	64	0,5–0,7
Бупивакаин	288	8,2	28	96	0,2–0,4
Ропивакаин	274	8,0	3	90–95	0,2

Таблица 5. Начальные дозы местных анестетиков, рекомендуемые для обезболивания родов нейроаксиальными методами анальгезии

Препарат	Эпидуральная анальгезия	Спинальная анальгезия
Лидокаин	0,75–1,0% — 10–15 мл	Не рекомендовано
Бупивакаин	0,065–0,125% — 10–15 мл Постоянная инфузия: 10–15 мл/ч	1,25–2,5 мг
Ропивакаин	0,08–0,2% — 10–15 мл Постоянная инфузия: 10–15 мл/ч	2,5–4,5 мг

Положение 11. Технология проведения эпидуральной анальгезии для обезболивания родов (ключевые этапы)

Этапы	Содержание	Возможные осложнения
Подготовка	Специальную подготовку не проводят. Стандартный осмотр анестезиологом-реаниматологом	—
Положение на столе	При выполнении регионарной анестезии положение лёжа на боку с приведёнными ногами либо сидя с выгнутой спиной	Аортокавальная компрессия
Венозный доступ	Катетеризация периферической вены	Нарушение проходимости катетера
Мониторинг женщины	Неинвазивный мониторинг: SpO ₂ , АД, ЧСС	—
Мониторинг состояния плода	Кардиотокография	—
Премедикация	Можно не проводить	—
Инфузия в родах	В инфузионной терапии во время родов необходимости нет. Возможно использование растворов кристаллоидов для поддержания венозного доступа	—
Техника эпидуральной анальгезии	После асептической обработки и местной анестезии между остистыми отростками L _{II} –L _{III} вводят иглу № 16–18G в сагитальной плоскости. После ощущения провала удаляют мандрен и присоединяют шприц низкого сопротивления. Иглу продвигают до потери сопротивления для жидкости в шприце (пузырёк воздуха не деформируется). Вытекание спинномозговой жидкости из иглы должно отсутствовать. Через иглу продвигают катетер в краниальном направлении (продвижение катетера должно быть абсолютно свободным). Проводят аспирационную пробу. Вводят местный анестетик на «тест–дозу» (1,5 мл 2% р-ра лидокаина). Накладывают асептическую повязку. Роженицу укладывают на правый или левый бок, меняя положение каждые 60 мин. Положение лёжа на спине запрещено. При отсутствии признаков спинальной анестезии вводят полную дозу местного анестетика для обезболивания родов	Неудачная пункция эпидурального пространства. Прокол твёрдой мозговой оболочки. Повреждение нервов. Мозаичная анестезия. Артериальная гипотензия. Тошнота, рвота. Эпизод брадикардии у плода. Анафилаксия

Этапы	Содержание	Возможные осложнения
Эпидуральная аналгезия в родах	Латентный период до развития аналгезии может составить 15–20 мин. Оптимальный эффект: аналгезия и возможность ходить (mobile epidural) или свободно двигать ногами. Следует избегать положения пациентки на спине во время эпидуральной анестезии. Наиболее стабильного эффекта достигают постоянной инфузией местного анестетика в эпидуральное пространство после первого болюсного введения. Дозу, кратность или скорость введения определяют по свойствам местного анестетика и достигнутому эффекту. Из адъювантов разрешено введение морфина или промедола в эпидуральное пространство	Тошнота, рвота. Артериальная гипотензия (редко). Моторный блок. Удлинение II периода родов. Системная токсичность местных анестетиков
Прочие препараты	Необходимость стимуляции родовой деятельности (окситоцином) определяет акушер-гинеколог	Нарушение ЧСС плода (исключительно под действием окситоцина)
После родов	Эпидуральная аналгезия обеспечивает адекватное купирование боли и создаёт условия для безболезненных манипуляций или операций в III периоде родов. Катетер из эпидурального пространства может быть удалён непосредственно после родов. Тогда же родильницу инструктируют о дальнейшем её поведении после эпидуральной аналгезии: активное передвижение возможно только после полного регресса моторного блока — через 3–4 ч	Тошнота, рвота

Положение 12. Положение роженицы во время аналгезии

Двигательная активность и вертикальное положение роженицы в течение I периода родов (в условиях нейроаксиальной аналгезии или без неё) уменьшают общую продолжительность родов, снижают риск кесарева сечения и не связаны с неблагоприятным эффектом для матери и плода. Положение женщины на спине снижает сократительную деятельность матки, а у некоторых женщин может уменьшать маточно-плацентарный кровоток. Абсолютных доказательств влияния «ходячей аналгезии» на исход родов для матери, плода и новорождённого в настоящее время нет, однако это не обязательный компонент в родах. Двигательная активность роженицы свидетельствует лишь о минимальном моторном блоке в условиях нейроаксиальной аналгезии.

Положения 13–18.

Мифические последствия нейроаксиальной аналгезии

Не имеют достаточной доказательной базы утверждения о следующих осложнениях, которые приписывают эпидуральной аналгезии: токсичность местных анестетиков для плода, увеличение продолжительности родов за счёт слабости родовой деятельности, повышение вероятности оперативного родоразрешения, нарушение грудного вскармливания, сепсис у матери и новорождённого, неврологические осложнения у родильницы (парез, боль в спине, головная

боль). Кроме того, нет убедительных данных, что выполнение аналгезии целесообразно только при открытии шейки матки на 3–4 см. При соблюдении технологии эпидуральной аналгезии учёт показаний и противопоказаний, особенностей течения родов, взаимопонимание с акушером-гинекологом позволяют проводить этот метод обезболивания родов практически без осложнений.

Степень открытия шейки матки на момент выполнения нейроаксиальных методов аналгезии не влияет на частоту кесарева сечения и других осложнений со стороны матери и плода. Отказ от нейроаксиальной аналгезии не должен быть основан на степени раскрытия шейки матки (уровень доказательности 1A).

