

Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#5 [28] 11 / 2015 / StatusPraesens

Микромиру МИР!

Новая «миграционная
политика» врача

тема
№
номера

Мы вас
ЛЮБИМ!

Вы наш дом!

УРА!

ВМЕСТЕ!!!

УРА!

Микробная резистентность к антибиотикам: уберечь себя и близких в окружающей действительности? • Ретрохориальные гематомы: последствия на всю беременность • Остеопороз: нужно ли знать о нём акушеру-гинекологу? • Аномальные маточные кровотечения и фертильность • Плод не стерилен: доказано! • Случай pear miss — беременность в рубце на матке • Человек и вирусы: в мире и согласии? • МГТ: работа с возражениями

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
15005



Дорогие коллеги!

Ежедневно в мире примерно 1 млн человек заражаются одной из **инфекций, передаваемых половым путём**. И это колоссальная цифра, особенно если принять во внимание, что в результате инфицирования возрастает вероятность таких тяжёлых последствий для репродуктивного здоровья, как бесплодие, внематочная беременность, невынашивание, рак шейки матки. Столь высокая распространённость половых инфекций также свидетельствует о том, что вагинальная экосистема, изначально предназначенная для защиты женщины от инфекций, нарушена и не может выполнять свою функцию.

В большинстве случаев ИППП протекают скрыто. Значит, одна из важнейших задач, стоящих перед клиницистом, — своевременная и **достоверная диагностика**, невозможная без качественного лабораторного исследования. Только так, совместив синдромальный диагноз с результатами лабораторной диагностики, можно говорить о потенциальной победе над инфектами. Почему так условно? Потому что нельзя не принимать во внимание проблему антибиотикорезистентности: во всём мире из-за неправильного назначения и применения антибиотиков **от суперинфекций умирают** сотни тысяч людей. Послеродовой, послеабортный **сепсис** — на третьем месте **в структуре материнской смертности** в мире и на третьем-четвёртом в нашей стране. И, к сожалению, не сдают свои весьма сомнительные позиции.

Именно сегодня как никогда очевидна необходимость консолидации всех специалистов — акушеров-гинекологов, микробиологов, врачей лабораторной диагностики, клинических фармакологов — для успешного противодействия наступающей угрозе и для выработки мер по сохранности хрупкого микромира.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова,
акад. РАН, проф. **А.Н. Стрижаков**



СОЗДАВАЯ ВМЕСТЕ ЗДОРОВЫЙ МИР



Устраняет дискомфорт
в интимной зоне



ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел. +7 (495) 287 50 00, факс +7 (495) 287 53 00

Краткая информация по применению препарата Дифлюкан®.

Дифлюкан® (флуконазол). **Форма выпуска:** капсулы по 150 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые средства. **Показания к применению:** генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза; кандидозный баланит. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам; одновременный прием терфенадина в дозе более 400 мг/сут, препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4; непереносимость галактозы; детский возраст до 3 лет (для капсул). **С осторожностью:** нарушение функции печени, почек; появление сыпи; одновременное применение терфенадина в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния. При беременности приема флуконазола следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. В период грудного вскармливания назначение флуконазола не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** Взрослым при вагинальном кандидозе- однократно в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов- в дозе 150 мг 1 раз/нед. Длительность терапии определяют индивидуально (как правило, 6 мес). При баланите, вызванном Candida-однократно в дозе 150 мг. **Побочное действие:** головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, боль в животе, диспепсия, нарушение функции печени, гепатит, желтуха, сыпь, алопеция, эксфолиативные кожные заболевания, лейкопения, тромбоцитопения.

Реклама

Продукты Вагисил являются
косметическими средствами
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ

WRUDIFOT15141

ДИФЛЮКАН®

Радость вместо молочницы



ДАЛАЦИН®

Золотой стандарт терапии
бактериального вагиноза



Краткая информация по применению препарата Далацин®.

Далацин® (клиндамицин). Формы выпуска: крем вагинальный, суппозитории вагинальные. **Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик - линкозамид. **Показания к применению:** Бактериальный вагиноз. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата. При применении Далацина во II или III триместрах беременности неблагоприятное влияние на плод представляется маловероятным. В I триместре беременности и в период грудного вскармливания возможно назначение препарата только когда потенциальная польза от терапии превосходит потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы:** Крем вагинальный: интравагинально один полный аппликатор (5 г крема, примерно 100 мг клиндамицина) предпочтительно перед сном в течение 3 или 7 дней подряд. Суппозитории вагинальные: один суппозиторий интравагинально предпочтительно перед сном в течение 3-х последовательных дней. **Побочное действие:** раздражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, боль во влагалище, вагинальный кандидоз, нарушения менструального цикла, дизурия, пиелонефрит, вагинальные инфекции, грибковые инфекции, спазмы в животе, головная боль, локализованная боль в животе, лихорадка, боль в боку, генерализованная боль, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, сыпь, боль и зуд в месте введения. **Особые указания:** До назначения препарата должны быть исключены *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Candida albicans* и *Herpes simplex virus*. Интравагинальное применение клиндамицина может привести к усиленному росту нечувствительных микроорганизмов, особенно дрожжеподобных грибов. Использование средств из латекса для интравагинального применения во время терапии препаратом не рекомендуется. Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкциями. РУ П N011553/02 от 12.02.2010 г. РУ П N011553/01 от 12.02.2010 г.

Продукты Дифлюкан® и Далацин®
являются лекарственными средствами
ЧЕШЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ, ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

status

гинекология акушерство

#5 [28]

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



Главный редактор: засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал (vit@lily.ru)

Арт-директор: Алиса Володина. **Исполнительный арт-директор:** Лина Разгулина

Руководитель редакции: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев

Заместители руководителя редакции: Хильда Юрьевна Симоновская, Ольга Александровна Катаева

Ответственные редакторы номера: Хильда Юрьевна Симоновская, Татьяна Анатольевна Добрецова, Ольга Александровна Катаева

Ответственный секретарь: Татьяна Анатольевна Добрецова

Препресс-директор: Наталья Левкина

Выпускающий редактор: Марина Зайкова

Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев

Вёрстка: Юлия Скучочкина. **Инфографика:** Вагим Ильин, Роман Кузнецов, Лина Разгулина

Корректор: Елена Соседова. **Младший корректор:** Анастасия Валентей

Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

Медицинские и литературные редакторы: Елена Акуленко, Юлия Бриль, Татьяна Добрецова, Ольга Катаева, Мила Мартынова, Ольга Руднева, Татьяна Рыжова, Татьяна Рябинкина, Хильда Симоновская, Екатерина Серёгина, Маргарита Труш

Отдел подписки: Юлия Митрошенкова (umb@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Медиабюро (статус презенс)» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «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 10 000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 ноября 2015 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, офис 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. 8 (499) 346 3902. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru. E-mail: status@praesens.ru. Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 4д / 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, FOTODOM, fotolia.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «Медиабюро (статус презенс)»

© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

statusPra

гинекология акушерство беременность

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

9

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

12

НОВОСТИ

15

МЕДПОЛИТ

Врач посреди микромира

Резистентность микробов к антибиотикам:
почему она возникает и как с ней бороться?

Духанин А.С., Руднева О.Д., Рябинкина Т.С., Алеев И.А.

25

COTRA-VERSION

АМК и фертильность: не навреди

Дифференцированный подход к диагностике и лечению
аномальных маточных кровотечений

Коннон Р.Д., Алеев И.А.

32

Человек и вирусы: трудности взаимопонимания

Биологические аспекты терапевтических подходов
при папилломавирусной инфекции

Минкина Г.Н., Добрецова Т.А.

43

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

Сбывшиеся мечты: как мы ими распоряжаемся?

Результаты социологического опроса россиян
о знаниях по контрацепции [2015]

Хамошина М.Б., Маклецова С.А.



Более половины участниц опроса (59%) считают, что оптимальный способ защиты оба партнёра должны выбирать вместе. Мужчины же соглашаются с этим высказыванием реже: 49% ответов мужчин из стабильных пар. Однако они реже пытаются переложить ответственность за использование контрацептива на партнёршу — 36% мужчин в постоянных отношениях и 51% молодых людей «в свободном поиске» готовы решать эту проблему самостоятельно. Есть большой практический смысл приглашать для участия в беседе о контрацепции партнёра своей пациентки, хотя бы по той причине, что по меньшей мере одна из трёх женщин (36%) внимательно выслушает врачебные рекомендации, а сделает так, как скажет её мужчина.

содержание номера

52



Надежде на оазис — быть!

Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима

Шестакова И.Г., Беттихер О.А., Алеев И.А.

В 2014 году две международные ассоциации — Международное общество по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и Североамериканское общество по менопаузе (NAMS) — пересмотрели терминологию и в связи с первичностью дисгормональных изменений во всей мочеполовой системе одобрили термин «генито-уринарный менопаузальный синдром» (genitourinary syndrome of menopause).

61

ДИСКУССИОННЫЙ
КЛУБ

ИППП: подозревать у всех!

Как локализовать потенциальную эпидемию ИППП.
Перспективы междисциплинарного взаимодействия

Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е.

72

Бактериальное приданое новорождённого

Микробиом плода — смена парадигмы: нестерильность как норма

Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Свирава Э.Г.

80

Молодильные яблоки XXI столетия

Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски

Иловайская И.А., Войташевский К.В.

89

ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ

Ретрохориальные гематомы. Эволюция сознания

Репродуктивные потери при внутриматочных гематомах:
не только выкидыш

Кузнецова И.В., Бриль Ю.А., Симоновская Х.Ю.

96

Женщине нужно удобство. А что нужно нам?

Сравнительная оценка безопасности, переносимости и удовлетворённости пациенток результатами применения внутриматочной гестагенсодержащей системы «Мирена» и медьсодержащих ВМК

Радзинский В.Е., Дикке Г.Б., Манухин И.Б.

Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

107 РАБОТА НАД ОШИБКАМИ



Тёплый свет второстепенных звёзд

Перспективы, альтернативы и дополнения к антибактериальному лечению гестационного пиелонефрита. Фитопрепараты, магнитолазерная терапия, иммуномодуляторы

Мотин П.И., Федченков В.В., Сольх Р.М., Морозов С.Г.

Тезис о приоритете профилактики несомненен, но для его реализации необходим врачебный контроль — иначе подходящий момент может быть безвозвратно упущен с самыми неблагоприятными последствиями для женщины, беременности, плода. Необходимо убеждать пациенток в том, что «игра в прятки» с участковым акушером-гинекологом в надежде на то, что без вмешательства врачей удастся родить «легко, как это делали наши прабабки», — опасная и необдуманная тактика. Применительно к профилактике и лечению любых осложнений беременности между словами «хороший» и «ранний» нужно ставить знак равенства.

116

Укротить дракона

Микробиологические и иммунологические предпосылки кандидозного вульвовагинита

Яковлев А.Б., Липова Е.В.

124

Как выманить бактерии из биоплёнки?

Новые варианты терапевтической тактики при бактериальном вагинозе

Стрижаков А.Н., Буданов П.В., Рябинкина Т.С.

131

ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ

Тихая бомба внутри

Остеопороз у женщин — проблема своевременной профилактики и эффективного лечения

Руднева О.Д., Симоновская Х.Ю., Серёгина Е.М.

139

CASUISTICA

Не открывайте ящик Пандоры!

Клинический случай запоздалой диагностики беременности в рубце после кесарева сечения. Анализ причин, выводы и бесценный опыт

Сидоров А.Е., Самойлова А.В., Гунин А.Г.

146

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

биологический контент: не нарушить хрупкое равновесие

Проф. В.Е. Радзинский о микромире, антибиотикорезистентности
и торжестве чистых рук



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Дорогие коллеги, 4 года назад ВОЗ объявила 18 ноября Европейским днём знаний об антибиотиках. Дня оказалось мало, и в этом году с 16 по 22 ноября проходит Всемирная неделя правильного использования антибиотиков. Для столь пристального внимания к проблеме антибиотикорезистентности есть очень веские основания. Первое и главное из них прозвучало в докладе генерального директора ВОЗ Маргарет Чен (Margaret Chan) летом 2014 года — **мир вступил в постантибиотиковую эру**. Безусловно, столь грозное утверждение — не повод сразу отменить все антибактериальные препараты. Однако необходимо чётко понимать, что действие антибиотиков уже никогда не будет таким, каким оно было 50, 40, 30, 20 и даже 10 лет назад.

Растущая резистентность, нерациональная антибактериальная терапия, попытка сформировать стерильные локусы в организме человека — всё это создало предпосылки к тому, что «микробы победили». Об этом однозначно свидетельствует завершённый в 2012 году транснациональный проект «**Микробиом человека**». В организме каждого из нас вегетируют 10 тыс. микроорганизмов, которые создают **биологический контент**, говоря современным языком — необходимые условия для существования организма человека. Это немало, однако из них патогенны — сотни, но не более, не тысячи. Именно поэтому в тщетной попытке **добиться стерильности** чего бы то ни было мы уничтожаем огромное количество важных для жизни, в том числе для репродукции и воспроизводства, полезных микроорганизмов. И не приходится удивляться, что эта порой неумная борьба приводит к весьма **тяжёлым последствиям**.



Первое самое масштабное из последствий и наиболее очевидное — **ежегодная гибель** более миллиона людей **от сепсиса**. Это в том числе сепсис послеродовой и послеабортный, стабильно занимающий третье место в структуре причин материнской смертности как в мире, так и в нашей стране.

Нельзя не вспомнить, что за всю историю существования человека на планете Земля от «родильной горячки», сепсиса, умерло больше женщин, чем суммарно мужчин, женщин и детей за время всех эпидемий, пандемий и войн. В этом контексте вспоминается выдающийся учёный Игнац Земмельвейс, который ещё

до Листера понял, прочувствовал и попытался внедрить в практику идею исключительной значимости чистых рук медицинского персонала. Одним из его предложений была необходимость мытья рук с обработкой их раствором хлорной извести **до родов**, а не после. Как часто бывает, не понятый современниками гений был осмеян, его объявили сумасшедшим. Возможно, он действительно страдал психическим расстройством вследствие перенесённых психических травм от недопонимания коллег, однако парадокс судьбы оказался злым: он умер в психиатрической лечебнице от... сепсиса.

Его ученик, Густав Михаэлис (Michaelis Gustav Adolf), известный акушерам по названному его именем крестцовому ромбу, тоже пропагандировал мытьё рук до родов, а не после. Так же не понятый современниками, — а это, напоминаю, был уже конец XIX века, то есть совсем близкая к нам по времени история, — он покончил жизнь самоубийством.

По сути дела, так трагически начиналась борьба с сепсисом. Сегодня она возродилась с тысячекратной убедительностью: **не антисептика, а асептика** — недопущение чужеродных микроорганизмов в организм конкретной пациентки во время родов и в послеродовом периоде.



Особая страница жизни — период беременности. Крайне необходима система знаний, которой должен владеть каждый акушер-гинеколог. И базируются эти знания на нормальной микробиоте человека, состоящей из 10 тыс. микроорганизмов. Они вырабатывают генетический материал для нужд самого человеческого организма, по количеству в 360 раз превосходящий тот, который вырабатывает сам человек. Вот уж поистине философский вопрос мироздания и всех естественных наук: «Микробы живут в нас или мы живём в мире микробов, являя собой "термостаты", "хранители", "передатчики" микробов и информации — суть жизни на Земле от одного к другому?» Вопрос действительно философский, но он не исключает понимания практикующими врачами того факта, что **недопустимо вмешиваться** в микробиом человека никакими химическими, физическими, биологическими факторами, если к этому **нет императивных показаний**.

[Постулат отмены понятия «антибиотикопрофилактика» должен сэкономить трудновосполнимые микробиологические ресурсы организма человека.]

Таким образом, отказ по инициативе ВОЗ прежде всего от самой системы, понятия **антибиотикопрофилактики** — исключительно важный фактор, особенно в условиях, когда антибактериальные препараты назначают по принципу **«авось хуже не будет»**. Будет хуже, потому что антибиотик безразличен для микробиоты человека. Он её извращает. Так же как извращает естественную микрофлору бессмысленная «санация» до или во время родов. Именно поэтому **постулат отмены** самого понятия «антибиотикопрофилактика» должен сэконо-

мить материальные, а главное — биологические, микробиологические ресурсы организма человека.

Антибиотик действует тогда, когда есть субстрат, когда есть цель для его воздействия. Здоровые половые пути имеют **собственную микробиоту**, динамически меняющуюся в силу различных факторов — изменений моды на бельё, особенностей менструальной гигиены, появления новых половых партнёров. Тем не менее даже при наличии всех весьма неблагоприятных для нормофлоры условий иногда во влагалище всё же сохраняется здоровая микробиота. Другой вопрос, что в её состав могут входить микроорганизмы, вполне способные при определённых условиях инициировать заболевание.



В контексте высоких рисков антибиотикорезистентности хочу напомнить чрезвычайно важное положение — нет необходимости лечить то, что не имеет диагноза. Основоположающими для юридической оценки правомочности действий врача при назначении терапии служат **два документа**. Один из них — Международная классификация болезней, травм, причин смерти (МКБ), в которой нет ни одного диагноза на «-оз», кроме кандидоза. Никаких гарднереллёзов и микоплазмозов там нет. Там мудро написано — микоплазменная инфекция. И если она реализуется в воспалительный процесс, то это будут цервицит, вагинит микоплазменной этиологии. Носительство в лечении не нуждается.

В современной практике есть уже много примеров того, как врачи проигрывали судебные иски, назначая неадекватное лечение, особенно антибиотики. Яркий пример — терапия «гарднереллёза» (отсутствующий в МКБ-10 диагноз!), ибо гарднереллы, так же как и микоплазмы, энтерококк, кишечная палочка и особенно *Candida*, — **симбионты** нормоценоза влагалища. Обнаружив *Candida* без какого-либо патологического процесса — воспалительного или бактериального вагиноза, — назначать лечение ни в коем случае не следует. Это же, впрочем, относится и ко всем другим инфектам, кроме облигатно-патогенных гонококка, хламидии, трихомонады, спорной *Mycoplasma genitalium* (она реализуется в воспалительный процесс только у 22% женщин, поэтому, лечя всех, мы извращаем микробиоту у большего числа — у 78%, но это предмет дальнейшего изучения).

Второй документ — **Реестр лекарственных средств Российской Федерации (РЛС)**. И он перекрывает любые рекомендации, тем более коммерческие инструкции к препаратам, ибо в РЛС чётко указаны все показания и противопоказания к назначению препаратов, особенно во время беременности.

Как видите, существует ряд проблем дискуссионных, неясных до конца, однако требующих какой-то перспективы. И научный мир уже отчасти ответил: на смену антибиотикотерапии придёт **вакциноterapia**. Подчёркиваю, не вакцинопрофилактика, хотя и у неё есть своя важная ниша: например, вакцинация против вируса папилломы человека, которую необходимо выполнять **до** начала половой жизни, поскольку после её начала происходит основное инфицирование. Сейчас речь идёт о вакцинах для лечения. Пока вопрос будущего — вакцина для лечения папилломавирусной инфекции, уже попавшей в человеческий организм и развивающейся в нём. А вот вакциноterapia пневмонии даёт хорошие результаты.