Влагалищное родоразрешение после операции кесарева сечения в анамнезе не служит противопоказанием для нейроаксиальной аналгезии, поскольку процедуру проводят на уровне аналгезии и это не может обеспечить полного обезболивания при угрожающем разрыве матки.

Нейроаксиальная аналгезия в родах при тщательном соблюдении технологии не влияет отрицательно на состояние плода и новорождённого, не повышает вероятность оперативного родоразрешения, не ухудшает грудное вскармливание и не сопровождается неврологическими нарушениями. Озноб и высокая температура тела во время эпидуральной аналгезии в родах не связаны с септическим состоянием и не требуют антибиотикопрофилактики (уровень доказательности 2A).

При изменении плана ведения родов в сторону операции кесарева сечения эпидуральную аналгезию переводят в анестезию с применением того же местного анестетика, но в концентрации и объёме, рекомендованных для оперативного родоразрешения. Эту дозу местного анестетика можно ввести ещё до транспортировки роженицы в операционную (но только в том случае, если родзал распо-

[Степень открытия шейки матки на момент выполнения нейроаксиальных методов аналгезии не влияет на частоту кесарева сечения и других осложнений со стороны как матери, так и плода.]

жен на одном этаже с оперблоком) обязательно на каталке с учётом латентного периода анестезии, который продолжается 15–20 мин.

Положение 19.

Технические осложнения

К техническим осложнениям при эпидуральной аналгезии/анестезии относят случайный прокол твёрдой мозговой оболочки с развитием в последующем постпункционных головных болей.

Основная мера профилактики этого осложнения направлена на совершенствование практических навыков выполнения пункции и катетеризации эпидурального пространства, желательна под УЗ-навигацией.

Положение 20. Антикоагулянты и нейроаксиальные методы аналгезии

Применение антикоагулянтов во время беременности и в послеродовом периоде требует тщательного соблюдения временных интервалов (табл. 6) между введением антикоагулянта и выполнением нейроаксиальной аналгезии/анестезии, вве-

дением и удалением катетера из эпидурального пространства. При подозрении на развитие эпидуральной гематомы показаны срочная микрорезонансная или компьютерная томография и последующее удаление гематомы (оптимально в течение 8 ч после установления диагноза).

Положение 21. Профилактика осложнений

Врач анестезиолог-реаниматолог должен знать о возможных осложнениях нейроаксиальной аналгезии/анестезии и уметь их предупреждать и лечить.

Группа немедленных осложнений:

- артериальная гипотензия;
- брадикардия, асистолия;
- тошнота и рвота;
- гипотермия и озноб;
- высокий и тотальный спинальный блок;
- кожный зуд (при использовании опиатов);
- внутривенное введение местного анестетика;
- токсический эффект местных анестетиков.

Группа отсроченных осложнений:

- постпункционная головная боль;
- постпункционные боли в спине;
- задержка мочи.

Неврологические осложнения:

- транзиторный неврологический синдром;
- синдром «конского хвоста»;
- неврологический дефицит вследствие повреждения иглой спинного мозга, спинномозговых нервов и корешков, сосудов эпидурального сплетения;
- инфекционные осложнения: постпункционные менингиты и менингоэнцефалиты, эпи- и субдуральные абсцессы.

SP

Таблица 6. Основные принципы регионарной анестезии на фоне антикоагулянтов (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, European Society of Anaesthesiology, 2010, 9th ed.; American College of Chest Physicians, 2012)*

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/удаления катетера	Удаление катетера после приёма/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Профилактика	4 ч	4 ч	4 ч
	Лечение	4 ч	4 ч	4 ч
Низкомолекулярный гепарин	Профилактика	12 ч	6–8 ч	10–12 ч
	Лечение	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин	Лечение	5 сут	1 сут	При МНО менее 1,3
Ацетилсалициловая кислота	Можно не отменять			

* В акушерстве используют только гепарин и низкомолекулярный гепарин.



прожестожель®



Единственный препарат местного действия для патогенетической терапии диффузных заболеваний молочной железы!

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС»
123022, Россия, г.Москва,
ул.Сергея Макеева д.13
БЦ «Марр Плаза» 2 этаж
Тел: +7 (495) 980 10 67

Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель®

Рег.уд.: П N013765/01. **Показания к применению:** мастодиния, связанная с приемом пероральных контрацептивов, пубертатным периодом, пременопаузой, предменструальный синдром; диффузная фиброзно-кистозная мастопатия.

Противопоказания: узловые формы фиброзно-кистозной мастопатии; опухоли (опухолевидные образования) молочных желез неясной этиологии; индивидуальная повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; рак молочной железы и половых органов (как монотерапия); беременность (II и III триместры).

Форма выпуска: 1% гель прогестерона для наружного применения в тубе 80,0 г вместе с аппликатором-дозатором.

Способ применения: 1 аппликация (2,5 г геля), содержащая 0,025 г прогестерона, наносится на кожу молочных желез аппликатором-дозатором 1-2 раза ежедневно, или во 2-фазу (с 16 по 25 день) менструального цикла.

Рекомендуемая суточная доза 5,0 г геля. Курс лечения 3 мес.

На правах рекламы

Литература и источники:

«Мониторинг near-miss: делимся опытом»
Кукарская И.И.

1. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Добрецова Т.А. По материалам информационного бюллетеня ВОЗ о материнской смертности в мире // StatusPraesens. 2014. №1 (18). С. 11–19.
2. Souza J.P. et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (msi): tools for assessing the management of severe maternal morbidity // PLoS One. 2012. Vol. 7 (8). P. 1371.
3. Баччи А. Реализация методологии «Что кроется за цифрами» в Европейском регионе: предпринимательские шаги, проблемы, успехи и где мы находимся в настоящее время // Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью. 2010. С. 6–7.
4. Say L. et al. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009. Vol. 23 (3). P. 287–296.
5. Что кроется за цифрами. Исследование случаев материнской смерти и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности. Женева: ВОЗ, 2004. 170 с.
6. Демографический ежегодник России, 2013. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.html

«Деликатному эндометрию деликатный подход» Шестакова И.Г.

1. Kasius J.C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome // Fertil. Steril. 2011. Dec. Vol. 96 (6). P. 1451–1456.
2. Blesa D. et al. Clinical management endometrial receptivity // Semin. Reprod. Med. 2014. Sept. Vol. 32 (5). P. 410–413.
3. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. №4. С. 55–57.
4. Lebovic D.I. et al. Reproductive Endocrinology and Infertility. New York: ScrubHill Press, 2005. 672 p.
5. Diedrich K. et al. The role of the endometrium and embryo in human implantation // Hum. Reprod. 2007. Vol. 13 (4). P. 365–377.
6. Шестакова И.Г. Заместительная гормональная терапия в климатерии: современные тенденции // Гинекология. 2009. №2. С. 19–22.
7. Шестакова И.Г. Клинический опыт использования препарата «Дивигель» // Журн. акуш. и женск. болезней. 1999. №10. С. 61–65.
8. AMS: Guide to Equivalent HRT Doses, 2011. [Электронный ресурс]. — URL: www.menopause.org.au
9. Шестакова И.Г. Возможности заместительной гормональной терапии в гинекологической практике // Гинекология. 2010. №1. С. 10–13.
10. Achache H. et al. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21 (6). P. 731–746.

Новости

1. De Villiers T. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // Climacteric. 2013. Vol. 16. P. 203–204. [PMID: 23488524].
2. Faith Rohlke, Neil Stollman. Fecal microbiota transplantation in relapsing Clostridium difficile infection // Ther. Adv. Gastroenterol. 2012. Nov. Vol. 5 (6). P. 403–420.
3. Using Human Stool to Treat C-Diff is Safe, Effective [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.henryford.com/body.cfm?id=46335&action=detail&ref=1757>.
4. OpenBiome [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.openbiome.org>.

«РМЖ: практический курс выключения генов» Киселёв В.И.

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. — URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2013. №91. С. 626–627 [Электронный ресурс]. — URL: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020913>.
3. Eliot M. Rosen. BRCA1 in the DNA damage response and at telomeres // Front. Genet. 2013. Vol. 4. P. 85.
4. Black W.C. et al. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. №17. P. 1237–1243.
5. Li F. et al. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // Cell Research. 2007. Vol. 17. P. 3–14.
6. Gelao L. et al. Tumour dormancy and clinical implications in breast cancer // Ecaner-medicalscience. 2013. Vol. 7. P. 320.
7. Lapidot T. et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice // Nature. 1994. Vol. 367. P. 645–648.
8. Tang C. et al. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy // FASEB J. 2007. Vol. 21 (14). P. 3777–3785.
9. Kleffel S. et al. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? // Adv. Exp. Med. Biol. 2013. Vol. 734. P. 145–179.
10. Patel P. et al. Cancer stem cells, tumor dormancy, and metastasis // Front Endocrinol. 2012. Vol. 3. P. 125.
11. Allan A.L. et al. Tumor Dormancy and Cancer Stem Cells: Implications for the Biology and Treatment of Breast Cancer Metastasis // Breast Disease. 2007. Vol. 26. P. 87–98.
12. Aguilar-Gallardo C. et al. Overcoming Challenges of Ovarian Cancer Stem Cells: Novel Therapeutic Approaches // Stem. Cell. Rev. and Rep. 2012. Vol. 8. P. 994–1010.
13. Vendramini-Costa D.B. et al. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18 (26). P. 3831–3852.
14. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer // Curr. Mol. Med. 2010. Vol. 10. №4. P. 369–373.
15. Shigdar S. et al. Inflammation and cancer stem cells // Cancer Lett. 2014. Vol. 345. №2. P. 271–278.
16. Zhou C. et al. Inflammation linking EMT and cancer stem cells // Oral. Oncology. 2012. Vol. 48. P. 1068–1075.
17. Sekine Y. et al. Lung carcinogenesis from chronic obstructive pulmonary disease: characteristics of lung cancer from COPD and contribution of signal transducers and lung stem cells in the inflammatory microenvironment // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. [Epub. ahead of print].
18. Kwon O. et al. Prostatic inflammation enhances basal-to-luminal differentiation and accelerates initiation of prostate cancer with a basal cell origin // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2014. Vol. 111. №5. P. 592–600.
19. Hamada S. et al. Inflammation and pancreatic cancer: disease promoter and new therapeutic target // J. Gastroenterol. 2014. Vol. 49 (4). P. 605–617.
20. Alvero A. et al. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravel the mechanisms for repair and chemoresistance // Cell Cycle. 2009. Vol. 8. №1. P. 158–166.
21. Shigdar S. et al. Inflammation and cancer stem cells // Cancer Letters. 2014. Vol. 345. P. 271–278.
22. Semov A. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 424. P. 45–51.

23. Marconett C.N. et al. Indole-3-carbinol disrupts estrogen receptor- α dependent expression of insulin-like growth factor-1 receptor and insulin receptor substrate-1 and proliferation of human breast cancer cells // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Nov 5. Vol. 363 (1-2). P. 74–84.
24. Mauro De Santi et al. The indole-3-carbinol cyclic tetrameric derivative CTet inhibits cell proliferation via overexpression of p21/CDKN1A in both estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer cell lines // Breast Cancer Research. 2011. Vol. 13 (2). P. 1186–1190.
25. Sethi S. et al. Regulating miRNA by natural agents as a new strategy for cancer treatment // Curr. Drug. Targets. 2013. Sept. Vol. 14 (10). P. 1167–1174.
26. Lisanti M.P. et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: Connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention // Cell Cycle. 2014. Vol. 13 (4). P. 580–599.

«Этот утомительный эндометриоз»

Семьятов С.М., Ипастова И.Д., Руднева О.Д.