Похоже, что в ближайшее время мы получим достаточно большое количество средств, которые смогут изменить наше сознание, поскольку не будут основаны на мысли «убить врага». А если и уничтожать, то только возбудителя, который выступает реальным причинно-значимым фактором воспалительного заболевания. То есть, как ещё на III Конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», состоявшейся в 2013 году, отметил проф. Александр Свидзинский, мы будем искать только те микробы, которые попали в клетку, в эпителиоцит, и будем уничтожать именно их. Будет это сделано с помощью нанотехнологий или посредством какой-нибудь другой «ловушки», которая позволит элиминировать возбудитель или прекратить его размножение, — вопрос ближайшего будущего. Но уже полученные достижения при лечении онкозаболеваний, когда наночастицы проникают в клетки, поражённые раковой опухолью, и уничтожают только эти клетки, не задевая здоровые, вселяют определённую надежду.



Разумеется, нельзя не сказать о тех перспективах, которые открываются в настоящее время для работы больниц. Не бывает стерильных стационаров, поэтому идеология асептики опять-таки торжествует. И мы спустя 150 лет возвращаемся к мысли Земмельвейса: акушерская инфекция передаётся в основном руками персонала, предметами ухода. Недопущение новых инфектов в имеющуюся микробиоту — это и есть та колоссальная задача, которая сконцентрирована в новейших рекомендациях ВОЗ по мытью рук. И глубоко ошибается тот врач, который уверен, что с задачей мытья рук он справляется хорошо. К большому сожалению, эта простая процедура до настоящего времени остаётся одной из наиболее проблемных в обеспечении профилактики внутрибольничных инфекций. Именно поэтому в прямом, а не в переносном смысле торжество чистых рук акушеров, неонатологов, хирургов — самая актуальная задача XXI века. **SP**



© Tyler Olson / Shutterstock.com



Н О В О С Т И

Эпидемия на пороге?

На заседании правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан, прошедшем 23 октября 2015 года, председатель правительства Российской Федерации Дмитрий Медведев сообщил, что **ежегодно число людей с ВИЧ-инфекцией в России увеличивается в среднем на 10%**¹. «Особенно напряжённая ситуация складывается в ряде регионов, через которые проходит международный наркотрафик», — заявил премьер.

Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом², общее число россиян, инфицированных ВИЧ, составило более 907 тыс.² Только за 2014 год зарегистрировано более 85 тыс. новых заболевших, что превышает показатели прошлых лет.

По мнению главы Минздрава Вероники Скворцовой, **уже через 5 лет** эпидемия ВИЧ-инфекции в России может выйти из-под контроля¹. Если прямо сейчас не принять экстренные меры (например, существенно не увеличить охват больных лечением), то число инфицированных вырастет на 250%! Текущий уровень финансирования позволяет обеспечить антиретровирусной терапией около 200 тыс. пациентов, а это **всего 23%** реально нуждающихся в лечении. При этом, согласно рекомендациям ВОЗ, во избежание эпидемии охват терапией ВИЧ-инфицированных должен быть **не ниже 60–80%** — именно при таких показателях возможно добиться регресса инфицирования за счёт снижения титра вируса в крови³.

По решению правительства финансирование программ по борьбе с ВИЧ в следующем году увеличат **минимум на 20 млрд руб.** Дмитрий Медведев высказал мнение о необходимости активной разработки в России **препаратов против ВИЧ** как о приоритетном направлении развития фармацевтической и медицинской промышленности.

Как показывает практика, у проблемы ВИЧ-инфекции в нашей стране много граней, и высвечивают они не только задачи учёта и контроля пациентов, снабжения всех нуждающихся препаратами антиретровирусной терапии, но и **отношение общества** к таким пациентам. В частности, Дмитрий Медведев отметил: «В отношении ВИЧ-инфицированных действуют определённые стереотипы. ВИЧ-инфицированные не должны быть какими-либо изгоями. Это такие же граждане нашей страны». Направления и реперные точки обозначены, остаётся начать движение к ним, общими усилиями отодвигая порог эпидемии.

Всё по протоколу!

По данным ВОЗ, ежегодно в мире выполняют **около 22 млн абортов**, что обуславливает гибель 47 тыс. женщин и серьёзные осложнения ещё у 5 млн пациенток⁴. На развитие опасных последствий могут влиять различные факторы, начиная от общего состояния женщины и вида анестезии до навыков медицинского персонала и метода операции. При этом доказано, что частота осложнений для медикаментозного аборта на ранних сроках беременности не превышает 0,1–5,4% (гораздо ниже, чем при кюретаже и вакуумной аспирации)⁵.

В настоящее время комбинация антипрогестинов и синтетических аналогов простагландинов признана современным, эффективным и безопасным методом прерывания беременности.

Способ имеет ряд преимуществ⁵:

- высокая эффективность, безопасность и приемлемость;
- отсутствие риска осложнений, связанных с анестезией и хирургическим вмешательством;

[Текущий уровень финансирования позволяет обеспечить антиретровирусной терапией около 200 тыс. пациентов, а это всего 23% реально нуждающихся в лечении. Если не принять экстренные меры, через 5 лет число инфицированных вырастет на 250%.]

- неинвазивность, уменьшающая риск восходящей инфекции и опасность заражения ВИЧ, гепатитами В, С и др.;
- отсутствие психоэмоциональной травмы и неблагоприятного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию.

В **новом клиническом протоколе⁵**, одобренном Минздравом РФ 14 октября 2015 года, есть рекомендации по медикаментозному аборту с применением 200 мг мифепристона и последующим назначением 200 мкг мизопростала на сроке до 9 нед беременности, или 63 дней от первого дня последней нормальной менструации.

Следует отметить, что, согласно рекомендациям RCOG (Royal College for Obstetricians and Gynaecologists, Королевское общество акушеров-гинекологов, 2015) и ВОЗ (2012, 2014), медикаментозный аборт с использованием вышеприведённой схемы считают безопасным, в том числе на сроке до 22 нед беременности^{4,6,7}.

В I триместре рекомендованы следующие схемы медикаментозного аборта⁶:

- **до 49 дней** задержки менструации: мифепристон 200 мг (1 таблетка) перорально, мизопростол 400 мкг (2 таблетки) перорально (или вагинально, буккально, сублингвально) через 24–48 ч;
- **50–63 дня** аменореи: мифепристон 200 мг (1 таблетка) перорально, мизопростол 800 мкг (4 таблетки) вагинально (или под язык или буккально) через 24–48 ч.

Умница-разумница

Впервые на страницах журнала StatusPraesens информация о менструальных чашах появилась в сентябре 2013 года*. Как тогда показалось редакционной команде, мы провели весьма тщательное расследование, рассказали читателям всё об этом **новом для России**, но уже хорошо известном в Европе и Америке девайсе. И вот прошло всего два года, а менструальная чаша не просто стала полезным и популярным средством индивидуальной гигиены, но и «поумнела».

Так, в компании LOON lab., Inc (Сан-Франциско, США) изобрели

первую в мире **«умную» менструальную чашу LOONCUP**, которая в отличие от прокладок, тампонов и обычных силиконовых кап позволяет точно отслеживать объём и цвет менструальной крови, а также анализировать цикл.

Зафиксированный внутри чаши датчик (сенсор, батарейка и антенна) длиной чуть больше 2 см отправляет



[Датчик, зафиксированный внутри «умной» чаши, сам отслеживает объём и цвет менструальной крови, передавая информацию женщине через специальное приложение на смартфоне.]

полученную информацию на смартфон. С помощью специального приложения, установленного на телефон, можно получить уведомления о начале менструации или даже о необходимости посетить врача, если какой-то из вышеперечисленных параметров отличается от представления программы о норме. Одно из преимуществ устройства — возможность отслеживать наполняемость чаши и **напоминать** женщине о необходимости её опустошения.

Батарейки хватает на полгода использования, после чего чашу нужно будет заменить (или использовать её в дальнейшем как обычную менструальную капу, правда уже без уведомления уведомлений на смартфон). Ухаживать за LOONCUP просто — достаточно промыть её тёплой водой с мылом, но не кипятить и не нагревать в микроволновой печи. Также очень важно не повредить антенну, находящуюся в стержне чаши. И ещё один интересный нюанс: отправляясь в путешествие или командировку, всё же лучше извлечь LOONCUP перед прохождением досмотра в аэропорту. В противном случае придётся посвящать в самые интимные подробности сотрудников пассажирского терминала.

Менструальная чаша LOONCUP имеет следующие преимущества:

- безопасна для женского организма⁸;
- гипоаллергенна, поскольку сделана из медицинского силикона и не содержит латекса;
- не вызывает раздражения кожи и слизистых;
- после введения может находиться внутри более 12 ч;
- проста в использовании и уходе;
- не способствует образованию неприятного запаха;
- не меняет микрофлору и pH влагалища;
- комфортна в использовании даже при высокой физической активности женщины;
- поддерживает связь со смартфоном через безвредную для организма сеть Bluetooth.

Пока эта чаша ещё на стадии тестирования. Её создатели собирают деньги на производство через краудфандинг (сбор средств от добровольцев через сеть) на сайте Kickstarter.com⁹. Сейчас уже собрана сумма, в 2 раза превышающая запланированную. Так что появление LOONCUP в широком доступе — лишь вопрос времени. А вот станет ли она популярной у пользовательниц, мы постараемся узнать. **SP**

* Руднева О.Д. Менструальные чаши — новая история периодической гигиены в России // StatusPraesens. 2013. №4 (15). С. 23–27.



StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Духанин А.С., Руднева О.Д., Рябинкина Т.С., Алеев И.А. Резистентность микробов к антибиотикам: почему она возникает и как с ней бороться? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 15–22.

врач посреди микромира

Резистентность микробов к антибиотикам: почему она возникает и как с ней бороться?



Авторы: Александр Сергеевич Духанин, докт. мед. наук, проф. кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Ольга Дмитриевна Руднева, StatusPraesens; Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens; Игорь Александрович Алеев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Инфекционная угроза, антибиотикорезистентность, супербактерии... Большинству из нас эти явления кажутся чем-то безусловно существующим, но в реальности довольно далёкой. Имеет ли всё это отношение к **обычному рабочему дню** практикующего врача, особенно если он трудится, например, в женской консультации или принимает в частной клинике в качестве гинеколога-эндокринолога?

Действительно, более чем полноценный рацион питания, горячая вода в собственной ванной и на кухне, качественная и доступная (хотя бы в сравнении с развивающимися странами) медицинская помощь формируют чувство защищённости. Об **иллюзорности** этого чувства, в том числе в контексте антибиотикорезистентности, и пойдёт речь в настоящей статье. И говорить мы будем в первую очередь о том, как любому человеку — в том числе врачу — **уберечь самого себя и своих близких** в окружающей действительности. А она на самом деле может быть очень суровой, причём уже завтра. Если не сегодня...

Человечество хочет добиться успеха в борьбе с **инфектами**, то есть с микроорганизмами, способными вызывать заболевания, — эта цель абсолютна и понятна всем. Однако если копнуть чуть-чуть глубже, то окажется, что чёткой грани между инфектом и неинфектом на самом деле нет (если не принимать во внимание такие фатальные бактерии, как *Yersinia pestis*). В какой момент «добрый» симбионт *Mycoplasma hominis* вызовет перитонит, а банальная кандида «шагнёт» в кровь и обусловит злокачественный кандидозный сепсис — всё зависит

от состояния здоровья человека, но не только. Многие связаны с его образом жизни, поведением и даже с представлениями всего человечества о том, что может и должно быть стерильно, а что нет.

Вал научных публикаций последних лет подталкивает нас к одной простой мысли: **отношение к микробам человечеству придётся менять**. И в первую очередь следует глубоко укоренить очевидную мысль: симбионты — это наша защита, и **поддерживать их** жизненно необходимо. Именно на них прежде всего базируется естественная, созданная в ходе эволюции способ-

ность организма противостоять заражению. А противостоять сегодня приходится такому количеству угроз, с каким человечество не сталкивалось никогда раньше, потому что не располагало антибиотиками. С появлением этой безусловно жизнеспасающей группы лекарственных средств в истории взаимоотношений человечества и микромира произошёл глобальный перелом: микроокружение, воспитанное тысячелетиями, стало меняться. Под ударом оказался и баланс симбионтов, что добавило риска активации «отрастившим зубы» лекарственной устойчивости банальным представителям условно-патогенной микрофлоры.

[Бактериальная обсеменённость свойственна 100% мобильных телефонов медицинских работников, и большинство (82%) проб дают рост именно патогенных культур.]

Под угрозу попадает любой человек, но особенно если по тем или иным причинам он вынужден контактировать с **больничной** микрофлорой. Вот почему врачи, а также их близкие (в том числе дети) составляют группу особого риска по заражению полирезистентными инфектами. И именно поэтому проблема антибиотикорезистентности — наша проблема, и она **гораздо ближе, чем кажется**. Мы сталкиваемся с такими бактериями каждый день, и каждый день рискуем мы, рискуют наши **дети**, пациентки. Именно тесноте наших **рабочих и бытовых контактов** с резистентной микрофлорой (в том числе с условно-патогенной), а также способам борьбы с антибиотикорезистентностью и посвящена настоящая публикация.

Но сначала о малоосознаваемых угрозах...

Они повсюду

В развитых странах люди проводят в помещении 90% своего времени, однако мы до сих пор мало знаем о разнообразии микромира в искусственной среде¹. Тем не менее даже люди, далёкие от медицины, понимают, что если чихнуть на рабочий стол, то микробов на нём станет больше. Вот почему постепенно в разных странах мира внедряют проект ВОЗ под названием «**Здоровое рабочее место**» (Healthy Workplace Project)², в числе прочего предусматривающий использование специальных салфеток для рук офисных работников, дезинфектантов для обработки компьютерных клавиатур, поверхностей столов, а также удобных умывальников и бумажных полотенец. Добросовестные работодатели не остаются внакладе: известно, что 98% сотрудников хотя бы 1 раз в году «выбывают из строя» по причине простудных заболеваний, а участие в воровском проекте снижает риск заражения рота- и риновирусами на 77%³. Микробиолог из Великобритании, проф. Петер Уилсон⁴, выразился метко: «Клавиатура компьютера отражает состояние микрофлоры и носа, и **кишечника** пользо-

вателя». И это не удивительно, ведь за компьютером современный человек и работает, и проводит досуг, и ест... И мало кто моет перед этим руки. Не зря проблема мытья рук — одна из наиболее значимых в современной **мировой** медицине.

Ещё тревожнее обстоит дело с мобильными телефонами: они сами по себе могут быть колоссальным резервуаром микробов и служить фактором передачи нозокомиальных инфектов. И это тоже не удивительно: мобильник всегда с нами — в болезни и в радости, дома и на работе. Исследователи из Индии показали, что бактериальная обсеменённость свойственна 100% мобильных телефонов медицинских работников, и большинство (82%) проб дают рост именно патогенных культур: коагулазо негативных стафилококков, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. и *Enterococcus* spp. У людей, далёких от медицины, телефоны оказываются вдвое чище⁵.

Выходом может стать регулярная обработка поверхностей телефона антисептиками на основе спирта. Кроме того, в продаже появились устройства, позволяющие обеззараживать телефон при помощи ультрафиолетовых лучей: PhoneSoap (дословно: мыло для телефона) и CellBlaster, доказавший свою высокую антисептическую эффективность в российских и зарубежных исследованиях.

На этом фоне становится понятной озабоченность контролирующих организаций **качеством водопроводной воды**. По оценкам ВОЗ, 54% населения Земли составляют изнеженные жители наших городов, которые имеют водопровод⁶. Однако, к сожалению, не всегда вода из-под крана так безопасна, как хотелось бы. Российские исследователи в работе 2012 года показали, что частота контаминации *Legionella pneumophila* систем **горячего водоснабжения ЛПУ Москвы** составляет 68%. Причём доминируют штаммы, которые нередко выступают этиологическими агентами внутрибольничной пневмонии.

Кстати, в 9% образцов вместе с *L. pneumophila* были выделены и другие возбудители нозокомиальных инфекций: *Pseudomonas aeruginosa* (формирующая биоплёнки в водной среде), *Acinetobacter* spp. (а эти микроорганизмы часто дают начало штамму настоящих супербактерий в отделениях реанимации), *Brevibacterium vesicularis*, *Micrococcus luteus*. Важно, что в целом эти показатели сопоставимы с зарубежными (42–64%), однако это мало утешает: несложно предположить, что произойдёт при случайном употреблении контаминированной воды больными, входящими в группу риска по пневмонии (из отделений трансплантологии, онкологии, интенсивной терапии). И частота вспышек нозокомиальной инфекции вследствие некачественной воды во всём мире постоянно растёт^{7,8}.

Как бы то ни было, полностью дистанцироваться от микробов и не получится, и не нужно. При этом всё же важно представлять, что на любом предмете быта, особенно на телефоне, а также в общественном транспорте или в воде — да где угодно! — нас могут подстеречь **антибиотикорезистентные** штаммы бактерий, количество которых в мире постепенно растёт (прежде всего, конечно, в лечебных учреждениях)⁹.

Каким же образом микроорганизмы вырабатывают устойчивость к антибиотикам и, главное, что с этим можно сделать?

Новый имидж или домашние наработки?

Начнём с того, что гениальное открытие Александра Флеминга на самом деле было гениальным «подглядыванием»: он заметил, что хлебная плесень чем-то защищала свою питательную среду от бактерий-конкурентов, и выделил этот «убийственный» для бактерий агент. Таким образом, идея антимикробных веществ изначально принадлежит эволюции, вот почему совершенно неудивительно, что современный генетический анализ образцов бактерий, полученных ещё в **доантибиотиковую эру** (до 1950-х годов), показал, что их геном уже тогда содержал гены, определяющие устойчивость к некоторым **современным** антибиотикам¹⁰. Получается, что независимо от деятельности человека в природе существуют механизмы, способные нейтрализовать некоторые антимикробные вещества¹¹, — и это норма эволюции, в которой главными движущими силами, как известно, выступают изменчивость и естественный отбор в пользу тех, кто успел измениться вовремя.

Сегодня очевидно, что **естественные резервы резистентности** практически безграничны. За длительный период эволюции (500 млн лет) в геноме бактерий уже накоплено большое многообразие генов, отвечающих как за самостоятельную антимикробную активность, так и за устойчивость к антибиотикам: бактерия вырабатывала не просто яд, а сразу пару — «яд и противоядие», чтобы не отравиться самой и не отравить полезных сожителей; доказано, что в непосредственной близости к генам, отвечающим за синтез антибактериальной субстанции, расположены гены, определяющие невосприимчивость к ней бактерии. Эти вещества помогают непатогенным микроорганизмам «мирно» взаимодействовать друг с другом в микробиоте.

Располагая уже наработанным арсеналом устойчивости к противомикробным субстанциям (как естественным, так и синтетическим), популяции бактерий постоянно находятся в «творческом поиске», вырабатывая **новые механизмы резистентности**. Например, материнские клетки не только передают хромосомные мутации дочерним (вертикальный путь), но и используют плазмиды —



© RazoomGame / Shutterstock.com

дополнительные внехромосомные фрагменты ДНК* (горизонтальный путь), которые бактерии передают друг другу через временно протянутые цитоплазматические мостики. В западной литературе этот феномен образно называют «сексом бактерий». И хотя речь идёт о непатогенных микроорганизмах, од-

сто становятся пациенты с выраженным иммунодефицитом: с сопутствующими хроническими заболеваниями, пожилые, больные сахарным диабетом, перенёсшие трансплантацию, на фоне применения цитостатиков и глюкокортикоидов, ВИЧ-инфицированные, с муковисцидозом, нейтропенией¹². До появ-

[Располагая уже наработанным арсеналом устойчивости к противомикробным субстанциям, популяции бактерий постоянно находятся в «творческом поиске», вырабатывая новые механизмы резистентности.]