1. Gemmill J.A. et al. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94 (5). P. 1627–1631.
2. Sinai N. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis // Oxford Journals. 2002. Vol. 17. Issue 10.
3. Тихонова Е.С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с.
4. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96 (2). P. 366–373.
5. Tietjen G.E. et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine // Headache. 2007. Vol. 47 (7). P. 1069–1078.
6. Bassi M.A. et al. Quality of life after segmental resection of the rectosigmoid by laparoscopy in patients with deep infiltrating endometriosis with bowel involvement // J. Minim. Invasive Gynecol. 2011. Vol. 18 (6). P. 730–733.
7. Herington J.L. et al. Immune interactions in endometriosis // Expert. Rev. Clin. Immunol. 2011. Vol. 7 (5). P. 611–626.
8. Пигарова Е.А. и др. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии // Ожирение и метаболизм. 2010. №3. С. 66–78.
9. Воробьева О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу) // Трудный пациент. 2010. Т. 8, №10. С. 16–20.
10. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for disease control and prevention, Atlanta, USA.
11. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568.
12. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус — новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 16 с.
13. Horie S. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor α -induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometrial stromal cells // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83 (5). P. 1530–1535.
14. Mita S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101 (2). P. 595–601.
15. Miyashita M. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis,

- and increases apoptosis in human endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2014 [Epub. ahead of print].
16. Shimizu Y. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // Mol. Hum. Reprod. 2009. Vol. 15 (10). P. 693–701.
17. Pérez-Campos E.F. Ethinylestradiol / dienogest in oral contraception // Drugs. 2010. Vol. 70 (6). P. 681–689.
18. Wiegatz I. et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy // Contraception. 2011. Vol. 84 (2). P. 133–143.

«Женские андрогены: ищем золотую середину» Шестакова И.Г., Бриль Ю.А.

1. ФОМнибус. Опрос населения «О походах в магазины одежды и обуви» [Эл. ресурс]. — URL: <http://fom.ru/Rabota-i-dom/1344>.
2. Zerouni C., Kummerow E., Martinez M. et al. Affective disorder and hyperandrogenism // Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug. Discov. 2013. Vol. 7 (1). P. 77–79.
3. Hohl A., Ronsoni M.F., De Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014. Vol. 58 (2). P. 97–107.
4. Alan S., Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women // Saudi Med J. 2014. Vol. 35 (8). P. 886–889.
5. Унанян А.Л., Руднева О.Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.
6. Gillies G.E., McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines // Pharmacol. Rev. 2010. Vol. 62. №2. P. 155–198.
7. Salma al Mashata, Noura al Sharifb, Sameer Zimmo. Acne awareness and perception among population in Jeddah, Saudi Arabia // J. Saudi Soc. Dermatol. Dermatol. Surg. 2013. Vol. 17. P. 47–49.
8. Picardi A., Lega I., Tarolla E. Suicide risk in skin disorders // Clin. Dermatol. 2013. Vol. 31 (1). P. 47–56.
9. Addor F., Schalka S. Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects // An. Bras. Dermatol. 2010. Vol. 85 (6). P. 173–177.
10. Mounsey A.L., Reed S.W. Diagnosing and treating hair loss // Amer. Fam. Physician. 2009. Vol. 80 (4). P. 356–362.
11. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. №4. P. 660–665.
12. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Лечение андрогензависимой дерматопии // Журн. акуш. и женск. болезней. 2010. №59/2. С. 60–68.
13. Унанян А.Л., Руднева О.Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.
14. Фёдорова А.И. Либи́до и врачебные интервенции в эндокринной гинекологии // StatusPraesens. 2014. №2 (19). С. 38–45.
15. Степанова Н.Н., Хритинин Д.Ф. Гормональная контрацепция и женская сексуальность // Акуш. и гин. 2013. №7. С. 106–111.
16. Guerra-Tapia A., Sancho Pérez B. Ethinylestradiol / Chlormadinone acetate: dermatological benefits // Amer. J. Clin. Dermatol. 2011. Sep 6. Vol. 12. Suppl. 1. P. 3–11.
17. Pluchino N., Lenzi E., Merlini S. et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content // Contraception. 2009. Jul. Vol. 80 (1). P. 53–62.
18. Caruso S., Rugolo S., Agnello C. et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic

- women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6 (12). P. 3376–3384.
19. Ghaderi R., Saadatjoo A., Ghaderi F. Evaluating of life quality in patients with acne vulgaris using generic and specific questionnaires // *Dermatol. Res. Pract.* 2013. P. 1086–1124.
20. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд. / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа-Групп», 2007. 320 с.
- «Физиология запавистости» Кузнецова И.В., Диль В.В.
1. Villarejo C. et al. Lifetime Obesity in Patients with Eating Disorders: Increasing Prevalence, Clinical and Personality Correlates // *Eur. Eat Disorders Rev.* 2012. Vol. 20. P. 250–254.
2. Kimberly A.Y. Premenstrual syndrome // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 1200–1210.
3. Reed S.C. et al. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder) // *Horm. Behav.* 2008. Vol. 54 (1). P. 185–193.
4. Di Giulio G., Reising E.D. Premenstrual dysphoric disorder: prevalence, diagnostic considerations, and controversies // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2006. Vol. 27 (4). P. 201–210.
5. Thomas J.J. et al. The relationship between eating disorder not otherwise specified (ED-NOS) and officially recognized eating disorders: Meta-analysis and implications for DSM // *Psychol. Bull.* 2009. Vol. 135 (3). P. 407–433.
6. Eddy K.T. et al. Diagnostic Crossover in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: Implications for DSM-V // *Am. J. Psychiatry.* 2008. Vol. 165 (2). P. 245–250.
7. Miller K.K. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96 (10). P. 2939–2949.
8. Yen J.Y. et al. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity // *Psychoneuroendocrinology.* 2010. Vol. 35 (8). P. 1203–1212.
9. Keen-Rhinehart E. et al. Neuroendocrine regulation of appetite ingestive behavior // *Neuroendocr. Sci.* 2013. Vol. 7 (13). P. 1505–1218.
10. Sudo N. et al. Relationship between needs driving eating occasions and eating behavior in midlife women // *Appetite.* 2009. Vol. 52 (1). P. 137–146.
11. Smitka K. et al. The role of «mixed» orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa // *Int. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 48. P. 150–164.
12. Jocken J.E., Blaak E.E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity // *Physiol. Behav.* 2008. Vol. 94. P. 219–230.
13. Santollo J. et al. Activation of ER is necessary for estradiol's anorexigenic effect in female rats // *Horm. Behav.* 2010. Vol. 58. P. 872–877.
14. Butera P.C. Estradiol and the control of food intake // *Physiol. Behav.* 2010. Vol. 99. P. 175–80.
15. Nohara K. et al. Early-life exposure to testosterone programs the hypothalamic melanocortin system // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. P. 1661–1669.
16. Clegg D.J. et al. Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 1051–1058.
17. Monteleone P. et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa // *Psychoneuroendocrinology.* 2005. Vol. 30. P. 243–250.
18. Hirschberg A.L. et al. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol. 19. P. 58–59.
19. Sundblad C. et al. Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 25. P. 85–88.
20. Reynolds C.J. et al. Are the dietary guidelines for meat, fat, fruit and vegetable consumption appropriate for environmental sustainability? A review of the literature // *Nutrients.* 2014. Vol. 6 (6). P. 2251–2265.
21. Wadden T. et al. Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. P. 151–162.
22. Berga S.L., Loucks T.L. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1092. P. 114–129.
23. Товсултанова М.С. Некоторые аспекты комплексной терапии социально-стрессовых расстройств // Сб. тезисов III научно-практической конференции с международным участием «Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней». М., 2010. С. 61.
24. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Депрессия в неврологической практике. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 265 с.
25. Yonkers K.A. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106 (3). P. 492–501.
26. Pearlstein T.B. et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation // *Contraception.* 2005. Vol. 72 (6). P. 414–421.
27. Lind A. Sex hormones, appetite and eating behavior in women // *Maturitas.* 2012. Vol. 71. P. 248–256.
28. Naessén S. et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. Vol. 32. P. 548–554.
29. Bertolini S. et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. Vol. 66 (4). P. 327–332.
30. Gallo M.F. et al. Combination contraceptives: effects on weight // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 1. P. 39–45.
31. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestogen // *Contraception.* 2006. Vol. 41. P. 875–886.
32. Басова О.Н., Волков В.Г. Опыт применения комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2009. С. 259–260.
- «Пока рак не свистнул»
Симоновская Х.Ю.
1. Рожкова Н.И., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать? // *StatusPraesens.* 2014. №3 (20). С. 24–31.
2. Campagnoli C. et al. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk // *Maturitas.* 2009. Apr. 20. Vol. 62 (4). P. 338–342.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 141–151.
4. Trichopoulos D. et al. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 122. P. 481–485.
5. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives // *Minerva Gynecol.* 2010. Aug. Vol. 62 (4). P. 319–329.
6. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 304 с.
- «Гинекологи тоже против лишнего веса»
Белозёрова С.А., Кобозева Л.Н.
1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство, краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 208 с.
3. Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы. М.: Медицинская литература, 2009. 256 с.
4. По результатам социологического исследования Российского индекса целевых групп компании Synovate Comcon. 2011.
5. Александровский Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. М.: Литтерра, 2010. 335 с.
6. Симаненков В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта. / Под общ. ред. С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит, 2008. 156 с. (Серия «Руководство для врачей».)
7. Шабанова П.Д., Сапронова Н.С. Психонейроэндокринология. СПб.: Информнавигатор, 2010. 500 с.
8. Moes-Wójtowicz A., Wójtowicz P., Postek M., Domagała-Kulawik J. Asthma as a psychosomatic disease. The causes, scale of the problem, connection with alexithymia and asthmacontrol // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012. Vol. 80 (1). P. 13–19.
9. Vashadze Sh.V. Psychological aspects of psychosomatic pathology of large intestine // *Georgian Med. News.* 2009. Jun. Vol. 171. P. 37–40.
10. Hänsel A., Känel R. von. Psychosomatic medicine and arterial hypertension — love it or leave it? // *Ther. Umsch.* 2012. May. Vol. 69 (5). P. 315–323.
11. Yoshiuchi K. Psychosomatic therapies in primary headaches // *Nihon Rinsho.* 2009. Sep. Vol. 67 (9). P. 1766–1772.
12. Tsygankov B.D. et al. Tianeptin (coaxil) in therapy of depression in cardiovascular patients // *Ter. Arkh.* 2008. Vol. 80 (10). P. 9–13.
13. Демидова Т.Ю., Прилепская В.В. Современные возможности терапии ожирения. Результаты наблюдательной программы «Весна» // Эндокринология. Спецвыпуск №1 «80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО». С. 62–70.
14. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 300 с.
15. Овчинников Б.В., Костюк Г.П., Дьяков И.Ф. Технологии сохранения и укрепления психического здоровья. СПб.: СпецЛит, 2010. 56 с.
16. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлёва М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «Прима-Вера»: Итоги первого года проведения // Ожирение и метаболизм. 2014. №1. С. 35–42.
- «Волшебные» пузырьки? Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н.
1. Maruani A., Vierron E. Efficiency of low-frequency ultrasound sonophoresis in skin penetration of histamine: a randomized study in humans // *Int. J. Pharm.* 2010. Vol. 355 (2). P. 37–41.
2. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Рос. вестн. акуш.-гин. 2007. №2. С. 32–38.
4. Обоскалова Т.А. и др. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием лекарственных растворов, кавитированных низкочастотным ультразвуком: Пособие для врачей. Екатеринбург: Vip-Ural. 2012. 48 с.
5. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации / Под ред. Г.М. Савельева, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 868 с.
6. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова. М.: МЕД-пресс-информ. 2007. 464 с.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 1024 с.
8. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Status Praesens, 2009. 480 с.
9. Serena T. The impact of noncontact, non-thermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds // *Ostomy Wound Manage.* 2009. Vol. 55 (1). P. 22–30.
10. Любенко Д.Л. Применение ультразвука в медицине // Лечебное дело. 2004. №3–4. С. 25–27.
11. Тихомиров А.Л. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов: Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. М., 2006. 32 с.
12. Глухов Е.Ю. и др. Использование кавитированных растворов в лечении хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия // Тезисы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (6–9 сентября 2014 г., Сочи). М., 2014. С. 19.
13. Мелкозёрова О.А. и др. Кавитационное ультразвуковое воздействие на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности // Тезисы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (6–9 сентября 2014 г., Сочи). М. С. 59–60.
14. Черноголова И.В. и др. Профилактика послеродового эндометрита: новый взгляд на старую проблему // Тезисы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (6–9 сентября 2014 г., Сочи). М., 2014. С. 77.
- «Сохранить, нельзя удалить» Пучков К.В., Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Кайбыханова К.М.
1. CDC website. National Center for Health Statistics. Number of all-listed procedures for discharges from short-stay hospitals: United States, 2010, 2013. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.cdc.gov/chs/data/nhds/10Detaileddiagnosesprocedures/2010det10_allistedprocedures.pdf.
2. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.gks.ru/>.
3. Киселёв С.И. Гистерэктомия (исторический экскурс) // Онкогинекология. 2012. №1 [Электронный ресурс]. — URL: http://www.osors.com/oncogynecology/Jur/j2012_1.
4. Tarā F.A. et al. Racial diversity in uterine leiomyoma clinical studies // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 1500–1503.
5. Волков В.Г. и др. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII. №1. С. 92.
6. Буянова С.Н. и др. Современные представления об этиологии, патогенезе