нако межвидовой горизонтальный перенос генов с помощью плазмид и других мобильных элементов генома способен обогатить новыми возможностями и условно-патогенную, и патогенную микрофлору — именно плазмидным путём, например, передаются **β-лактамазы**, от которых пришлось защищать антибиотики пенициллинового ряда добавлением клавулановой кислоты.

Источником бактерий с новыми, необычными формами резистентности ча-

ления антибиотиков такие пациенты выживали нечасто, зато сегодня они становятся совершенно особым **инкубатором** для бактерий — таким, какой был невозможен ещё 75 лет назад. Отсюда и совершенно новые «творческие удачи» бактерий в поисках механизмов лекарственной устойчивости.

* Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Микробная панрезистентность как расплата за бездействие // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 11–21.

Приказано выжить

Ныне открытые механизмы лекарственной резистентности микробов иллюстрируют бесконечную изобретательность бактерий в своём **стремлении к выживанию**, но в целом могут быть сгруппированы в четыре основные разновидности¹³.

Первый нацелен на **снижение внутриклеточной концентрации антибиотика**, когда бактерия препятствует входу антибиотика извне или выкачивает его с бешеной скоростью посредством специальных мембранных «помп». Блокаду «на вход» антибиотика особенно успешно используют грамотрицательные бактерии — возбудители

Второй механизм — **инактивация** антибиотика путём гидролиза или изменения его структуры. Например, так борются бактерии с β -лактамами антибиотиками, расщепляя их с помощью ферментов β -лактамаз (пенициллиназы, карбапенемазы и др.). Причём β -лактамазы — самые известные ферментные факторы бактериальной обороны, но далеко не единственные.

Третий механизм — **амплификация («стираживание») гена**, кодирующего белок-мишень. Результатом становится увеличение числа мишеней с сотен до тысяч и десятков тысяч в одной бактериальной клетке — молекулы антибиотика просто теряются среди обилия мишеней.



© Anna Lukovska / Shutterstock.com

[У пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и при длительной госпитализации самый высокий риск выделения полирезистентных штаммов.]

нозокомиальных инфекций (псевдомонады, клебсиеллы, ацинетобактер) и ИППП (гонококк). Активный выброс — эффлюкс — антибиотика из клетки характеризуется наличием клеточного «насоса», выкачивающего наружу опасные вещества¹⁴. При высокой терапевтической концентрации антибиотика в клетке, располагающей такой «помпой», происходит амплификация или гиперэкспрессия гена устойчивости, и «насос» начинает работать в десятки и сотни раз эффективнее.

И, наконец, четвёртый механизм — **модификация мишени** действия антибиотика. Например, мутация белков, на которые нацелен пенициллин, определяет устойчивость стафилококков к оксацилину и пневмококков — к пенициллину. И если первые три механизма микробной устойчивости можно попытаться преодолеть, повышая дозу антибиотика, то при модификации мишени такая тактика не работает. Яркий пример развития такой окончательной резистентности — устойчивость к **стрептомицину**. Первый

из аминогликозидов, он был выведен из формулярного списка больниц Великобритании уже спустя 1 год после начала его активного назначения пациентам. Оказалось, что вследствие модификации рибосомальной субъединицы S12 антибиотик перестал связываться со своей мишенью — бактериальной рибосомой¹⁴.

Korga особенно опасаться?

В группу риска по антибиотикорезистентности можно отнести в первую очередь **самых врачей**, а кроме них такие категории пациентов¹⁵.

- Пожилых (старше 65 лет) с сопутствующими заболеваниями.
- Перенёсших антибактериальную терапию в предшествующие 90 дней.
- Контактировавших с учреждениями здравоохранения — после госпитализации в стационар, лечения в дневном стационаре, гемодиализа.

Самый высокий риск выделения полирезистентных возбудителей характерен для пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями, включая СПИД), а также при длительной госпитализации, особенно в отделения реанимации и интенсивной терапии, и инфекционных осложнениях, возникших после стационарных инвазивных процедур¹⁵. Такие пациенты могут представлять наибольшую клиническую проблему.

Под термином «полирезистентные» возбудители, как правило, подразумевают неферментирующие грамотрицательные возбудители, например синегнойную палочку и ацинетобактер. Именно для больных группы риска следует «зарезервировать» препараты с антисинегнойной активностью: цiproфлоксацин (фторхинолон), цефоперазон, цефтазидим или цефепим (цефалоспорины).

В целом круг антибиотиков, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментеров, достаточно узок (карбапенемы, тигециклин, полимиксин В), а зачастую для гарантированного успеха необходима комбинация различных препаратов (азтреонам, пиперациллин, цефтазидим, имипенем).

Специально для акушеров-гинекологов

Некоторые проблемы резистентности микробов настолько близко знакомы акушерам-гинекологам, что заслуживают отдельного разговора. Например, каждый практикующий врач наблюдал в своей практике непреодолимый **хронический кандидозный вульвовагинит**. Как правило, такая ситуация указывает на присутствие *Candida non-albicans* (*C. glabrata* и др.). Именно эти грибы **резистентны к флуконазолу**, в отличие от *Candida albicans*, вот почему в этиологической структуре кандидозного вульвовагинита растёт доля возбудителей *non-albicans* — флуконазол очень доступен в аптеках (его отпускают без рецепта), и пациентки, занимающиеся самолечением, постепенно «выводят из оборота» *C. albicans*, освобождая место видам *non-albicans*. Кстати, грибы рода *Candida* уже были замечены в роли супергрибов, устойчивых ко всем антимикотикам¹⁶.

Тем не менее причина упорного течения кандидоза может быть и более тривиальной — **биоплёнки**, сформированные грибами совместно с бактериями, что также с позиций сегодняшнего дня следует рассматривать как проявление «коллективной резистентности» к противомикробным средствам. Вот почему при рецидивах кандидозной инфекции клиницисту следует вспомнить о резистентности грибов, определить видовую принадлежность возбудителя, его реакцию на различные антимикотики и назначить **комплексную терапию**, состоящую из противогрибкового агента, антибактериального препарата и средства, восстанавливающего нормоценоз.

Не менее упорное течение может иметь другое нарушение микрофлоры половых путей — **бактериальный вагиноз**, и здесь тоже ярко прослеживается влияние антибиотикорезистентности. Если купировать симптомы заболевания обычно не составляет труда, то уберечь женщину от повторных эпизодов порой бывает непросто. Ещё в 2004 году исследователи из Луизианы (США) пришли к выводу, что причиной может выступать та же микробная резистентность. ***Atopobium vaginae*** оказались нечувствительными к основному препарату для терапии дисбиотических состояний — метронидазолу¹⁷. С практической точки зрения это означает, что стандартное лечение при упорно рецидивирующем бактериальном вагинозе будет безуспешным. Необходим активный поиск *A. vaginae*, и в случае их обнаружения — выбор альтернативных схем. Кстати, любопытно, что некоторые исследователи предлагают использовать количественное определение этого микроорганизма в качестве нового метода диагностики бактериального вагиноза — так часто он ассоциирован с нарушением микрофлоры влагалища¹⁸.

Mycoplasma genitalium — распространённая причина уретрита, цервицита и даже воспалительных заболеваний органов малого таза — может стать ещё одним камнем преткновения для гинекологов, решившихся противостоять **симптомной** микоплазменной инфекции. Причина вновь в резистентности. После того как была доказана низкая эффективность доксициклина в отношении этого возбудителя, препаратом выбора для лечения микоплазменной инфекции на протяжении нескольких лет считали **азитромицин**. Однако со временем

Недостижимая точность обстрела

Антибиотики независимо от их происхождения — природные молекулы, синтетические или полусинтетические соединения — относятся к современному классу таргетных лекарственных препаратов (target — «мишень», англ.), то есть они находят свою мишень и прочно связываются с ней, блокируя её естественную функцию.

Мишенями антибиотиков в бактериальной клетке служат клеточная стенка, рибосомы (белоксинтезирующие органеллы), а также ферменты (упаковщики и полимеразы), ответственные за работу ДНК. Эти три группы мишеней принципиально **отличаются** по строению и свойствам от клетки человека, что позволяет антибактериальным веществам избирательно, точно подавлять активность и рост именно бактерий. Принципиальные отличия микробной клетки от человеческой создают «подушку безопасности» — возможность кратного увеличения дозы препарата. Нормальные **симбионты** человеческого организма такой «подушкой безопасности» не располагают, поэтому идеально «таргетным» не может быть назван пока ни один антибиотик.

Более того, какой бы высокой избирательностью ни обладало противомикробное средство, часть молекул всё равно связываются не со своей мишенью, а с клетками макроорганизма, а отсюда риск побочных явлений, начиная от лёгких диспептических расстройств и вплоть до опасных нефротоксических и гепатотоксических нарушений, анафилактического шока, мутагенного и тератогенного действия. В прежние времена, на заре эры антибиотиков, их дозировки были в 1,5–3 раза ниже современных, и это без учёта таких особых схем, как пульс-терапия и нагрузочные дозы. Но что поделать — микромир вырабатывает резистентность, и дозировки пришлось увеличить.

Идеальный таргетный лекарственный препарат блокирует **только** свою терапевтическую мишень, оставаясь нейтральным для организма человека — безопасным, лишённым побочных эффектов. Однако антибиотики так и не смогли достичь идеала, и для этого есть причины.

- Аллергические реакции. Часто антибиотики имеют сложное молекулярное строение, которое, с одной стороны, позволяет им распознавать и связывать нетипичные для человека структуры бактериальной или грибковой клетки, а с другой — способно провоцировать реакцию гиперчувствительности.
- Подавление роста и размножения бактерий вне очага инфекции. Известный факт, что при антибиотикотерапии страдают не только патогены, но и мирные симбионты.
- Антибиотикорезистентность. Снижение чувствительности микроорганизмов к антимикробной терапии приобретает в последние годы зловещий размах⁷. Антибиотикорезистентность ответственна за затяжное течение болезней и рецидивный характер инфекций.

стандартная доза (1 г действующего вещества однократно) перестала работать, особенно при уретритах, и учёные предложили поменять схему на пролонгированное использование 1,5 г вещества¹⁹. Выявленная впервые в Австралии резистентность *M. genitalium* сейчас доказана и на других континентах. Более того, выяснилось, что этот «чудо-микроб» может вырабатывать резистентность к азитромицину у одного пациента в рамках **одного курса терапии**²⁰. Выход есть — например, тот же джозамицин.

Без паники!

Уже несколько лет эксперты ВОЗ пристально наблюдают за проблемой антибиотикорезистентности, а также за неуклонным приближением постантибиотиковой эры. Нынешнюю ситуацию красноречиво описал в 2014 году Том Фриден (Tom Frieden), директор американских Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC): «...Каждый день, который мы не использовали, чтобы защитить антибиотики, делает борьбу

с антибиотикорезистентностью более трудной и дорогостоящей задачей в будущем. Устойчивость к лекарствам может подорвать как нашу способность бороться с инфекционными заболеваниями, так и работу значительной части современной медицины»²¹.

В мае 2015 года 68-я Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила глобальный план действий по борьбе с антибиотикорезистентностью. Авторы резолюции определили **пять стратегических направлений**²².

1. Повышение уровня знаний о резистентности к противомикробным препаратам.
2. Увеличение количества наблюдений и исследований, посвящённых антибиотикорезистентности.
3. Борьба с распространением инфекций.
4. Оптимизация алгоритмов антибиотикотерапии.
5. Увеличение инвестиций в разработку новых лекарственных средств, вакцин, методов диагностики и других мероприятий.

Многие страны (Австралия, Канада, Франция, Германия, Индия, Швеция, Великобритания и другие) поддерживают политику ВОЗ и разрабатывают **национальные программы**

[«...Каждый день, который мы не использовали, чтобы защитить антибиотики, делает борьбу с антибиотикорезистентностью более трудной и дорогостоящей задачей в будущем. Устойчивость к лекарствам может подорвать <...> нашу способность бороться с инфекционными заболеваниями...»]



борьбы с резистентными микробами. Например, учитывая, что в США ежегодно **2 млн заболеваний и 23 тыс. смертей** связаны непосредственно с антибиотикорезистентными микроорганизмами, в этой стране разработали широкомасштабный национальный план по борьбе с микробной устойчивостью (2014)²¹. И первым шагом в национальной стратегии США названы мероприятия, призванные замедлить формирование новых антибиотикорезистентных штаммов и не допустить распространения суперинфектов.

Наступило время, когда приходится беспокоиться о разумном использовании антибиотиков не только в медицине, но и в **сельском хозяйстве**. За этот процесс несут ответственность в первую очередь специалисты ветеринарной медицины. Однако общественность тоже должна быть в курсе опасностей неадекватной антибиотикотерапии: в животноводстве это владельцы животных, а в медицине — пациенты²¹. И это особенно касается нашей страны, где до сих пор антибактериальные препараты можно свободно купить без рецепта.

Защита человечества от антибиотикорезистентности — всеобщая задача, однако ключевая роль принадлежит именно **практикующим** врачам. Осознав всю важность «борьбы за сохранение антибиотиков», врач в своей клинической работе вполне может придерживаться несложных правил рациональной антибиотикотерапии (см. с. 23), которые в ноябре 2015 года были единодушно приняты в Москве всеми участниками IV Конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии».

Как сделать антибиотикотерапию максимально эффективной?

Рациональный режим. Снижение чувствительности микроорганизмов к антибиотику отражается в увеличении его минимальной подавляющей концентрации (МПК). Как поступать для преодоления резистентности: повышать разовую дозу антибиотика, кратность приёма или всё сразу?

Одни антибиотики обладают **концентрационно-зависимым** антимикробным эффектом, и для них определяющим становится пиковое значение максимальной концентрации (пусть даже кратковременное). К этой группе относят, например, аминогликозиды, фторхинолоны, колистиметат натрия. Для других важно время, в течение которого концентрация свободного антибиотика в крови превышает МПК в отношении возбудителя. **Времязависимое** антимикробное действие характерно для ванкомицина и β -лактамов — вот почему принимать, например, антибиотики пенициллинового ряда в классических справочниках рекомендовано **строго** каждые 8 ч. Следовательно, выбирать оптимальную схему дозирования антибиотика необходимо в зависимости от принадлежности препарата к первой или второй группе: увеличение разовой дозы (для антибиотиков с концентрационно-зависимым механизмом) или увеличение кратности приёма (для антибактериальных средств, действие которых зависит от времени)²⁴.

Замена антибиотика. Бытует мнение, что избежать резистентности бактерий можно, если каждые 5—7 дней назначать новое антибактериальное средство. Однако этому заблуж-

дению нет ни доказательств, ни логического объяснения. Оценку клинической эффективности лечения проводят **через 48–72 ч** после назначения антибиотика. Если терапия не даёт ожидаемого эффекта, менять антибиотик нужно незамедлительно. А если препарат действует как надо, то и в его замене на 5–7-й день нет необходимости, поскольку именно при «рваном» режиме антибиотикотерапии возрастает риск формирования резистентности у микроорганизмов.

Важную информацию о целесообразности **отмены** антибиотика можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). Нормализация их уровней (СРБ менее 24 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл) или снижение на 90% от исходной величины и более — веский аргумент в пользу прекращения антибактериальной терапии²³.

[Защита человечества от антибиотикорезистентности — всеобщая задача, однако ключевая роль принадлежит именно практикующим врачам.]

Комбинированная терапия. Чтобы повысить эффективность антибактериального лечения и предотвратить рост условно-патогенных бактерий, после использования антибиотика необходимо восстановить нормофлору. В области гинекологии это, несомненно, подразумевает двухэтапную терапию половых инфекций. На сегодняшний день такая схема имеет мощную доказательную базу^{24–26}, причём арсенал средств для восстановления вагинальной микробиоты очень разнообразен — от пробиотиков (как местных, так и пероральных)* до закисления влагалищной среды органическими кислотами.

Бактерии, виновные в развитии дисбиотических нарушений, очень чувствительны к кислотности среды, они не способны размножаться при pH 4,3 и менее. А лактобактерии, напротив, в кислой среде становятся активнее. На этом основано местное терапевтическое действие органических кислот, например, вагинальных таблеток аскорбиновой (250 мг) или суппозиторий молочнокислоты (100 мг). Однако действие витамина С при топическом применении не ограничено лишь созданием дискомфорта для возбудителей среды. Существуют данные, что аскорбиновая кислота при комплексной терапии помогает бороться с патологическими биоплёнками**. При этом витамин С назначают сначала до курса антибиотиков, а затем после него.

Антивирулентная терапия. Это новое направление антимикробного лечения, основанное на поломке межклеточных взаимодействий микробов, ещё только развивается²⁷. Взаимодействие между бактериями в колонии (биоплёнке) можно

* Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Агьювантная терапия пероральными пробиотиками при антибактериальном лечении // StatusPraesens. 2015. №3 (26). С. 23–28.

** Стрижаков А.Н., Буганов П.В. Новые варианты терапевтической тактики при бактериальном вагинозе // StatusPraesens. 2015. №3 (26). С. 124–128.

считать аналогом гуморальной регуляции в организме млекопитающих, поэтому попытка вмешаться в активную кооперацию между отдельными бактериями (в так называемую кворумную сигнализацию — quorum sensing) может нанести возбудителям большой урон.

Например, лактобактерии пробиотических препаратов (пероральные и вагинальные формы) служат не только источником жизнеспособных бактерий, но и огромной биологической фабрикой сигнальных молекул. «Переговоры» лактобактерий с патогенами на языке химической межклеточной сигнализации улучшают биоценоз влагалища. Возможно, отсюда и успешные результаты клинических исследований пероральных пробиотиков для лечения «интимных» проблем²⁸.

Моют все?

Грамотное использование антибактериальных средств способно существенно отдалить постантибиотиковую эру, однако наивно полагать, что бороться с микробной резистентностью можно лишь при помощи лекарственных препаратов. **Разрыв путей передачи** и распространения устойчивых штаммов — задача, касающаяся не только медицинских работников.

[Мытьё рук, выполненное своевременно и правильно, способно снизить количество кишечных инфекций на 30% (а при иммунодефиците — на 50%), а респираторных заболеваний — на 20%.]

Яркий пример того, что может и должен делать каждый, чтобы не стать ни жертвой, ни переносчиком инфекции, — **правильное мытьё рук**. Неслучайно каждый год 15 октября 200 млн людей из 100 стран мира отмечают День мытья рук. Эта простая процедура, выполненная своевременно и правильно, способна снизить количество кишечных инфекций на 30% (а при иммунодефиците — на 50%), а респираторных заболеваний — на 20%²⁹.

Все люди должны знать не только то, **как** правильно мыть руки (этот на-

вык в нашей стране обычно получают ещё в дошкольном возрасте), но и **когда** это необходимо. Просветительская задача врачей — напоминать об этом своим пациентам, а также самим следовать своим же рекомендациям.

Как правило, резистентными становятся возбудители внутрибольничных инфекций, поэтому в стационарах придерживаться санитарных мер остро необходимо. Доказано, что в акушерском стационаре именно руки персонала выступают главным переносчиком патогенной микрофлоры. Не менее важно, **как организован** этот процесс. Кусковое мыло и вафельные полотенца — источники инфекционных агентов. Только жидкое мыло в дозаторах, нажимаемых локтем или предплечьем, а также диспенсеры одноразовых салфеток способны создать необходимые условия для качественной обработки рук.

Частота мытья рук — отдельная проблема для стационаров. Например, чтобы соблюсти в этом вопросе все требования СанПиН, медицинской сестре неонатологического отделения, ухаживающей за семьёй детьми, потребуется **4 ч рабочего времени**, а попытка ускорить процесс использованием дезинфицирующих средств тоже имеет свои минусы*. Вот почему вопросы контроля качества и кратности мытья рук сегодня находятся под пристальным вниманием

всех без исключения организаторов здравоохранения. Доступно даже специальное приложение для смартфона, созданное для эпидемиологов, контролирующих соблюдение сотрудниками правил гигиены. Программа позволяет вести учёт частоты мытья рук работниками разных отделений стационара и обобщать эти данные³⁰. Другие методы контроля — видеокамеры над раковинами и межкоридорные двери, которые открываются только после того, как врач получит из специального дозатора порцию антисептического геля.

Таким образом, уже сегодня новые условия растущей лекарственной устойчивости микробов и риска опаснейших нозокомиальных инфекций заставляют мировых и российских экспертов возвращаться к истокам асептики и **требовать** от медицинского персонала, часто с привлечением административного ресурса, жёсткого соблюдения правил обработки и дезинфекции рук. И это, безусловно, касается **каждого** врача, если он не хочет ставить под угрозу самого себя, своих близких и своих пациентов.



Проблема устойчивости микробов, казавшаяся такой далёкой ещё несколько лет назад, теперь **пугающе близка** — мы постоянно узнаём о появлении новых антибиотикорезистентных штаммов, и уже сейчас тысячи и сотни тысяч людей по всему миру гибнут от инфекций, устойчивых к антибиотикам. Даже «тихая» амбулаторная гинекология регулярно подкидывает случаи резистентности микоплазм или других микробов.

Отсутствие точной российской статистики не позволяет нам информированно говорить о масштабах проблемы в нашей стране, однако данные США о 23 000 смертей в год по причине устойчивых нозокомиальных инфекций²³ говорят о том, что и в России счёт тоже должен идти на тысячи или даже десятки тысяч с заметной долей именно **акушерско-гинекологических** пациенток.

Однако даже в отрыве от статистики общей заболеваемости и смертности каждому практикующему врачу важно помнить — он **сам** находится в группе риска. Ещё в 2011 году Экспертный совет по здравоохранению Совета Федерации отмечал в своём решении, что смертность медицинских работников до 50 лет на **32% выше** общепопуляционной³¹. Причин, безусловно, множество, и далеко не всё сводится к риску внутрибольничных инфекций. Однако стоит задуматься, не правда ли? **SP**

* Кешишян Е.С., Рагзинский В.Е. Как снизить инфекционную заболеваемость новорождённых в родильном стационаре // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 16–20.

НЕТ СУПЕРБАКТЕРИЯМ!

КОДЕКС ВРАЧА, НАЗНАЧАЮЩЕГО АНТИБИОТИК V.2.0 12 ПРАВИЛ ДУМАЮЩЕГО АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

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

УЧАСТВОВАТЬ В БОРЬБЕ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

1. Назначать антибиотик только по показаниям и воздерживаться от назначения антибиотика при вирусных инфекциях для профилактики бактериальных осложнений.
2. Избегать кратких курсов антибиотиков и недостаточно высоких доз.
3. Оценивать возможность терапии местными антибактериальными средствами (например, при первом эпизоде вагинальных инфекций).
4. Выбирать для эмпирической терапии антибиотик, губительный для максимально широкого спектра патогенов, наиболее часто ассоциируемых с развившимся заболеванием.
5. Учитывать актуальные литературные данные о возможной антибиотикорезистентности того или иного микроорганизма, в том числе в определённом регионе РФ.
6. Назначать высококачественные антимикробные препараты, отдавая предпочтение средствам, бактериальная устойчивость к которым наименьшая.
7. Оценивать эффективность проводимой антимикробной терапии через 48–72 ч от её начала и незамедлительно заменять выбранный препарат при отсутствии клинического улучшения.
8. Назначать антибиотик для лечения только острого или обострения хронического воспаления с доказанной инфекционной природой и выбирать альтернативные методы терапии при перманентном процессе вне обострения.
9. Заботиться о восстановлении вагинального нормоценоза после курса антибиотикотерапии.

ГРАМОТНО РАБОТАТЬ С ПАЦИЕНТАМИ

10. Всегда собирать данные аллергологического анамнеза перед назначением антибиотика, учитывать профиль безопасности препарата, предполагаемую комплаентность пациента к назначенному лечению и степень его переносимости.
11. Объяснять пациенту, почему он должен неукоснительно соблюдать предписанный курс лечения.
12. Запрещать пациентам приобретать антибиотик без назначения врача, объясняя причины запрета.

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

Я ОБЕЩАЮ РАСПРОСТРАНЯТЬ ЭТОТ КОДЕКС СРЕДИ СВОИХ КОЛЛЕГ.



Я НАЗНАЧАЮ АНТИБИОТИК РАЦИОНАЛЬНО

Contra- version

Для библиографических ссылок

- Коннон Р.Д., Алеев И.А. Дифференцированный подход к диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 25—30.
- Минкина Г.Н., Добрецова Т.А. Биологические аспекты терапевтических подходов при папилломавирусной инфекции // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 32—40.

АМК и фертильность: не навреди

Дифференцированный подход к диагностике и лечению
аномальных маточных кровотечений



Авторы: Ромео Дамиен Коннон, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Игорь Александрович Алеев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Офелия Беттихер

Лишь когда исключены органические и другие функциональные причины (отнюдь не редкие у женщин репродуктивного возраста), врач имеет право говорить об **аномальных маточных кровотечениях**, связанных с нарушением овуляторной функции (АМК-О)¹. В таких ситуациях **искусшение** назначить после гемостаза комбинированные оральные контрацептивы и нежелание серьёзно вникать в суть проблемы порой перевешивают здравый смысл. С одной стороны, логика подобных действий ясна — комбинированные гормональные препараты сами «настроят цикл». С другой стороны, такое решение нельзя считать универсальным, поскольку лечение и его длительность необходимо планировать с учётом не только результата гистологического исследования, но и репродуктивных планов пациентки.

В регуляции менструального цикла как нигде важен **индивидуальный подход**: к примеру, назначение КОК женщинам позднего репродуктивного возраста, пока ещё не имеющим потомства, **может** быть сопряжено с риском уменьшения овариального резерва. И здесь тот редкий случай, когда контрацептивный эффект можно расценивать как нежелательный побочный, что для пациентки малоприемлемо, особенно в эпоху, когда реализацию репродуктивных планов всё чаще откладывают как раз на старший репродуктивный возраст². А ведь для регуляции цикла и достижения его «овуляторности» у врача действительно есть отличные инструменты — гестагены, не подавляющие овуляцию (например, дидрогестерон).

Ациклические кровянистые выделения из половых путей — довольно неспецифический симптом многих гинекологических заболеваний: миомы матки, аденомиоза, гиперпластических процессов эндометрия, рака шейки и тела матки. Искусство врача — найти наиболее рациональный путь к постановке диагноза и выбору лечебной тактики, не затягивая процесс на месяцы и годы.

Женская доля?

Во всём мире нарушения менструального цикла — **основная причина** обращения за консультацией к акушеру-гинекологу³. В частности, 880 тыс. женщин репродуктивного возраста Великобритании (а это около 3% женского населения страны) ежегодно прибегают к помощи специалистов в связи с АМК. В то же время в США это четвертая по распро-

странённости причина госпитализаций в гинекологические отделения. Эксперты департамента статистики (Южная Каролина, США) подсчитали, что на больничные листы в связи с обильными менструациями налогоплательщицы тратят **почти 4 рабочие недели ежегодно**. Безусловно, это не только накладывает отпечаток на качество жизни женщины и её семьи, но и требует от системы здравоохранения значительных материальных затрат⁴.

Добавляет сложности проблеме то, что каждая женщина **по-своему понимает норму** количества теряемой во время менструации крови в силу культурных, общественных, религиозных причин. Даже в профессиональной среде единого

и акушерства (FIGO) наконец создать универсальную классификацию аномальных маточных кровотечений⁴.

Итак, с 2012 года определены следующие **критерии нормального менструального цикла** у женщин среднего репродуктивного возраста:

- длительность — 24–38 дней;
- продолжительность кровотечения — от 4,5 до 8 дней;
- нормальный объём теряемой крови — 5–80 мл за месяц;
- регулярность (отклонения от цикла к циклу) — $\pm 2-20$ дней за год⁵.

Для простого запоминания причин АМК предложен акроним **PALM-COEIN** (по аналогии с «ладонью и монетой» в переводе с английского).

[Во всём мире консервативная и органосохраняющая тактика признана предпочтительной при терапии избыточно обильных менструаций. Научные решения и доказательная база есть, выбор препарата — за врачом.]

мнения о терминологии и классификации АМК не было до 2012 года. Одни врачи считали клинически значимым кровотечение, снижающее качество жизни, вторые принимали за меру «серьёзности ситуации» анемию, оставляя другие случаи без внимания.

Например, редкие обильные кровотечения на фоне нормального менструального цикла не приводят к снижению запаса железа или гематокрита и гемоглобина, но причиняют женщине немалый дискомфорт⁴. Можно ли игнорировать такую ситуацию?

АМК — к единому знаменателю

До недавнего времени неопределённость и отсутствие единой базы не только препятствовали общему пониманию проблемы клиницистами, но и мешали чёткому взаимодействию в научной среде — различия в классификациях не позволяли даже вести сопоставимую по миру статистику и сравнивать результаты научных исследований. Это побудило экспертов Международной федерации гинекологии

Система PALM-COEIN не подразумевает термин «дисфункциональное маточное кровотечение», которым ранее определяли аномальные кровотечения в отсутствие органических заболеваний матки. Это означает, что у кровотечений всегда существует биологическая основа, хотя она необязательно поддаётся визуализации или лабораторному описанию.

Часть PALM объединяет четыре категории органических причин: полип, аденомиоз, лейомиому, карциному и атипическую гиперплазию, а COEIN — пять категорий, не связанных со структурными изменениями: коагулопатию, овulatoryные расстройства, заболевания эндометрия, **ятрогенные** и пока не классифицируемые причины. Ятрогенными считают АМК, связанные с лечением, влияющим на коагуляцию, овulatoryную функцию, состояние эндометрия.

Номенклатурную систему PALM-COEIN следует использовать как международную терминологию при описании симптомов АМК у женщин репродуктивного возраста для **упрощения дефиниции**, стандартизации обследования пациентов и при проведении клинических исследований.

Следует помнить, что данная классификационная система позволяет распознать у конкретной пациентки **одну или несколько причин**, вызывающих или способствующих возникновению АМК.

Овуляция под санкциями

Ещё одна из категорий классификации АМК — **их овulatoryность**. Расстройства овulatoryции становятся отправной точкой для большинства причин, которые раньше были объединены термином «дисфункциональные маточные кровотечения», который использовали в тех случаях, когда не было выявлено каких-либо системных нарушений или локальной структурной причины АМК.

Нарушения овulatoryрной функции возникают из-за сбоев в работе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Основа для таких разбалансировок оси чрезвычайно разнообразна: стрессы, инфекции, СПКЯ, метаболический синдром, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперпролактинемия, ожирение, приём некоторых лекарственных препаратов и даже чрезмерные физические нагрузки. Кроме того, конкретная причина расстройства оси регуляции **может быть и не найдена**⁶. Как бы то ни было, в результате сбоя гипоталамической гонадотропной функции овulatoryция не происходит, а фолликулы либо персистируют, либо наступает их атрезия. При этом даже нормальный уровень эстрадиола может оказаться **некомпенсированным** из-за длительного воздействия на эндометрий в условиях дефицита прогестерона — при отсутствии полноценного жёлтого тела.

При ановulatoryрной дисфункции яичников влияние эстрогенов (а значит, и время пролиферативных процессов) удлинняется, секреторной трансформации слизистой оболочки матки не происходит — перечисленное формирует **гиперплазию эндометрия**. Так относительный гиперэстрогенизм приводит к гиперпластическим процессам эндометрия, в том числе к атипической гиперплазии^{1,7}.

Всё чаще практикующий акушер-гинеколог сталкивается с необычной причиной ановulatoryрных нарушений — **патологическим пищевым поведением**, что

особенно актуально для подростков. Согласно данным Беатриз Вэйл (Beatriz Vale) и соавт. (2014), треть пациенток подросткового возраста с диагнозами «анорексия», «булимия» или «неклассифицируемое расстройство пищевого поведения» отмечают также аменорею или нерегулярность менструального цикла. Механизм развития подобных нарушений менструального цикла с исходом в ановуляцию до конца не ясен, но известно, что ведущую роль играют центральные структуры — гипоталамус и гипофиз^{8,9}.

Диагностический отсев

Планируя диагностику АМК-О, важно убедиться в **отсутствии других причин** ациклических кровянистых выделений из половых путей.

Для начала необходимо определиться, хроническое ли это кровотечение или острое. **Хроническими** считают АМК-О из тела небеременной матки, ненормальные по объёму, регулярности или длительности в более чем трёх циклах за последние 6 мес. Тщательный сбор анамнеза приоритетен и позволяет уточнить направление дальнейшего поиска. Необходимо собрать гинекологический анамнез, выяснить, каковы характеристики менструального цикла, бывают ли носовые кровотечения, какие препараты пациентка недавно принимала (или принимает в настоящее время), есть ли хронические заболевания, отягощена ли наследственность, какова интенсивность физических нагрузок, менялась ли масса тела за последнее время и т.д.

При осмотре пациентки следует выяснить, продолжают ли кровянистые выделения и откуда именно «кровит» — не все поступающие из влагалища кровянистые выделения представляют собой именно меноррагии. Следует помнить о **возможной беременности**: определение β -субъединицы ХГЧ поможет исключить этот диагноз. Максимум ценной информации можно получить при **трансвагинальном УЗИ**, а именно оценить состояние яичников, эндометрия и полости матки, исключить многие заболевания (гиперплазию, полип эндометрия или цервикального канала, миому, аденомиоз). В отдельных случаях — по показаниям — возможно выполнение **гистероскопии с биопсией**. Параллельно пациентке назначают клинический анализ крови и коагулограмму (есть ли анемия или нарушения гемостаза?)⁶.

Тонкая грань правильной тактики

В числе возможных вариантов лечения АМК-О на первой линии — медикаментозные резервы. Во всём мире консервативная тактика признана предпочтительной при терапии избыточно обильных менструаций³.

Несомненно, в первую очередь следует рассмотреть гемостазиологическую терапию, поскольку антифибринолитики и нестероидные противовоспалительные средства хорошо зарекомендовали себя в качестве кровоостанавливающих средств. Гормональное лечение АМК-О в репродуктивном возрасте предусматривает следующие варианты назначений⁵:

- чистые эстрогены или чистые гестагены;
- комбинированные оральные контрацептивы;
- левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему.

Каждый из методов имеет свои ограничения и особенности. Например, **мефенаминовая кислота** (НПВС) снижает объём кровопотери, но этого недостаточно для достижения хотя бы верхней границы клинически нормального объёма кровотечения⁵ — 80 мл. **Транексамовая кислота** (антифибринолитик) обладает значительным гемостатическим потенциалом, при этом не имеет контрацептивного эффекта и не регулирует менструальный цикл (пригодна для остановки острого кровотечения, но не для систематического приёма). **Внутриматочная гормональная система** противопоказана женщинам с аномалиями полости матки (из-за высокого риска экспульсии) и при планировании беременности³. У гормональных контрацептивов тоже есть свои «минусы».

[Применение оральных контрацептивов может маскировать преждевременное истощение яичников, обусловленное какими-либо другими причинами.]



© Everett collection / Shutterstock.com

КОК и фертильность: всё ли однозначно?

Комбинированные оральные контрацептивы обеспечивают быстрый устойчивый эффект — снижают объём теряемой крови³. При всех достоинствах метода есть клинические ситуации, когда эстроген-гестагенные препараты не подходят: например, если нужно сохранить овуляторный цикл (репродуктивные планы в обозримом будущем). Однако, как показали современные исследования, сложность состоит не только в контрацептивном эффекте. Стали появляться предположения о негативном влиянии комбинированных гормональных средств на овариальный резерв.

В исследование М. Доллеман и соавт. (Dölleman M. et al., 2013) вошло 2320 женщин репродуктивного возраста, из них 49 беременных, 273 пациентки с нерегулярным менструальным циклом, 1090 — с нормальным циклом и 908 — принимавших оральные контрацептивы¹⁰.

Выяснилось, что в группе женщин с нормальной менструальной функцией, принимавших оральные контрацептивы,

уровень **возрастспецифического** антимюллерова гормона (АМГ) был достоверно ниже на 11 процентилей в сравнении с пациентками, имеющими регулярный менструальный цикл без гормональной терапии ($p < 0,0001$). Интересно, что аналогичные изменения были отмечены и у женщин с нерегулярным циклом, и у беременных.

Снижение АМГ в указанных группах связывают с **подавлением функций гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** и уменьшением секреции ФСГ — важного фактора выживания для АМГ-продуцирующих преантральных и ранних антральных фолликулов. Это может привести к **интенсификации апоптоза в фолликулярном аппарате** или к снижению функциональных возможностей яичников.

Группа датских учёных под руководством К.Б. Петерсен (Petersen K.B., 2015) на протяжении 2011–2014 годов исследовала взаимосвязь между приёмом оральных гормональных контрацептивов и изменением параметров овариального резерва у 244 пациенток по сравнению с 643 женщинами, никогда не принимавшими оральные контрацептивы, и пришла к **аналогичным выводам**. У использующих гормональную контрацепцию объём яичников оказался на 50%



[У пациенток позднего репродуктивного возраста, ещё планирующих беременность, на терапевтический приём КОК и восстановление фертильности может уже не быть времени, поскольку фолликулярный резерв в такой ситуации зачастую снижен по естественным причинам.]

меньше, АМГ — на 19% ниже, а число антральных фолликулов — на 18% меньше, чем у женщин в группе сравнения¹⁰.

Авторы обоих исследований настаивают на том, что перечисленные параметры могут ввести в заблуждение и к ним следует относиться очень аккуратно^{2,10}. Кроме того, не следует забывать, что супрессивный эффект гормональной контрацепции **обратим**^{11,12}.

Существует ещё один аргумент «в защиту» КОК. Предыдущие проспективные исследования показали, что более высокий уровень АМГ вполне обоснованно ассоциирован и с более поздним возрастом менопаузы. Однако, и это доказано², применение КОК не связано с более ранней менопаузой, поэтому снижение АМГ у использующих оральную контрацепцию вряд ли связано с истощением пула примордиальных фолликулов².

Вот почему, по мнению В. Кушнира и соавт. (2014), разумным было бы обследовать фолликулярный резерв не только на фоне, но и **до назначения** оральных контрацептивов, поскольку их применение **может маскировать** преждевременное истощение яичников, обусловленное какими-либо другими причинами¹³. Если у молодой пациентки на фоне использования оральных контрацептивов обнаруживают крайне низкие концентрации АМГ в сочетании со скудостью фолликулярного резерва, целесообразно изменить вид контрацепции и повторить обследование через 3–6 мес¹⁰.

Лютеиновая жажда

У пациенток позднего репродуктивного возраста, ещё планирующих беременность, на терапевтический приём КОК и восстановление фертильности уже **нет времени**, поскольку фолликулярный резерв в такой ситуации **уже снижен** по естественным причинам. Важно не упустить ускользающий шанс, иначе женщине уже не сможет помочь и репродуктолог.