- и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. С. 45–51.
7. Chen I. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Minim. Invasive Gynecol. 2011. May–Jun. Vol. 18 (3). P. 303–309.
8. Eugene J. et al. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids // Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. 2014. Pub. 5.
9. Kongnyuy E.J., Wiyosong C.S. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. Issue 11. Pub. 4.
10. Торубаров С.Ф. и др. Миомэктомия при операции кесарева сечения // Акушерство. 2010. №3. С. 71–80.
11. Федорова Т.А. и др. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов и показатели морфофункционального состояния эритроцитов у женщин при миомэктомии // Акушерство и гинекология. 2013. №5. С. 65–73.
12. Kim J.C. et al. Comparison of tensile and knot security properties of surgical sutures // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2007. Vol. 18. P. 2363–2369.
13. Einarsson J.I. Single-incision laparoscopic myomectomy // J. Minim. Invasive Gynecol. 2010. Vol. 17. P. 371–373.
14. Alessandri F. et al. Unidirectional barbed suture versus continuous suture with intracorporeal knots in laparoscopic myomectomy: a randomized study // J. Minim. Invasive Gynecol. 2012. Vol. 17 (6). P. 725–729.
15. Einarsson J.I. et al. Use of bidirectional barbed suture in laparoscopic myomectomy and total laparoscopic hysterectomy: an evaluation of safety and clinical outcomes // J. Minim. Invasive Gynecol. 2009. Vol. 16. P. S28–S29.
16. Ferrero S. Unidirectional Barbed Sutures versus continuous suture with intracorporeal knots in laparoscopic myomectomy // RCT, Annual meeting of the American society for reproductive medicine. 2010. Vol. 17 (6). P. 725–729.
17. Parikh P.M. et al. Barbed suture tenoraphy: an ex vivo biomechanical analysis // Plast. Reconstr. Surg. 2009. Vol. 124. P. 1551–1558.
18. O'Reilly M.P. et al. Biomechanical comparison of medial parapatellar arthroscopy repair // Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2010. Vol. 17 (6). P. 725–729.
19. Регистр лекарственных средств России, 2014 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
20. Niaman L.K. et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95 (2). P. 767.e2–772.e2.
21. Wilkens J. et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy // J. Clin. Endocr. 2008. Vol. 93 (12). P. 4664–4671.
22. Xu Q. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells // Hum. Reprod. 2006. Sept. Vol. 21 (9). P. 2408–2416.
23. Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids, for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // N. E. J. M. 2012. Vol. 366 (5). P. 421–432.
24. Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // New Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. №5. P. 409–420.
- «Обезболивание физиологических родов» Куликов А.В., Шифман Е.М., Сокологорский С.В., Левит А.Л., Недашковский Э.В., Заболотских И.Б., Уваров Д.Н., Филиппович Г.В., Калинин А.Л., Матковский А.А., Быков А.С., Абабков С.Г., Кинжалова С.В., Братищев И.В., Дубровин С.Г.
1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Analgesia and cesarean delivery rates // Obstet. Gynecol. 2002. №2. P. 369–370.
2. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia // Anesthesiology. 2007. Vol. 106 (4). P. 843–863.
3. Longnecker D.E. et al. Anesthesiology. 2nd ed. New York: MacGraw-Hill Companies Inc., 2012. 1748 p.
4. Nursing care of the woman receiving regional analgesia / anesthesia in labor: Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN) [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.awhonn.org>
5. David L. Brown. Atlas of regional anesthesia. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences 2010. 400 p.
6. Bagou G et al. Comité des urgences de la Société française d'anesthésie et de réanimation. [Obstetric emergencies outside hospital. Formal guidelines 2010. Emergency Care Committee of the French Society for Anesthesia and Resuscitation] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2012. Vol. 31 (7–8). P. 652–665.
7. Birnbach D.J. et al. Hotly debated topics in obstetric anesthesiology 2008: a theory of relativity // Minerva Anesthesiol. 2008. Vol. 74 (7–8). P. 409–424.
8. Butwick A. What's new in obstetric anesthesia in 2011? Reducing maternal adverse outcomes and improving obstetric anesthesia quality of care // Anesth. Analg. 2012. Vol. 115 (5). P. 1137–1145.
9. Chadwick H.S. Obstetric anesthesia: Then and now // Minerva Anesthesiol. 2005. Vol. 71. P. 517–520.
10. David H. et al. Chestnuts Obstetric anesthesia: principles and practice. 4th ed. Elsevier Science, 2009. 1222 p.
11. Cyna A.M., Dodd J. et al. Clinical update: obstetric anaesthesia // Lancet. 2007, Aug 25. Vol. 370 (9588). P. 640–642.
12. Goetzl L.M. et al. Obstetric analgesia and anesthesia // Obstet. Gynecol. 2002. №1. P. 177–191.
13. Critical Care Obstetrics. / Eds Belfort G. Saade, M. Foley, J. Phelan, G. Dildy. 5th ed. New Orleans: Blackwell Publishing Ltd., 2010. 750 p.
14. Halpern S.H. et al. Misconceptions about neuraxial analgesia Anesthesiology // Clinics of North America. 2003. Vol. 21. №1. P. 59–70.
15. High risk pregnancy. Management options / Eds D.K. James, P.J. Steer et al. 4th ed. New Orleans: Mosby Elsevier Inc., 2011. 1475 p.
16. Hodnett E.D. et al. Continuous support for women during childbirth // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. №3.
17. Horlocker T.T. Complications of spinal and epidural anesthesia // Anesthesiol. Clin. North America. 2000 №2. P. 461–485.
18. Horlocker T.T. et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (3rd ed.) // Reg. Anesth. Pain Med. 2010. Jan.–Feb. Vol. 35 (1). P. 64–101.
19. Kawano S. et al. Emergency cesarean section // Masui. 2012. Vol. 61 (9). P. 917–923.
20. Kuczkowski K.M. A review of obstetric anesthesia in the new millennium: where we are and where is it heading? // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010. Dec. Vol. 22 (6). P. 482–486.
21. Landau R. et al. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2010. Jun. Vol. 23 (3). P. 323–329.
22. Lawrence A. et al. Maternal positions and mobility during first stage labour // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Vol. 20 (8). Pub. 3.
23. Likić-Ladjević I. et al. Preoperative preparation of pregnant women // Acta Chir. Iugosl. 2011. Vol. 58 (2). P. 193–199.