Недостаточность лютеиновой фазы цикла — такое же хроническое гинекологическое заболевание, как и другие, составляющие список подлежащих обя-

Новое, ультрасвоевременное

Наконец подведены итоги 4-летней работы по изучению эффективности дидрогестерона при нарушениях менструального цикла*. Масштабная многоцентровая программа, представленная на международном конгрессе COGI в сентябре 2015 года проф. Н.М. Подзолковой, охватило 64 региона России, Украины, Казахстана и Узбекистана. Целями такого обширного поиска были определение **эффективности дидрогестерона в регуляции менструального цикла**, уменьшения менструальной боли и тревожности, исследование отсроченного действия препарата¹⁴.

Дизайн исследования

В группу исследования вошли **955 женщин** репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с нерегулярным менструальным циклом по крайней мере в течение 3 мес. Критериями исключения были прогестеронзависимые неоплазии, непереносимость дидрогестерона, маточные кровотечения неустановленной этиологии и применение оральных контрацептивов. Выделили три подгруппы: 110 пациенток с циклом короче, чем 21 день (полименорея), 726 пациенток с длинным циклом — более 35 дней (олигоменорея) — и 119 пациенток с нерегулярностью менструаций. Дидрогестерон назначали всем женщинам по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Пациенток наблюдали от 3 до 6 мес после завершения терапии.

Основной целью программы стало определение числа пациенток, у которых во время лечения менструации стали регулярными. Чтобы оценить пролонгированное влияние дидрогестерона на функцию яичников, количество нормальных менструальных циклов также подсчитывали в течение 3 или 6 мес после завершения терапии этим лекарственным средством.

В течение всего периода терапии и наблюдения женщины заполняли дневники, где они отмечали уровень тревожности и интенсивность боли в перименструальный период по шкале Ликерта от 0 до 10. Дополнительно через 30 дней после отмены препарата пациентке звонили по телефону, чтобы установить наличие побочных эффектов или оценить их динамику.

Результаты

Уже в ходе лечения у 99,1% (n=946) пациенток были зарегистрированы один и более регулярных менструальных циклов, а их продолжительность к окончанию терапии значительно улучшилась во всех исследуемых группах и составила 21–35 дней. Среди 860 женщин у 79,1% регулярный менструальный цикл сохранился более 6 мес после отмены терапии дидрогестероном. В целом все участницы программы отметили, что после терапии болезненность менструации значительно снизилась, а чувство тревоги ушло. В отношении **комплаентности** следует отметить, что 89,6% (n=856) пациенток были довольны или очень довольны лечением. Авторы исследования оценили эффект терапии как хороший или отличный в 85,8% (n=819) случаев.

Выводы

Таким образом, масштабная международная программа показала, что **дидрогестерон высокоэффективен в лечении дисфункциональных маточных кровотечений** и, вероятно, способен активировать механизмы саморегуляции **менструального цикла**. Кроме того, отмечена **высокая переносимость** препарата, что наряду с хорошо изученным профилем безопасности повышает приверженность пациенток терапии. Нежелательные явления в виде головной боли, масталгии, меноррагии, дисменореи или формирования яичниковой кисты возникли только у 1,6% пациенток¹⁴.

* Сайт clinicaltrials.gov зарегистрировал окончание исследования 10 ноября 2015 года.

[Масштабная многоцентровая программа показала, что гидрогестерон высокоэффективен в лечении аномальных маточных кровотечений и способен активировать механизмы саморегуляции менструального цикла. Также отмечена высокая переносимость препарата, что повышает приверженность пациенток терапии.]

зательному лечению врачом женской консультации согласно приказу №572н. Ложные изменения маркеров овариального резерва при приёме КОК не позволяют следить за физиологической кривой АМГ. Таким образом, наиболее подходящее в данном случае лечение АМК-О — **гестагенные препараты**, причём для многих пациенток проще и удобнее всего принимать медикаменты внутрь.

Антагонист избыточного роста

Хотя маточные кровотечения при овуляторных расстройствах и называют дисфункциональными, не следует считать их такими уж безобидными, поскольку лежащие в их основе патогенетические процессы способны провоцировать вполне конкретные органические проблемы. Первопричиной и ключевым звеном патогенеза следует признать **относительный или абсолютный гиперэстрогенизм**. Так, вторичная аменорея (без дефицита эстрогенов) повышает вероятность развития карциномы эндометрия, а циклическое назначение гидрогестерона в этой ситуации **провоцирует кровотечение отмены** и предохраняет эндометрий от печальных последствий гиперплазии.

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование Николаса Пэнэя и соавт. (Panay Nicholas et al., 2007) вошли данные о 104 женщинах с вторичной аменореей или олигоменореей и нормальным содержанием эстрогенов. Участницам был назначен гидрогестерон в циклическом режиме — по 10 мг на протяжении 14 дней лютеиновой фазы менструального цикла. Женщины из группы сравнения получали плацебо шесть циклов подряд. По завершении срока исследования кровотечения отмены

вдвое чаще происходили у женщин, принимавших гидрогестерон, по сравнению с группой плацебо. Сопоставимое по выраженности влияние гидрогестерон оказывал и на **регулярность цикла**¹⁵.

Регулярный цикл достигнут. Что дальше?

Итак, даже если менструальный цикл женщины старшего репродуктивного возраста отрегулирован, это не означает полного **восстановления фертильности**. Зачастую в этот период жизни зачатие в естественном цикле уже невозможно. На помощь приходят репродуктивные технологии, но и здесь не обходится без прогестерона. Защита от пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) при стимуляции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в конечном итоге подавляет работу гипофиза, вследствие чего развивается **недостаточность жёлтого тела**. Повышенные концентрации эстрогенов, наблюдаемые в ходе индуцированных циклов, препятствуют имплантации эмбрионов. Продлить поддержку лютеиновой фазы можно, назначив хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и/или прогестерон¹⁶, что подтверждает и свежий Кокрейновский систематический обзор, подготовленный М. ван дер Линденом и соавт. (Van der Linden M. et al., 2015). Изучены сведения о 26 198 пациентках клиник ВРТ: на фоне гестагенной поддержки лютеиновой фазы была доказана **большая вероятность наступления беременности и рождения живых детей**¹⁷.

Так как использование ХГЧ повышает вероятность **синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)**, прогестерон

более приемлем для поддержки лютеиновой фазы, причём форма назначения гестагенных средств — выбор врача. Согласно современным представлениям, вагинальный и пероральный путь введения препарата **одинаково эффективны**¹⁸.

Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование В. Томик и соавт. (Tomic V. et al., 2014) включало 853 бесплодных женщин 18–45 лет с индексом массы тела менее 35 кг/м². Во время короткого протокола стимуляции суперовуляции агонистами ГнРГ в сочетании с ИКСИ поддержку лютеиновой фазы обеспечивали с 1-го дня забора ооцитов вагинальным путём (8% гель прогестерона) или перорально дважды в день (гидрогестерон — «Дюфастон» 20 мг). Отменяли терапию при отрицательном тесте ХГЧ либо на 10-й неделе наступившей беременности.

Так вот, успех ВРТ регистрировали с **сопоставимой** частотой в обеих группах, однако побочные реакции (вагинальное кровотечение, дискомфорт во время полового акта, раздражение слизистой оболочки влагалища, вагинальные выделения) регистрировали чаще в группе, использовавшей прогестерон в форме геля, чем в группе «Дюфастона»¹⁶.

Вряд ли этот нюанс скажется на приверженности гестационной поддержке, в данном случае речь идёт «всего лишь» о качестве жизни на фоне терапии.



Действия акушера-гинеколога в такой непростой клинической ситуации, как маточные кровотечения, в целом можно считать показателем его **профессиональной зрелости**. Этой многогранной теме в силу привычки или дефицита «врачебного любопытства» зачастую прочат единственное решение — назначение комбинированных гормональных препаратов.

Тем не менее в наши дни выбор терапии должен быть дифференцированным — с учётом состояния яичников и репродуктивных планов пациентки. Научные достижения и доказательная база есть. Решение, что выбрать, — за врачами. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.

НОВОСИБИРСК
10–12 МАРТА 2016

III ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Общие вопросы

- Перинатальные центры как ключевое звено в снижении материнской и перинатальной смертности.
- Статистика преждевременных родов за 2014–2015 годы: есть ли положительные сдвиги?

Для акушеров-гинекологов

- Современные перинатальные технологии: междисциплинарная перекличка достижений, новые перспективы профилактики.
- Гестация при экстрагенитальных заболеваниях. Статистика материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний.
- Прегравидарная подготовка в свете доказательной медицины – безальтернативная реальность.
- ВПЧ-инфекция. Профилактика рака шейки матки: рациональный выбор между вакцинацией и цервикальным скринингом.

Для неонатологов и педиатров

- Врождённые пороки сердца: непочатый край работы.
- Микробиом новорождённого. Современные данные, противoinфекционная стратегия, возможности влияния.
- Заболеваемость, смертность и инвалидизация новорождённых: реалии и программа действий.

А ещё...

Школы «Замершая беременность: от проблем к решениям» и «Преодоление акушерских кровотечений».

МАРС



StatusPraesens
Profession

Под эгидой президента МАРС, засл. деятеля науки РФ, проф. В.Е. Радзинского, главного неонатолога РФ, проф. Д.О. Иванова, главного акушера-гинеколога СФО, проф. Н.В. Артымук, главного неонатолога СФО, канд. мед. наук В.В. Горева

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru;
www.praesens.ru; группа ВКонтakte: vk.com/praesens



человек и вирусы: трудности взаимопонимания

Биологические аспекты терапевтических подходов
при папилломавирусной инфекции



Авторы: Галина Николаевна Минкина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; Татьяна Анатольевна Добрецова, StatusPraesens (Москва)

Несмотря на то что структура ДНК была открыта более полувека назад¹, полную расшифровку человеческого генома удалось получить только к 2001 году в ходе международного проекта «Геном человека» [The Human Genome Project]². Именно тогда учёные столкнулись с очередной **загадкой природы**. Активных элементов в человеческом геноме оказалось в 4–5 раз меньше, чем надеялись обнаружить, — всего лишь 20–25 тыс. против 100 тыс. ожидаемых^{3,4}. Половина из них были совершенно бесполезными (нерабочими) и выглядели инородными телами, а некоторые даже казались сломанными. Одним словом, **«мусорные гены»** (junk genes) — так стали называть эти непонятные последовательности нуклеотидов.

Кто же не вынес мусор? И мусор ли это? Лишь совсем недавно стало ясно: не мусор это вовсе, а части... различных **вирусов**, и человек буквально соткан из них. Важная ли это информация **для врача**, который лечит вирусные инфекции, в частности папилломавирусную?

В начале 1970-х годов немецкий учёный **Харальд цур Хаузен** (Harald zur Hausen), исследуя вирусную природу рака шейки матки, установил, что заболевание обусловлено не вирусом

герпеса, как предполагали, а другим агентом — **вирусом папилломы человека** (ВПЧ). Это открытие стало неожиданностью, поскольку ВПЧ считали в то время **безобидным** вирусом, который по-

ражает эпителиальные ткани с образованием только доброкачественных опухолей, похожих на бородавки.

Гениальный цур Хаузен выдвинул гипотезу о том, что ВПЧ **встраивает свою ДНК** в геном клетки хозяина, но не реплицируется, то есть «засыпает» в человеке на стадии провируса. Выполнив несколько экспериментов, учёный тем не менее потерпел фиаско — в тот момент он **не обнаружил** в раковых клетках присутствия ВПЧ.

В своих работах исследователь использовал новый для того времени метод гибридизации *in situ*: меченую РНК помещали в опухолевые ткани, где она вступала в устойчивую связь с вирусным геномом и становилась видимой⁵. Надо отдать должное цур Хаузену: свою неудачу он объяснил тем, что существует несколько разновидностей ВПЧ, поэтому РНК одного вида **не взаимодействует** с ДНК вируса другого вида.

Всего через несколько лет гипотеза цур Хаузена о «папилломной» природе рака шейки матки была подтверждена экспериментальным путём, когда были обнаружены **онкогенные** штаммы ВПЧ⁶, а в 2008 году учёный за свои труды был удостоен Нобелевской премии.

С тех пор именно ВПЧ стал для практикующего гинеколога главным пугающим «монстром», который располагает **редким и изощрённым** поражающим арсеналом: встраиваясь в ДНК клетки, он подчиняет её себе и вызывает раковую трансформацию. Тем не менее, как оказалось, слияние вирусного и человеческого генома — явление вполне **обыденное** и далеко не всегда негативное. Более того, именно на нём с генетической точки зрения во многом основан вид *Homo sapiens* **как таковой**.

Нам тайны
нераскрытые
раскрыть пора

Так уж человек устроен, что иногда он склонен переоценивать собственные достижения. Особенно это чётко прослеживается на развитии научной мысли: порой учёным кажется, что стоит совершить небольшой рывок, как тут же истина откроется во всей красе,

а будущим поколениям останется лишь стряхивать пыль с приборов. Однако нередко новое открытие порождает **больше вопросов**, чем ответов. Именно так и получилось с расшифровкой человеческого генома.

К моменту открытия строения ДНК в научном мире сформировалось твёрдое убеждение, что хромосомы содержат исключительно структуры, необходимые для формирования **фенотипических** признаков, — и этот тезис не подвергался сомнению. Любое свойство организма объясняли с точки зре-

ния именно целесообразности, а об идее лишних и нефункциональных генов не могло быть и речи. И вот через полвека после первого «знакомства» с ДНК триумфом научных технологий стала полная расшифровка генетического кода человека благодаря уже упомянутому международному проекту «Геном человека» (The Human Genome Project). Увы, человеческий геном предстал вовсе не полезной «книгой», а набором данных, по большей части не представляющих практической ценности⁷.

[ВПЧ встраивает свою ДНК в геном клетки хозяина, но не реплицируется, то есть «засыпает» в человеке на стадии провируса.]

Рыцари двойной спирали

28 февраля 2003 года исполнилось 50 лет со дня открытия ДНК, которое стало настоящей революцией в биологии и медицине. Несмотря на всю эпохальность открытия, в этой истории было и кое-что анекдотичное⁸. «А мы только что открыли секрет жизни!» — сказал один из двоих мужчин, вошедших в кембриджский паб 28 февраля 1953 года. Посетителями были Френсис Крик (Francis Crick) и Джеймс Уотсон (James Watson), которые уже через несколько месяцев после этого **исторического заявления** опубликовали статью, заканчивающуюся осторожным предположением, что открытие структуры ДНК поможет объяснить механизмы копирования генетического материала.

Сегодня уже общеизвестно, что в основе хранения наследственной информации лежит двухцепочечная молекула ДНК, упакованная в ядрах клеток в виде хромосом. Удивительно, но если «сшить» все гены одной клетки, то получится «нить» **длиной около 2 м**, состоящая «всего лишь» из 3,2 млрд пар нуклеотидов. Протяжённость ДНК всех клеток человеческого организма действительно впечатляет — 2×10^{13} м, что равно 66 полётам от Земли до Солнца туда и обратно⁹.

При такой протяжённости ДНК ошибки её копирования неизбежны. Именно поэтому, по меткому выражению учёных, каждая минута приближает нас к смерти — и это не просто тривиальная фраза. ДНК всех живых организмов **постоянно** подвергается воздействию повреждающих факторов. Какие-то из них приходят извне (УФ-облучение, радиация, пища), но гораздо важнее причины **внутренние**, которых человек не может избежать в принципе. Во-первых, обмен веществ основан на кислородном дыхании. Митохондрии — клеточные органеллы, использующие кислород для синтеза АТФ, — работают не с абсолютной эффективностью: промежуточные **активные формы кислорода** утекают из них и способны повреждать ДНК. Во-вторых, человек на 60% состоит из воды, активного соединения, которое постоянно гидролизует ДНК. И, наконец, третьим источником повреждений ДНК служат ошибки ферментов, которые её копируют, — ДНК-полимераз.

Процессы репарации (**исправления ошибок копирования**) — важный этап в обеспечении правильного считывания наследственной информации. Долгое время эта информация оставалась под покровом тайны, но сегодня уже получены ответы на многие вопросы о «самолечении» ДНК — именно за них была вручена Нобелевская премия в 2015 году.

Ко всеобщему научному удивлению стало ясно, что не все гены, а только лишь 1,5–2% кодируют белки¹⁰. Остальная же часть наследственного материала представлена «мусорной» ДНК, что было расценено, по одной из теорий, как «отходы» эволюции — последовательности, которые отметались по мере того, как человек поднимался вверх по «дреvu жизни», превращаясь в «даря природы»^{11,12}.

[«...(сколько истин, признаваемых нами в настоящее время бесспорными, в момент провозглашения их казались лишь парадоксами или даже ересями!»]
(Екатерина II).]

Сколько «мусора» и зачем он в нашем геноме — одна из самых обсуждаемых сегодня тем в научном сообществе¹³, потому что окончательной ясности в этом вопросе («Геном человека» отчитался о полной расшифровке сравнительно недавно — лишь в 2001 году), конечно же, нет. Однако кое-что всё-таки уже известно.

Сортировка «мусора»

Итак, структура белков зашифрована лишь в **небольшом количестве генов**. Остальная же часть наследственного материала выглядит настоящей «мусорной свалкой». Чрезвычайно любопытным оказался один факт: часть повторяющихся нуклеотидных последовательностей представляют собой **останки «нефункциональных» ретровирусов**, которые когда-то **встраивались в геномы** наших предков¹⁴. И этот факт стал настоящим потрясением: геном человека оказался не вполне человеческим!

В числе других «призраков», обитающих на «кладбище генома» **каждого человека**, можно назвать эгоистичные мобильные элементы — **транспозоны** (участки ДНК, способные перескакивать из одного участка генома на другой) и **псевдогены** (нуклеотидные последовательности, утратившие способность кодировать белки, но сохра-

нившие признаки генов). И это далеко не полный список «мусора», назначение которого только предстоит изучить.

Таким образом, глобальный проект «Геном человека» не только не открыл истины, но добавил ещё большего хаоса. Было непонятно, почему человек как наиболее сложно устроенный организм имеет такой **незамысловатый геном**, ведь даже у репчатого лука 16 млрд пар нуклеотидов¹⁵. По количеству ДНК

человек близок, например, к гороху. Довольно обидный факт для «венца творения»...

Тем не менее некоторую ясность в споры о наследственном «мусоре» в 2007 году внёс проект «Энциклопедия элементов ДНК» (The Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE)¹¹. Если предыдущие работы демонстрировали «Вот он геном!», то новый консорциум поставил перед собой задачу объяснить, **как на практике работает ДНК**. Проанализировав всего лишь 1% «мусорных» отрезков, учёные обнаружили, что они **активны**. Неожиданное открытие для предполагаемого «мусора»! Дальнейшие исследования позволили сделать вывод, что геном, по сути, книга, написанная четырьмя буквами (аденин, гуанин, тимин, цитозин), а «мусорная» ДНК есть не что иное, как **руководство к чтению**.

Благодаря тому что ДНК сама по себе не статична, она может изменяться под воздействием внешних и внутренних факторов. На практике это означает, что генотип имеет **несколько программ реализации**. Вот почему даже однояйцевые близнецы с возрастом не обладают таким выраженным сходством, как при рождении. Именно «мусорная» ДНК придаёт наследственному материалу огромный потенциал экспрессии любого признака. Более того, по мнению эволюционистов, в становлении *Homo sapiens* как вида ведущую роль сыграли **древние ретровирусы**¹⁴. По всей видимости, это не лишено здравого смысла, поскольку

повторяющихся последовательностей, в том числе и **частей древних вирусов**, у человека почти 45%^{9,16}!

Не только вирусы оставили свой след в геноме человека — к этому масштабному процессу подключились ещё и бактерии: в геноме человека содержится свыше **220 генов**, доставшихся нам «в наследство» непосредственно от бактерий, обитающих у нас в кишечнике. Многие из бактериальных генов играют важную роль в метаболизме ксенобиотиков (чужеродных для человеческого организма веществ) и в ответе клеток на стресс. Например, один из подобных генов — **MAO** — кодирует белок моноаминоксидазу, на которую направлено действие разных психотропных лекарств. Следовательно, приобретение по крайней мере некоторых из бактериальных генов дало человеку определённые **селективные преимущества**.

В любом случае геном человека представляет собой некое **собрание генов**, которые достались человеку от их предков, и генов, которые явно ведут свое происхождение **от неродственных организмов** — как от бактерий, так и от вирусов. И это **норма** для эволюции любого вида на Земле.

В этом контексте встраивание ДНК папилломавируса в геном человека не должно вызывать большого удивления. Просто так сложилось, что эти сведения оказались на острие научных поисков, по сути — «первой ласточкой» нового пласта знаний о взаимоотношениях вируса и человека, долетевшей до врачей-практиков.

Виром человека — новые знания о норме

Если бы 20–30 лет назад кто-нибудь заявил, что **человеческий геном содержит чужеродные ему последовательности**, такое утверждение сочли бы как минимум абсурдным. Сегодня доподлинно известно, что геномы едва ли не всех клеток буквально переполнены вирусами, называемыми «молекулярными паразитами»^{17,18}. Однако при всей очевидности преследуемой цели (размножения) способы достижения её у вирусов различны.

Одни синтезируют свою ДНК (или РНК) сразу же после проникновения в ядро хозяина, а вновь образованные вирионы тут же заражают окружающие клетки. Агрессивное поведение характерно для новых вирусов, что ярко иллюстрируют «молодые» эпидемии — гриппа, лихорадки Эбола и пр. Тем не менее, выкашивая целые популяции хозяев, вирус неизбежно попадает в ситуацию, описываемую одним из **законов экологии**: паразит, губящий своего «благодетеля», губит и себя самого¹⁹.

По всей видимости, именно поэтому в ходе эволюции возникла принципиально **иная стратегия** поведения молекулярных паразитов. После интеграции в геном вирусы ведут себя так, как будто составляют его неотъемлемую часть, — они не начинают активно реплицировать себя, а сохраняются в геноме хозяина в виде так называемого **провируса**^{20,21}, готовых, однако, активироваться в любую минуту.

По мнению учёных, человеческий геном — не что иное, как **среда обитания** различных эндогенных вирусов, а их совокупность обозначают новым термином «**виром человека**». Согласно этой идеологии, очень часто можно встретить примеры взаимовыгодных отношений между чужеродными генными последовательностями и геномом человека. Так, один из удивительных примеров подобного симбиоза — участие белковых продуктов эндогенных ретровирусов в **образовании плаценты**²², поскольку протеин синтицин, необходимый для гистогенеза экстраэмбриональных структур, не кодируется человеческими генами²³.

Относительно безопасные «одомашненные» вирусы могут препятствовать проникновению в клетки агрессивных вирусов извне²⁴. Так, например, «устроена» активация герпетической инфекции на фоне ОРВИ, и первоначальная цель герпесвируса — не допустить внешнего агрессора на «его» территорию; в остальных ситуациях ДНК герпесвируса (провирус) спокойно дремлет в геноме нейронов нервных ганглиев. Именно в этом кроется одна из причин того, что врачебное сообщество уже давно **выключило** с тем, что в организме подавляющего большинства людей присутствуют ВПГ-1 и ВПГ-2, и цели «выгнать» их из организма раз и навсегда не преследует никто.



Оборотная сторона дружбы

Однако вирусы, к сожалению, не всегда ведут себя столь благостным образом. Помимо пользы, их встраивание в клеточную ДНК может создавать вполне **очевидные проблемы**, например:

- провоцировать хромосомные аберрации;
- вызывать своими перемещениями мутации и изменения активности генов;
- дестабилизировать структуры всего генома.

Хорошим примером полного отсутствия «взаимопонимания» служат уже упоминавшиеся онкогенные типы ВПЧ.

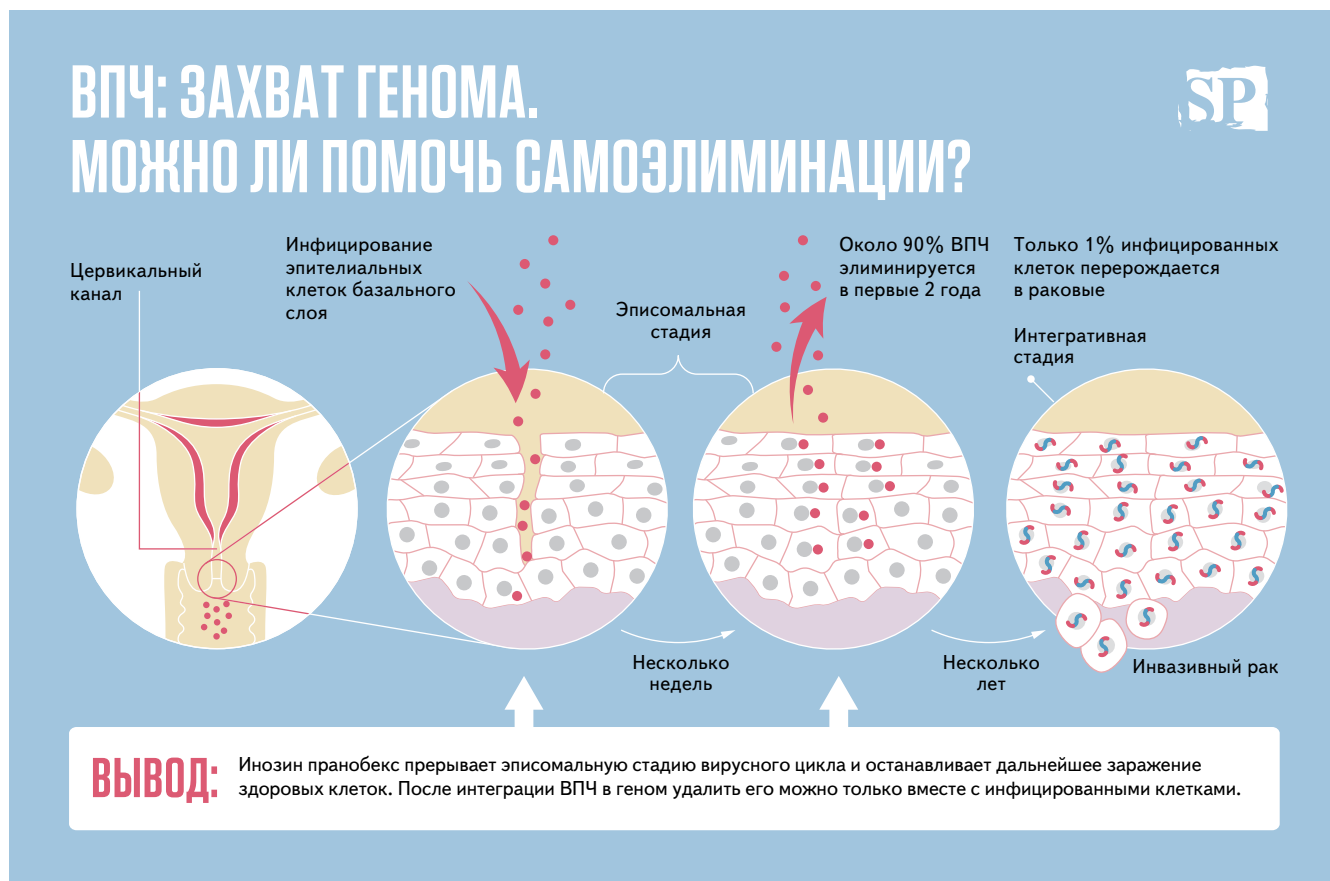
Согласно данным Европейского региона ВОЗ, злокачественные новообразования шейки матки в России занимают **третье место** в числе онкологических нозологий репродуктивной системы женщины²⁵. Кроме того, в 2012 году частота рака шейки матки в целом по России составила **15,9 на 100 тыс.** женского населения, тогда как в США и Европе этот показатель намного ниже (6,6 и 9,6 на 100 тыс. соответственно)²⁵. При этом в мире **каждые 2 мин** от этой болезни погибает одна женщина²⁶. Эти тревожные обстоятельства вынуждают врачей искать способы эффективной борьбы с опасными вирусами, даже если они уже встроены в геном клеток. О «взаимопонимании», как при банальной герпетической инфекции, в

случае онкогенных типов ВПЧ не может быть и речи.

Некоторые неонкогенные типы ВПЧ тоже не вполне безопасны: при слабости **иммунной** системы они стимулируют гиперпластические процессы эпителия и приводят к формированию остроконечных кондилом и аногенитальных бородавок, что не может не ухудшать качество жизни пациентки (38,8–51,7%)²⁷.

Репродуктивный цикл ВПЧ

Сегодня известно, что онкогенные типы ВПЧ — причина 99% случаев рака шейки матки²⁸, причём отдельные



[При выборе терапии, учитывая особенности вирусного инфицирования, большие надежды в борьбе с ВПЧ следует возлагать на иммуномодулирующие препараты с противовирусным эффектом (например, на инозин пранобекс) в качестве самостоятельного или адъювантного лечения.]

публикации называют и 100-процентную зависимость цервикального рака от ВПЧ²⁹. Всего насчитывают более 300 типов ВПЧ, из которых более 200 поражают человека^{30,31}.

Более 40 типов папилломавирусов передаются половым путём, из которых около десятка — это именно онкогенные штаммы высокого риска³². При этом сами ВПЧ различаются между собой **тропизмом** к строго определённым разновидностям клеток различных анатомических участков³³.

Для более чёткого **понимания терапевтических стратегий** борьбы с этим действительно небезопасным вирусом необходимо разобраться в его жизненном (репродуктивном) цикле, который в случае ВПЧ-инфекции сходен с таковым у остальных вирусов и состоит из нескольких стадий.

После проникновения в клетку вирус «скидывает» капсид, и его ДНК располагается в клетке в свободном состоянии — так называемая стадия эписомы (эписомальная стадия), или **«голово» вируса**. В этот период вирус **уязвим** и довольно быстро, хоть и с некоторыми затруднениями, уничтожается иммунной системой вместе с инфицированной клеткой или элиминируется со слущенными клетками эпителия — самоэлиминация происходит в 90% случаев инфицирования. Оставшиеся 10% — удача для вируса, сумевшего «обогнать» иммунную систему.

Главное для вируса — опередить защитные механизмы и заставить клетку работать в своих интересах, а это возможно только тогда, когда вирус станет **частью генома**, то есть произойдёт интеграция вирусной ДНК в геном клетки-хозяина. Встраивание в клеточный геном сулит вирусу огромные перспективы, поскольку на этой интегративной стадии все функции клетки работают только в интересах паразита.

Прежде всего **интеграция** маскирует вирус и делает его невидимым для иммунитета. Именно здесь и кроется сложность для терапевтических стратегий, поскольку после встраивания вирусная ДНК становится частью клетки и удалить вирус по большей части можно только вместе с клеткой или поражёнными тканями в целом. Хотя некоторые «лазейки» для нехирургического лечения всё же есть.

Вся надежда на иммунную систему

Учитывая особенности вирусного инфицирования, большие надежды в борьбе с ВПЧ следует возлагать как раз на **иммунную защиту** и иммуноактивные препараты в качестве самостоятельного или адъювантного лечения^{27,34}. Именно модулирование иммунного ответа на сегодняшний день признано **пока единственным** способом лечения папилломавирусной инфекции — **ни одного** точечно эффективного противовирусного средства пока не разработано. Сегодня речь может идти лишь об иммуномодуляторах с **частичным** противовирусным эффектом.

Если говорить об иммуномодуляции в интегративную стадию, то одним лишь «подстёгиванием» защитных механизмов тут не обойтись — интегрированный в ДНК «молчащий» вирус не даёт клетке поводов выставлять на своей поверхности «самоубийственный» **сигнал тревоги** (к сожалению, почти единственным методом борьбы остаётся физическое изъятие поражённой ткани). Очевидно, что основной период воздействия — эписомальная стадия, которая на самом деле продолжается у инфицированной женщины непрерывно вследствие постепенного вовлечения в процесс заражения **соседних клеток**. Особенно перспективными следует считать те средства, которые, помимо иммуномодуляции, прерывают

Дарующие бессмертие

Трансформация клеток от здоровых к злокачественным происходит не мгновенно. Это многостадийный процесс длительностью в несколько лет и даже десятилетий, включающий **прогрессирование изменений** на клеточном, генетическом и эпигенетическом уровнях.

В эпохальном обзоре признаков рака перечислены шесть основных изменений, которые должны произойти в физиологии клетки и клеточных популяциях, чтобы направить их в сторону малигнизации³⁵:

- собственный синтез факторов роста;
- нечувствительность к ингибиторам роста;
- уклонение от апоптоза;
- безграничный репликативный потенциал;
- неконтролируемый ангиогенез;
- способность к метастазированию.

Чуть позже к этому списку были добавлены ещё два важных признака: дерегулирование клеточной энергетики и уклонение от иммунной системы³⁵.

Для злокачественной клеточной трансформации, индуцированной **онкогенными вирусами**, характерны те же самые процессы, что и для других типов рака, — мощный потенциал самовоспроизведения, невосприимчивость к апоптозу и нестабильность генома. Вирусы, как любые канцерогенные агенты, способны синтезировать **онкобелки** E₆ и E₇, которые инактивируют «стражей» генома — протеин p53 и белок ретинобластомы pRb (основные опухолевые супрессоры)³⁶.

Именно синтез онкопротеинов — главная опасность, исходящая от ВПЧ³⁶. Доказано, что одного E₆ уже достаточно для злокачественной трансформации, а добавление E₇ **делает клетку бессмертной**. Разрушение p53 даёт вирусу бесценное преимущество: запуск механизма самоуничтожения (апоптоза) замедляется или прекращается вовсе, а значит, вирус сможет дольше оставаться безнаказанным.

Для клетки это попросту означает то, что она останется жить вместо того, чтобы умереть и спасти тем самым весь организм. «Стража» устранили, и кто теперь зажёёт тревогу в случае обнаружения мутации или разрыва цепочки ДНК? Кто запретит больной клетке поделиться?

Простая арифметика

В терапии папилломавирусной инфекции немаловажную роль играет продолжительность лечения, которая составляет **28 дней**. Это связано с тем, что клетки поверхностного эпителия образуются в самом нижнем, базальном, слое. Новые клетки мигрируют от базального слоя, проходя соответствующие этапы созревания. На это необходимо около 2 нед. Плюс столько же уходит на отмирание и последующее слущивание.

По этой причине лечение иммуномодуляторами следует продолжать именно 4 нед — только тогда будет гарантия того, что воздействию подвергнется **весь пласт** обновляющихся клеток многослойного плоского цервикального эпителия.

синтез вирусных белков, в частности инозин пранобекс («Изопринозин»), состоящий из двух компонентов: активного — инозина (метаболит пурина) — и вспомогательного (пранобекса).

Прямое **противовирусное действие** инозина состоит в том, что он изменяет стереохимическое строение рибосомы, чем блокирует процесс трансляции (синтеза вирусных белков на основании образовавшейся вирусной иРНК), не только прерывая таким образом сборку новых вирусных единиц, но и предотвращая злокачественное перерождение клетки. В результате внутри поражённой клетки накапливаются части «несобранных» вирусов, и она неминуемо будет «зачищена» иммунной системой. Так что даже в механизме противовирусного действия без собственных иммунцитов обойтись нельзя.

[Главное для вируса — опередить защитные механизмы и заставить клетку работать в своих интересах, а это возможно только тогда, когда произойдёт интеграция вирусной ДНК в геном клетки-хозяина.]

Иммуномодулирующий эффект обеспечивается пранобексом, причём перечень «иммунных перестановок» под его воздействием довольно внушителен. Пранобекс усиливает неспецифический противовирусный ответ (стимуляцию синтеза интерферонов), восстанавливает функции лимфоцитов, пребывающих в состоянии иммуносупрессии (так влияют на них некоторые белки ВПЧ), увеличивает blastogenesis в популяции моноцитов, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предотвращает снижение активности лимфоцитов клеток под действием глюкокортикоидов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные

киллеры, а также увеличивает производство иммуноглобулинов, интерлейкинов, уменьшает образование провоспалительных цитокинов, усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Копилка клинических доказательств

Теоретические выкладки получили убедительное практическое подтверждение. Инозин пранобекс **доказал свою эффективность** в терапии папилломавирусной инфекции³⁷: в комбинации с деструктивным лечением терапия этим иммуномодулятором с противовирусной активностью способствует элиминации онкогенных типов ВПЧ **у 98% женщин** и позволяет **сократить частоту рецидивов в 3 раза**.

Эффективность лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией CIN II—III демонстрирует исследование 2013 года, в котором приняли участие 50 женщин³⁸. В первую группу вошли пациентки с комбинированной лечебной тактикой (хирургическое лечение на фоне терапии инозином пранобексом; n=30), а во вторую — женщины, которым было проведено традиционное хирургическое лечение (n=20).

В группе комбинированного лечения было отмечено статистически значимое сокращение концентраций биомаркеров p16, Ki-67 и двукратное падение уровня онкобелка E7, в отличие от пациенток с хирургическим лечением. И это напрямую доказывает вмешательство инозина пранобекса в **геномно-репликативную активность уже встроившегося вируса**. Кроме того, авторы исследования пришли к выводу, что **клиническая** эффективность комбинированного лечения с инозином пранобексом **в 1,4 раза выше**, чем при изолированной хирургической тактике.

Существенную регрессию ВПЧ-ассоциированных заболеваний со снижением частоты жалоб и размеров макроскопических изменений, а также с элиминацией вируса на фоне применения инозина пранобекса в комбинированном режиме по сравнению с аналогичными показателями традиционных методов лечения показало многоцентровое исследование 2012 года³⁹.