24. Liu E.H. et al. Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusions or opioid analgesia: systematic review // BMJ. 2004. № 6. P. 1410.
25. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review // Canadian J. Anesth. 2004. Vol. 51. P. 586–609.
26. Loubert C. et al. Update on modern neuraxial analgesia in labour: a review of the literature of the last 5 years // Anaesthesia. 2011. Mar. Vol. 66 (3). P. 191–212.
27. Merchant R. et al. Guidelines to the practice of anesthesia revised: Canadian Anesthesiologists' Society (edition 2013) // Can. J. Anaesth. 2013. Jan. Vol. 60 (1). P. 60–84.
28. Myhre J.M. What's new in obstetric anesthesia? // Int. J. Obstet. Anesth. 2011. Apr. Vol. 20 (2). P. 149–159.
29. Miller Ronald D. et al. Miller's Anesthesia. 2 vols set., 7th ed. New Orleans: Elsevier Science, 2009. 3084 p.
30. Montgomery A. et al. Academy of Breastfeeding Medicine clinical protocol №15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother (revised 2012) // Breastfeed Med. 2012. Dec. Vol. 7 (6). P. 547–553.
31. Obstetric Intensive Care Manual / ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed. McGraw-Hill Comp., 2011. 350 p.
32. Obstetrics: normal and problem pregnancies / Eds S.G. Gabbe et al. 6th ed. New Orleans: Saunders Elsevier, 2012. 1292 p.
33. Ouzounian J.G. et al. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery // Cardiol. Clin. 2012. Aug. Vol. 30 (3). P. 317–329.
34. Paech M. Epidural blood patch — myths and legends // Canad. J. Anesth. 2005. №19. P. 320–329.
35. Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia: a Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia // Anesthesiology. 1999. Febr. Vol. 90 (2). P. 600–611.
36. Pratt S.D. Recent trends in simulation for obstetric anesthesia // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2012. Jun. Vol. 25 (3). P. 271–276.
37. Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics / Ed. M. Suresh [et al.]. 5th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2013. 861 p.
38. Shnider S.M., Levinson G. Anesthesia for obstetrics. New York: Williams & Wilkins, 1993. 744 p.
39. Smith C.A. et al. Complementary and alternative therapies for pain management in labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. №18 (2).
40. Zakowski M. Complications associated with regional anesthesia in the obstetric patient: Review // Semin. Perinatol. 2002. №4. P. 154–168.
41. Sultan P. et al. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis // Can. J. Anaesth. 2013. Sep. Vol. 60 (9). P. 840–854.
42. Costley P.L. et al. Oxytocin augmentation of labour in women with epidural analgesia for reducing operative deliveries // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 11 (7).
43. Hodnett E.D. et al. Continuous support for women during childbirth // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 15 (7).
44. Sentilhes L. et al. Delivery for women with a previous caesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Aug. Vol. 170 (1). P. 25–32.
45. Pascual-Ramirez J. et al. Combined epidural-intradural analgesia during labor: A quantitative systematic review of the literature (meta-analysis) // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2013. Jun 27. P. 1015–1030.
46. Pugliese P.L. et al. Implementation of epidural analgesia for labor: is the standard of effective analgesia reachable in all women? An audit of two years // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. May. Vol. 17 (9). P. 1262–1268.
47. Capogna G. et al. Techniques for the maintenance of epidural labor analgesia // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2013. Jun. Vol. 26 (3). P. 261–267.
48. Kemp E. et al. Position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Jan 31. Vol. 1. P. CD008070.
49. George R.B. et al. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: a systematic review and meta-analysis // Anesth. Analg. 2013. Jan. Vol. 116 (1). P. 133–144.
50. Indraccolo U. et al. Effect of epidural analgesia on labor times and mode of delivery: a prospective study // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 39 (3). P. 310–313.
51. Hill J.B. et al. Vaginal birth after cesarean delivery: comparison of ACOG practice bulletin with other national guidelines // Clin. Obstet. Gynecol. 2012. Dec. Vol. 55 (4). P. 969–977.
52. Hasegawa J. et al. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome // J. Anesth. 2013. Feb. Vol. 27 (1). P. 43–47.
53. Hitzeman N. et al. Epidural analgesia for labor pain // Amer. Fam. Physician. 2012. Aug 1. Vol. 86 (3). P. 241–242.
54. Othman M. et al. Non-opioid drugs for pain management in labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 11 (7).
55. Arendt K.W. et al. Safe and individualized labor analgesia: A review of the current options // Minn Med. 2012. Mar. Vol. 95 (3). P. 46–50.
56. Goetzl L. Epidural analgesia and maternal fever: a clinical and research update // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2012. Jun. Vol. 25 (3). P. 292–299.
57. Jones L. et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Mar 14. Vol. 3. P. CD009234.
58. Anim-Somuah M. et al. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Dec. Vol. 7 (12).
59. Queenan's Management of High-Risk Pregnancy: an Evidence-Based Approach / Eds J.T. Queenan, C.Y. Spong, Ch.J. Lockwood. 6th ed. Wiley, 2012. 488 p.
60. Wall and Melzack's textbook of pain / Ed. Stephen B. McMahon. 6th ed. New Orleans: Elsevier Ltd., 2013. 1153 p.
61. Региональная анестезия родов: Практические рекомендации (утверждены 11-м Съездом Федерации, 23–26 сентября 2008 года). СПб., 2008. 26 с.
62. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Осложнения нейроаксиальных методов обезболивания в акушерстве: тридцать вопросов и ответов // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2006. Т. 1. С. 35–53.
63. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Спинномозговая анестезия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. 558 с.
64. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Эпидуральная анестезия как метод обезболивания операции кесарева сечения: тридцать вопросов и ответов // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2007. Т. I. №2. С. 83–92.
65. Bradbury C.L. et al. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis // Acta Anaesthesiol. Scand. 2013. Apr. Vol. 57 (4). P. 417–430.