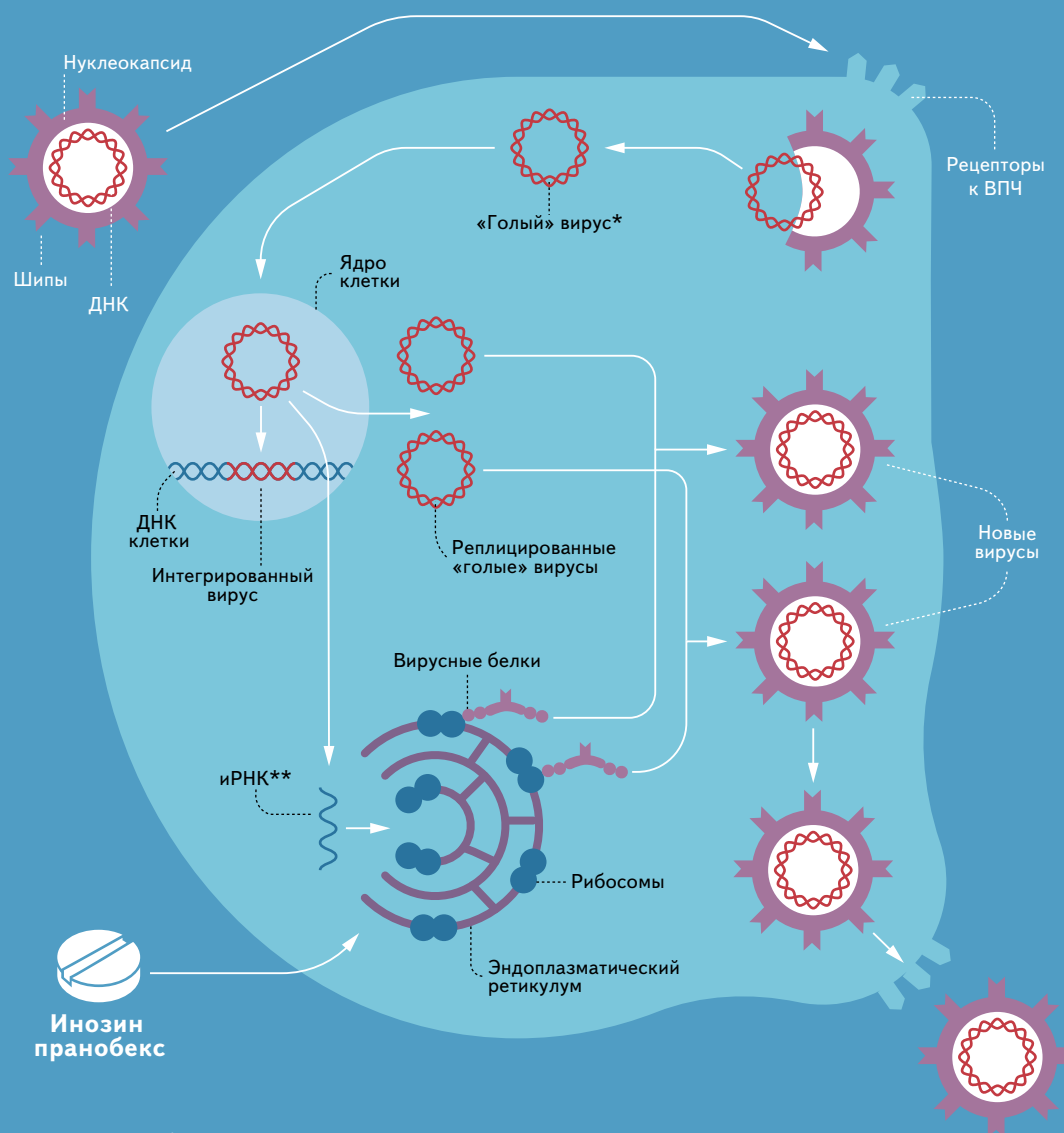
Был проведён сравнительный анализ результатов лечения у **5650 пациенток** с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, представленных 352 врачами из **33 городов** России. Для оценки основных клинко-лабораторных параметров (жалобы, визуальные проявления болезни, ПЦР ДНК, ВПЧ-тест и побочные эффекты) исследователи применяли стандартизированную балльную систему до и после применения инозина пранобекса в моно- и комбинированном режиме. Результаты получились довольно убедительными.

Так, при повторном анализе спустя 6 мес спонтанная элиминация ВПЧ была обнаружена у 22,6% пациенток без лечения, после традиционных методов лечения (хирургия) ВПЧ-тесты оказались негативными лишь у 35,5%. А вот добавление инозина пранобекса оказало решающее влияние, и если при монорежиме через 6 мес вирус элиминировался более чем у половины участниц работы — у 54,8% женщин,

ЭЛИМИНАЦИЯ ВПЧ: ДЕЙСТВУЕМ НАВЕРНЯКА!



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРЕРЫВАНИЮ РЕПЛИКАЦИИ ВПЧ



* ДНК вируса без капсида.

** иРНК «считывает» с вирусной ДНК информацию о белке по принципу комплементарности.

ВЫВОД: Инозин изменяет стереохимическое строение рибосом, тем самым нарушая синтез вирусных белков, — сборка и функционирование вируса невозможны. Накопление в клетке несобранных частей вируса становится заметным для иммунной системы, которую «подстёгивает» пранобекс.

то в комбинированном с хирургией варианте — **уже у 84,2%**. Кстати, авторы исследования предполагают, что механизм противовирусного эффекта инозина пранобекса может быть связан с активацией субпопуляции **лимфоцитов**, ответственных за противовирусную защиту организма.

лени онкогенных типов папилломавирусов самое главное — не допустить встраивания вирусной ДНК в геном эпителиальных клеток. Действовать нужно на **эписомальной стадии**, когда ещё возможно активировать иммунную систему и (в совокупности с некоторым противовирусным эффектом) добиться

[Действовать нужно на эписомальной стадии, когда ещё возможно активировать иммунную систему и (совместно с противовирусным эффектом) добиваться уничтожения иммунными клетками поражённых клеток.]

Таким образом, если принимать во внимание механизмы взаимодействия вируса и генома человека, становятся более чем очевидными простые практические выводы. Во-первых, при выяв-

уничтожения иммунными клетками поражённых вирусом клеток.

Во-вторых, интегративная стадия вируса (CIN) всё же требует **хирургических** методов лечения, поскольку

«достать» вирус из генома уже невозможно. Адъювантная терапия, например инозином пранобексом, позволит бороться с вирусом, который инфицировал соседние эпителиальные клетки, но пока пребывает там на эписомальной стадии. Именно поэтому при выявлении дисплазии максимальную эффективность демонстрирует комбинированная терапия.



Да, вирусы снова в центре внимания, причём важно отметить любопытный факт — количество их типов на Земле **многократно превосходит** видовое разнообразие бактерий. Похоже, человечество описало пока только ничтожную часть всех вирусов. Безусловно, **истинная биологическая природа** этих молекулярных паразитов раскрывается только тогда, когда вирус проникает в живую клетку. Однако долгое время бытовавшее в научном мире представление, что вирусы могут только заражать, сегодня можно смело поставить под сомнение.

Искажённое понимание истинной природы вирусов откинуло их на периферию науки, но сегодня нельзя не признать, что эти существа внесли и вносят огромный вклад в жизнь всей планеты. По всей видимости, уже в ближайшем будущем мы станем свидетелями становления **новой медицинской перспективы** — подхода, основанного на понимании устройства человеческого генома и его происхождения с эволюционной точки зрения, на понимании роли вирусных частей генома человека, занимающих огромную его часть. А уже сейчас, исходя из понимания того, как вирус живёт внутри клетки, мы способны выбирать наиболее эффективные стратегии, направленные на **канцерогенез** — самостоятельное восстановление организма, которому нужно лишь помочь и обеспечить условия. **SP**

Дозозависимый эффект

Воздействие любого лекарственного вещества на организм подчиняется законам фармакодинамики: мы всегда стараемся выдерживать терапевтическую дозу — пройти между неэффективностью низких доз и токсичностью доз повышенных. В отношении инозина пранобекса именно последняя, токсическая, доза — большой вопрос, поскольку инозин — физиологический участник многих биологических процессов в организме. Именно по этой причине, например, 1 таблетка «Изопрринозина» содержит 0,5 г действующего вещества. При этом вопросы оптимальной дозировки и длительности курса лечения до недавнего времени оставались не вполне очевидными. Тем не менее сегодня в силу проведённых исследований ясность наконец достигнута.

Оптимальной дозой инозина пранобекса сегодня признаны 0,5 г на 10 кг массы тела в сутки (т.е. при массе тела 60 кг женщине нужно принимать 3 г препарата, или 6 таблеток «Изопрринозина», а не три, как это происходит на практике). Это действительно немало, однако именно при таком режиме дозирования получается добиться клинических результатов.

В отечественном исследовании 2014 года авторы изучали эффективность и переносимость инозина пранобекса в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний²⁷. Всего в исследовании приняли участие 128 пациенток репродуктивного возраста с цитологическими признаками лёгкой дисплазии шейки матки и/или кольпоскопическими изменениями эпителия. В первой группе (n=48) женщины получали инозин пранобекс в течение 28 дней, а во второй (n=41) — в течение 14 дней. В контрольной группе (n=39) медикаментозное лечение не проводили.

Оценка эффективности терапии включала кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, оценку динамики изменений по ВПЧ-ДНК-нагрузке. Шестимесячное наблюдение за пациентками продемонстрировало высокую скорость элиминации вируса при терапии инозином пранобексом, однако при этом лучшие результаты получены после **28-дневного режима лечения** с хорошей переносимостью препарата.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644 2234; факс: +7 495 644 2235; www.teva.ru. ISPR-RU-00123-DOK-15112017

Библиографию см. на с. 146—150.

TEVA

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Изоприн пранобекс • таблетки 500 мг

ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ! А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?

ПАЦИЕНТКИ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!

Полный курс **Изопринозина** помогает избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПВИ.

ИЗОПРИНОЗИН

ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

**ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!**

ФИРЕ-ISOpur-AD-060215-MEDIA-1175-050216

Реклама

За дополнительной информацией обращаться: 000 «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуевская, дом 35 |
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 | www.teva.ru | Группа компаний Teva: 000 «Тева» | 000 «ПЛИВА РУС» | 000 «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Хамошина М.Б., Маклецова С.А. Результаты социологического опроса россиян о знаниях по контрацепции [2015] // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 43–50.
- Шестакова И.Г., Беттихер О.А., Алеев И.А. Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 52–59.



сбывшиеся мечты: как мы ими распоряжаемся?

Результаты социологического опроса россиян о знаниях
по контрацепции (2015)



Авторы: Марина Борисовна Хамошина,
докт. мед наук, проф., проф. кафедры
акушерства и гинекологии с курсом
перинатологии РУДН; Светлана Александровна
Маклецова, канд. мед. наук, StatusPraesens
(Москва)

Копирайтинг: Мила Мартынова

Возможность **управлять** своей «репродуктивной судьбой» с давних пор заботила человечество. При всей безусловности любви к детям почти ко всем супружеским парам на протяжении человеческой истории **рано или поздно** приходило желание контролировать рождаемость, особенно когда количество детей приближалось к десяти. Нередкими были и другие ситуации, в которых надёжная контрацепция тоже была востребована, — от медицинских противопоказаний к беременности до тяжчайшей нищеты семейства или голодных лет. Конечно, великим мира сего контрацепция нужна была скорее с политической или даже эпикурейской целью, однако факт остаётся фактом: до наступления эры противозачаточных таблеток действительно надёжная контрацепция оставалась **недостижимой мечтой**.

Сегодня эта мечта — уже давно **реальность**. И что же происходит? Как человечество на уровне конкретных граждан пользуется такими достижениями науки? (грустью следует констатировать: довольно **небрежно**, иначе проблема нежеланной беременности не стояла бы так остро во многих странах мира. Более того, зачастую люди не пытаются разобраться, какой же метод лучше и почему. Именно этому — мнению и знаниям **рядовых российских граждан** в области контрацепции и **планирования беременности** — и посвящена настоящая публикация. И такая информация для врачей действительно важна, поскольку именно на них возлагается ответственность по «санитарному просвещению и профилактике абортов»¹. В 2015 году, кстати, эта задача гораздо сложнее, чем 50 лет назад, когда противозачаточные таблетки только-только появились.

Социологическое исследование, результаты которого были обнародованы в канун **Всемирного дня контрацепции** (его отмечают 26 сентября), было проведено независимой исследовательской компанией ОМІ* при поддержке компании Youer в крупнейших городах России — Москве, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Казани. Всего было

опрошено **1662 россиянина** в возрасте 20—30 лет, 69% составили женщины и 31% — мужчины.

Результаты опроса позволили получить довольно достоверный и неоднозначный **результат** общественного мнения

* Online Market Intelligence (Маркетинговые онлайн-исследования).

по вопросам эффективной и надёжной контрацепции. Ответы стали местами неожиданными, местами — прогнозируемыми, но в любом случае — чрезвычайно **информативными**, поскольку сегодня нам необходимо чёткое понимание, где мы находимся. Приняв выясненное за **отправную точку**, в дальнейшем акушерско-гинекологическое сообщество может контролировать (на уровне страны, конкретного города, района или даже ЛПУ), есть ли половжительная динамика в представлениях общества о контрацепции.

[Даже при стремлении выглядеть наилучшим образом 63% респондентов мужского пола считают приемлемым пользоваться теми методами контрацепции, которые по своей сути плохо защищают от незапланированного зачатия, но зато находятся под полным контролем мужчины.]

Кстати, особую ценность исследованию придаёт факт опроса **мужчин** — до настоящего момента эта сторона интимных отношений оставалась в тени внимания врачебной аудитории. А ведь это на самом деле в корне неправильно, поскольку, согласно полученным результатам опроса, при выборе метода контрацепции именно **мнение партнёра** зачастую оказывается для российских женщин определяющим. Этот фактор занял первое место при ответе на вопрос, чем же руководствуются женщины при выборе метода контрацепции, — так ответили 36% опрошенных респонденток.

Иллюзия информированности

Любой социологический опрос неизменно встречает ряд сложностей, главная из которых — стремление каждого респондента **выглядеть лучше**, чем он есть на самом деле. Никто не хочет прослыть глупым, неинформированным, эгоистичным. Вот почему нередко **декларируемое** отношение сильно отличается от усвоенной респондентом линии реаль-

ного поведения. Контрацепция — не исключение.

Итак, согласно результатам исследования*, **оптимальным** методом контрацепции большинство опрошенных **назвали** презерватив — 43%. Второе место **отведено** оральным контрацептивам — их считают эффективными и удобными 25% женщин и 15% мужчин (важно, что большинство из них формировали постоянные пары). В отношении третьего места мнения респондентов разделились по гендерному признаку гораздо более полярно: чуть менее 15% мужчин были

готовы доверять прерванному половому акту, а 9% женщин всё-таки вспомнили про внутриматочные средства. Кстати, в оценке *coitus interruptus* девушки были гораздо реалистичнее — лишь 5% согласились с тем, что этот метод может быть использован с контрацептивной целью.

Таким образом, даже при стремлении выглядеть наилучшим образом 63% респондентов мужского пола **считают приемлемым** пользоваться теми методами контрацепции, которые по своей сути **плохо** защищают от незапланированной беременности, но зато находятся под полным контролем мужчины. У женщин ситуация несколько лучше: относительно ненадёжными методами контрацепции (*coitus interruptus* и презерватив) готовы пользоваться лишь 43%.

Тем не менее при ответе на вопрос, информированы ли респонденты о различных методах контрацепции в целом, картина представляется довольно радужной.

Безусловный лидер — презерватив (97% мужчин и 96% женщин), и это

* Здесь и далее приведены результаты опроса, в рамках которого респондент мог отметить два ответа и более, именно поэтому сумма положительных высказываний может превышать 100%.

единственный метод контрацепции, информированность о котором у мужчин выше, чем у представительниц женского пола, пусть и **на 1%**. В знаниях об остальных методах контрацепции женщины неизменно опережают мужчин, даже в вопросах *coitus interruptus*, не говоря о таком «высшем пилотаже», как оральные контрацептивы, внутриматочные средства, вагинальное контрацептивное кольцо и т.д.

Чрезвычайно важно, что ряд методов реально эффективной контрацепции был **плохо известен** значимой части респондентов: речь идёт о вагинальном кольце (о нём знают только 32% мужчин и 59% женщин) и контрацептивном пластыре (8% респондентов мужского пола и 23% — женского).

Анализ линии поведения респондентов показал ещё больший провал в способностях (и стремлении!) рядовых россиян управлять своей репродуктивной судьбой: только 48% женщин сообщили, что они на самом деле привыкли доверять презервативу, а 45% продолжают практиковать прерванный половой акт.

К сожалению, не более оптимистичны **реалии использования** оральных контрацептивов: знают о них 83% респонденток, оптимальным методом называют — 25%, а вот реально пользуются — только **13% опрошенных женщин в целом** (большинство замужних участниц опроса предпочитают оральные контрацептивы — 27%, а вот женщины вне постоянных отношений — презервативы, 83%). Как видно, между намерениями и конкретными действиями — пропасть, а частота применения оральных контрацептивов — довольно статичная величина (2012 год — 11%)².

Кстати, если говорить об одном из лидеров контрацептивной надёжности, гормональной таблетированной контрацепции, то 31% мужчин относится к ней **резко негативно**, а 6% не знают о ней вообще ничего. Очевидно, что век информационного бума, интернета и гаджетов никоим образом не сказался на мужской информированности. В этой связи чрезвычайно любопытен раздел опроса, посвящённый вопросу, чем руководствуются мужчины и женщины при выборе метода контрацепции.

Чем они руководствуются при выборе метода?

Результаты обсуждаемого социологического опроса показали, что при выборе метода контрацепции **36% россиянок** прежде всего руководствуются мнением партнёра, и только 33% — рекомендациями врача (см. инфографику на с. 46).

Наоборот, мнение партнёра важно только для **19% респондентов мужского пола**, то есть мужчины готовы интересоваться и принимать во внимание женскую точку зрения ровно в 2 раза реже, чем это делают женщины. И это яркое продолжение печальной тенденции мужского консерватизма — в дополнение к выбору презерватива и прерванного полового акта как приемлемых методов защиты от нежеланной беременности. Кроме того, мужчины при выборе метода контрацепции склонны «перетягивать одеяло на себя»: для них несколько более значимым критерием выбора становится максимальное сохранение ощущений во время полового акта — так ответили 53% респондентов мужского пола. Надёжность метода контрацепции также значима, но занимает второе место — у 51% опрошенных мужчин (см. инфографику на с. 46).

Более половины респонденток (59% в постоянных отношениях) считают, что оптимальный метод контрацепции оба партнёра должны выбирать **вместе**. Мужчины же соглашались с этим высказыванием реже: не более 49% ответов мужчин из стабильных пар. Однако есть и другой угол зрения: мужчины реже пытаются переложить ответственность за использование контрацептива на партнёршу — 36% мужчин в постоянных отношениях и 51% молодых людей «в свободном поиске» готовы решать эту проблему самостоятельно.

Как бы то ни было, факт остаётся фактом — в своей практической работе акушеры-гинекологи довольно редко приглашают участвовать в беседе о контрацепции **партнёра** своей пациентки. А между тем, как показывают результаты обсуждаемого исследования, в этом есть большой смысл — хотя бы по той причине, что по меньшей мере



[Мнение партнёрши важно только для 19% мужчин, то есть они готовы интересоваться и принимать во внимание женскую точку зрения ровно в 2 раза реже, чем это делают женщины.]

одна из трёх женщин (36%) внимательно выслушает врачебные рекомендации, а сделает так, как скажет её мужчина. Тем более что совет врача готовы принять в качестве руководства к действию лишь 33% респонденток, что в целом немало, однако явно недостаточно.

С психолого-эволюционной точки зрения **«ведомая» роль** женщины в паре легко объяснима. По мнению* одного из ведущих психологов-сексологов, Марии Архангельской, «...ещё со времён первобытно-общинного строя, когда мужчины уходили на охоту, женщины надолго оставались одни. Чтобы выжить, они должны были коммуницировать и подстраиваться друг под друга. Из поколения в поколение передавались гены тех, кто ориентировался на партнёра. Эта программа «встроена» в каждую

женщину — мы всегда считываем даже невербальные сигналы близкого человека. Поэтому в паре женщина в первую очередь старается сделать приятно партнёру и лишь потом думает о себе».