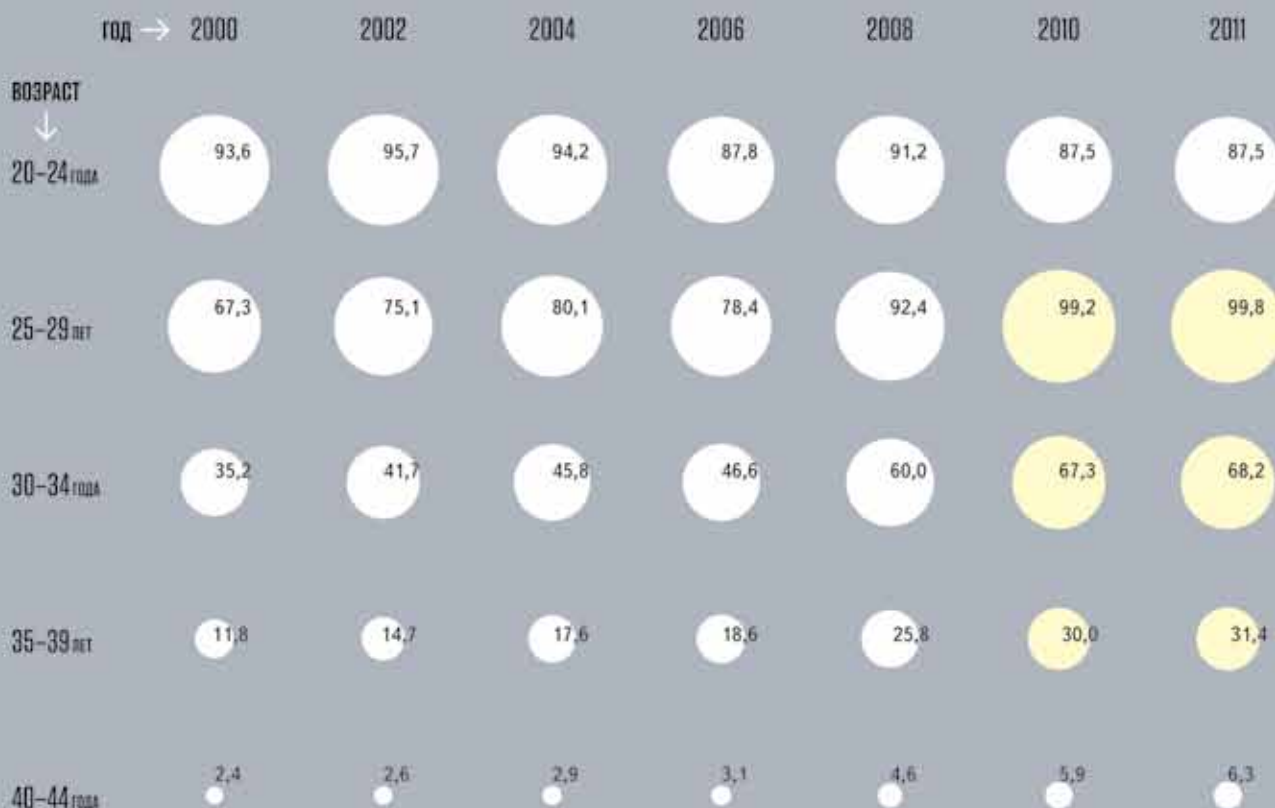
ПОЧЕМУ У РОССИЙСКИХ АКУШЕРОВ В БЛИЖАЙШИЕ ГОДЫ БУДЕТ БОЛЬШЕ РАБОТЫ?



За 12 лет (2000–2011 гг.) в разы увеличилось количество новорождённых на 1000 женщин старшего репродуктивного возраста



Возрастные коэффициенты рождаемости в Российской Федерации в 2000–2011 годах *
Родившиеся в среднем за год на 1000 женщин



28%

беременных не имеют каких-либо осложнений как репродуктивной системы, так и экстрагенитальной локализации. Остальные 72% страдают от того или иного заболевания либо осложнения.

Вывод:

РОССИЙСКИЕ АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ БЕЗ РАБОТЫ НЕ ОСТАНУТСЯ.

*Федеральная служба государственной статистики (Росстат). 2012 г. — URL: <http://www.gks.ru/>