Кстати, при ответе на вопрос, чем же руководствуются женщины, выбирая метод контрацепции, «всплывает» ещё одна нерадостная цифра — **6%**. Именно столько респонденток при выборе противозачаточного средства руководствуются **собственным мнением**. Заметно, что они очень не уверены в своих знаниях, что вполне объяснимо, если проанализировать, откуда они получают «достоверную» информацию.

* Мнение прозвучало в рамках круглого стола, прошедшего по итогам проведённого исследования при поддержке компании Bayer, в Digital October 22 сентября 2015 года.

ЧТО ЗНАЮТ О КОНТРАЦЕПЦИИ РОССИЯНЕ В 2015 ГОДУ?



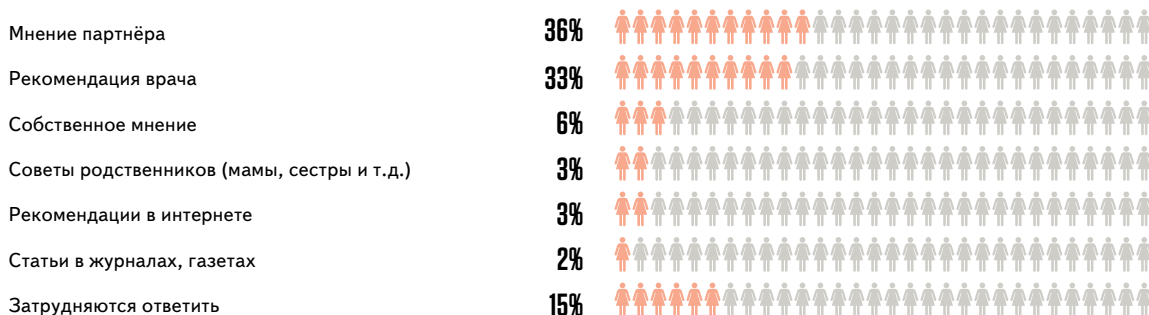
РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА МУЖЧИН И ЖЕНЩИН О СПОСОБАХ ЗАЩИТЫ ОТ НЕЖЕЛАННОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ОПРОШЕННЫХ — 1662

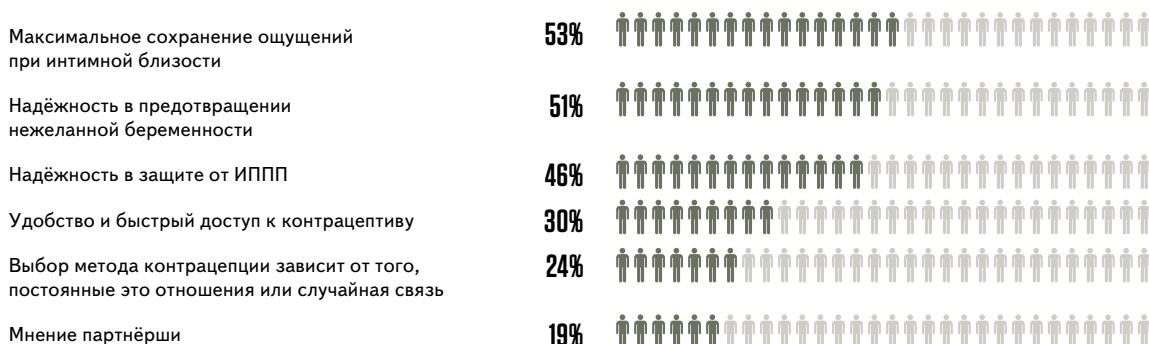
ЖЕНЩИН — 1147 (69%)

МУЖЧИН — 515 (31%)

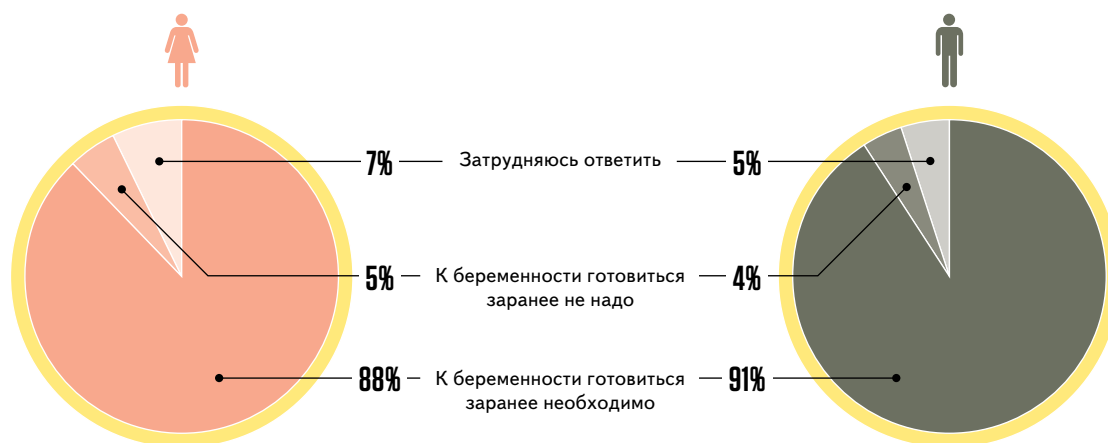
ЧЕМ РУКОВОДСТВУЮТСЯ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИНЫ?



ЧЕМ РУКОВОДСТВУЮТСЯ ПРИ ВЫБОРЕ КОНТРАЦЕПЦИИ МУЖЧИНЫ?



НУЖНО ЛИ ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ?



КАКИЕ ПЛЮСЫ ДАЁТ КОНТРАЦЕПЦИЯ?



Откуда они черпают информацию о контрацепции?

Результаты обсуждаемого социологического опроса наглядно показывают: почти в половине случаев (44%) главным источником информирования респонденток (полученных 46% женщин — в 10–14 лет, а 44% — в 15–18 лет) становятся близкие люди, в первую очередь подруги (25%), а также сёстры и мамы (19%). На втором месте — статьи в женских журналах (19%). К сожалению, лишь 11% опрошенных узнали о методах контрацепции от врача, то есть **только одна из 10 девушек** обращается за консультацией по такому важному вопросу к специалисту. И это яркое следствие очевидного **избытка** информации, так называемого «информационного шума», который существенно затрудняет поиск действительно достоверных сведений.

Конечно, выявленный факт не радует, но при этом полностью объясняет заблуждения респондентов — как в представлениях об эффективности и надёжности разных методов, так и в практике их использования. Именно эти 11% акушерско-гинекологическому сообществу (как врачам, так и организаторам) следует воспринимать как **призыв к действию** — чаще и больше рассказывать женщине, а лучше паре о современных методах контрацепции, внедрять просветительские программы хотя бы на первых курсах в вузах, если доступ в школы закрыт, распространять информационные материалы, одобренные авторитетными организациями. Вывод ведь очевиден: главная причина **информационного хаоса** в умах россиян цветущего репродуктивного возраста — острая нехватка у молодых людей **достоверных** знаний о методах защиты от нежеланной беременности и принципах их использования, о чём неоднократно заявляли авторы публикаций последних лет^{3–9}.

Кстати, помимо знаний, им очевидно не хватает **мотивации**. Касательно целей контрацепции и связанного с ними будущего деторождения респонденты проведённого соцопроса дали такое обилие противоречивых ответов, что напрашивается простой вывод о том, что в некоторых вещах они **боялись признаться самим себе**. Иными словами, попросту лгали, пусть и неосознанно.

Что они думают о целях контрацепции?

Если не принимать во внимание растущую моду на идеологию *childfree** (которая, как мы надеемся, никогда не станет популярной в России), то **каждый** молодой человек и девушка связывают своё будущее с созданием семьи и рождением детей. Эту **непреложную** истину в разговоре о противозачаточных средствах обычно не принимают в расчёт, хотя на самом деле именно контрацепция позволяет осуществлять эффективный репродуктивный менеджмент в соответствии с максимой «желанные дети в желанное время».

Итак, согласно результатам исследования, 44% опрошенных женщин признались, что планируют родить в течение **ближайших 5 лет** и намерены **позаботиться** о здоровье своего



потомства. Для этого 95% из них собираются вести здоровый образ жизни, 78% пройдут медицинское обследование, 47% считают обязательным применение поливитаминов. Печально при этом, что лишь 6% респонденток понимают пользу профилактического приёма фолатов для формирования здорового плода.

Столь подробный список «благих намерений» начинает выглядеть иначе, если сравнить его с результатами «среза» знаний по контрацепции, приведёнными выше. Всё перечисленное респондентками они же сами и ставят под угрозу — собственным выбором методов контрацепции! Получается, что контрацепция в представлениях молодых людей несколько **оторвана от целей будущего деторождения**. С чем же тогда они связывают её? Почему все они всё равно пользуются тем или иным методом защиты от незапланированного зачатия? С **декларативной** точки зрения респондентов, контрацепция в свете будущей семейной реализации очень важна. По мнению большинства женщин, современные средства контрацепции помогают сократить число **абортов** (94%), быть **социально активными** (90%), **планировать беременность** (88%) и **заботиться о репродуктивном здоровье** (72%). 91% мужчин солидарны с женщинами: рождение ребёнка должно быть продуманным и запланированным, и к нему необходимо готовиться заранее (см. инфографику на с. 47).

* В переводе с английского — свободный от детей.



© Monkey Business Images / Shutterstock.com

[Контрацептивные стратегии в представлениях современных молодых россиян несколько оторваны от целей будущего деторождения и больше востребованы с позиций сиюминутной личностной свободы, чем следования идеологии «желанные дети в желанное время».]

Более того, 35% женщин и 25% мужчин в качестве основного плюса использования контрацепции назвали возможность «...насладиться отцовством и материнством именно тогда, когда оба партнёра к этому готовы». В то же время каждый четвёртый из опрошенных молодых людей согласился с высказыванием, что современные методы контрацепции «...позволяют полностью подготовиться к рождению ребёнка — физически, материально, эмоционально». Не менее важно, что 24% женщин и 19% мужчин считают, что средства защиты от нежеланной беременности позволяют планировать свою жизнь и получать дополнительную свободу, которая необходима в первую очередь

мужчинам (17%) и во вторую — женщинам (7%). Таким образом, респонденты чётко расставляют акценты: «я использую контрацепцию, потому что хочу в будущем иметь **запланированного** ребёнка, а также потому что я хочу свободы **сейчас**». О том же, кстати, говорит тот факт, что 4% женщин и 5% мужчин в качестве одного из плюсов контрацепции называют возможность **методом проб и ошибок** найти более подходящего спутника жизни. И, пожалуй, это был самый честный из полученных ответов (см. инфографику на с. 47).

Вывод очевиден: в умах современных молодых россиян контрацептивные стратегии больше востребованы с позиций **сиюминутной личностной свободы**,

чем следования идеологии «желанные дети в желанное время», хотя информационный хаос в методах защиты ярко высвечивает всю декларативность и этой «свободолюбивой» мотивации. Респонденты не честны перед собой, когда пытаются ответить на вопрос о целях использования контрацепции. При этом они действительно боятся незапланированной беременности, предполагая непредвиденную нагрузку на семейный бюджет (56%), риски для успешной карьеры (39%), проблемы в личной жизни (20%) и даже угрозу для фигуры (9%). Главным минусом незапланированной беременности 77% женщин назвали «...невозможность заранее проверить своё здоровье и по-

[В головах молодой пары нужно укрепить прочную связь между необходимостью действительно эффективной контрацепции сегодня и рождением здоровых детей в будущем, просто эти дети должны появиться не сейчас, а в нужное время.]

заботиться о здоровье ребёнка». Увы, в числе ответов не было главного — опасности для здоровья аборта, к которому многие прибегли бы, тем более что незапланированные беременности были у каждой пятой (!) из опрошенных женщин. Таким образом, о реалистичном и осознанном восприятии ситуации говорить не приходится и в этом случае.

И здесь опять прослеживается фронт работы для врачей, которым приходится быть психологами в гораздо большей степени, чем они к этому готовы: в головах молодой пары нужно укрепить прочную связь между необходимостью действительно эффективной контрацепции сейчас и рождением здоровых детей в подходящее время. «Страшилки» о вреде аборт в этом отношении менее действенны, чем опора на программу репродуктивной реализации, заложенную в каждом из нас ещё в самом раннем детстве: дети обычно любят своих родителей и хотят быть на них похожими, что девочки, например, самым недвусмыс-

ленным образом демонстрируют, играя в «дочки-матери». Причём девочка всегда играет роль «мамы».

Дополнительная женская мотивация

Согласно результатам опроса, именно гормональные контрацептивы дают женщинам дополнительные мотивационные поводы. Для респонденток было крайне важно, чтобы «идеальный контрацептив» не только защищал от незапланированной беременности, но и обладал дополнительными лечебными и даже косметическими свойствами:

- способствовал лечению сопутствующих гинекологических заболеваний — 17%;
- благотворно воздействовал на кожу, нормализуя работу сальных желёз и помогая избавиться от угревых высыпаний — 15%;

- обладал дополнительными эффектами (устранял симптомы ПМС и повышал либидо) — 14%.

Тем не менее существуют КОК, о важности которых в рамках преградиарной подготовки женщины пока информированы недостаточно. Речь идёт о контрацептивах с добавлением активных метаболитов фолиевой кислоты («Джес Плюс» и «Ярина Плюс»). Приём «заряженных КОК» позволяет добиться насыщения организма фолатами, для чего, по данным зарубежных исследователей, необходимо от 2 до 4 мес¹³, причём второй вариант предпочтительнее. Очевидно, что КОК, готовящий к будущему зачатию, может стать ещё одним хорошим мотиватором к применению эффективного метода контрацепции¹⁴.



Несмотря на довольно печальные и разнородные выводы, которые можно сделать из результатов обсуждённого соцопроса, понятно одно — нам всем есть над чем работать. Крепкая семья, счастливые родители, здоровое потомство — огромная ценность цивилизованного общества и на самом деле каждого гражданина нашей страны. Дети как обязательное условие жизненного успеха, как реализация генетической и социальной программ каждого индивидуума — вот что должно быть в центре внимания при каждом разговоре о контрацепции. Апеллируя именно к этим безусловным ценностям молодого человека или юной девушки, не зависящим от возраста, мы можем добиться большего успеха в мотивации к применению действенной и безопасной контрацепции.

Мы должны агитировать не «против» детей, а «за» них; просто эти дети должны появиться не сейчас, а в нужное время. Может быть, именно такая мотивационная основа для выбора и использования средств защиты от незапланированной беременности позволит мужчинам и женщинам активно искать и находить действительно достоверные источники информации по методам управления своей репродуктивной судьбой. **SP**

КОК с секретом

Фолаты (общее название всех форм водорастворимого витамина B₉) крайне необходимы для благоприятного течения гестации. Их дефицит может стать причиной невынашивания беременности, нарушения плацентарного кровообращения, отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода и преждевременных родов¹⁰. Нехватка этих важных веществ повышает риск врождённых пороков плода — дефектов нервной трубки (ДНТ), проявляющихся анэнцефалией, врождёнными спинномозговой и мозговой грыжами, параличами. Такому ребёнку как минимум грозит пожизненная инвалидность, но гораздо чаще — смерть до или вскоре после рождения¹¹.

Поскольку организм не синтезирует фолаты, их необходимо получать извне. Однако продукты (листья салата, бобовые, дрожжи, печень) не обеспечивают достаточного их поступления в организм — они разрушаются в процессе приготовления пищи и обладают низкой биодоступностью¹². Решением проблемы стало дополнительное введение стабильной активной формы естественных фолатов (левомефолата кальция), в том числе в состав КОК (например, «Джес Плюс» и «Ярина Плюс»). Такое сочетание позволит значительно улучшить фолатный статус у женщин репродуктивного возраста и снизить риск осложнений у беременной и у плода¹².

Библиографию см. на с. 146—150.

Плюс

451 мкг Метафолина

каждый день

ДЖЕС ПЛЮС: новый ДЖЕС для Новой Жизни



ДЖЕС Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС плюс важный женский витамин В9 (Метафолин®¹):

- Удобный режим приема 24+4;
- Лечение акне;
- Хорошее самочувствие независимо от дня менструального цикла²;

плюс рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³.

На правах рекламы

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ НАДЕЖНУЮ КОНТРАЦЕПЦИЮ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О ДЕТАХ В БУДУЩЕМ

Джес®Плюс. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит: дроспиренон 3,000 мг; этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит: кальция левомефолат 0,451 мг.

Показания к применению:

Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме. Контрацепция и лечение умеренной формы акне (acne vulgaris). Контрацепция у женщин с дефицитом фолатов. Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

Противопоказания:

Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предрасполагающие к тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность

и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период кормления грудью; повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Джес®Плюс; редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью:

Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, фибрилл поверхностных вен;

наследственный ангионевротический отек (гипертриглицеридемия); заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. «Противопоказания»); заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холестатизм, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, серповидно-клеточная анемия, хорея Сиденгама), послеродовой период.

Побочное действие:

Наиболее распространенные побочные реакции: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неопределенного генеза, тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения. Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия.

Регистрационный номер: ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 29.11.2013

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия, произведено Байер Веймар GmbH и Ко, ГГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.



Science For A Better Life

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2;
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayer.ru

¹Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck & Co, Швейцария.

Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия

²Yonkers KA, et al. Obstet Gynecol 2005; 106(3): 492-501

³Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med 2009; 150(9): 626-31

L.RU.WH.03.2014.0355





надежде на оазис — быть!

Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов:
излечима и предотвратима



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР Медицинского института РУДН (Москва); Офелия Андреевна Беттихер, StatusPraesens (Санкт-Петербург); Игорь Александрович Алеев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Мечты о **здоровом долголетии** сбываются постепенно, по мере развития цивилизации. В XX веке средняя продолжительность жизни увеличивалась на 2–2,5 года каждые 10 лет. Тенденция сохранилась до сих пор — по расчётам ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни девочки, родившейся в 2012 году, составит около 73 лет¹.

Это безусловное достижение предъявляет здравоохранению новые требования, ведь с увеличением продолжительности жизни становятся особенно актуальными **гериатрические** проблемы, и обеспечение высокого качества жизни пожилых — не просто медицинская, но и остросоциальная задача. К 2030 году каждому восьмому человеку на планете будет больше 65 лет — впервые за всю историю человечества пожилое поколение превзойдёт молодое по численности².

Женское население стареет так же, как и вся популяция. Длительный период дефицита эстрогенов и ассоциированные с этим расстройства, в том числе урогенитальные нарушения, чрезвычайно неблагоприятно сказываются на самочувствии пациенток старшего возраста. Симптомы урогенитальной атрофии (в соответствии с современной терминологией — **менопаузальный генитоуринарный синдром**, genitourinary syndrome of menopause)³ уже сейчас преследуют 30% 55-летних женщин

и 75% 70-летних⁴. Парадоксальность проблемы в том, что, невзирая на выраженность и распространённость симптомов, существенно снижающих качество жизни, многие женщины относятся к ним не как к болезни, а как к неизбежной составляющей старости, то есть как к **норме**. Об этих проблемах пациентки не говорят на приёме у врача, а порой ситуацию недооценивают и сами акушеры-гинекологи — случается, что все варианты недержания мочи и рецидивы урогенитальных инфекций списы-

вают исключительно на пролапс тазовых органов и другие заболевания, не учитывая возрастного дефицита эстрогенов.

Упущены из фокуса внимания

По классическим канонам, будь то российский учебник или зарубежные методические рекомендации, урогенитальные расстройства ассоциируют со «средневременными нарушениями, возникающими спустя 2–3 года **после** менопаузы»⁵.

Тем не менее многие акушеры-гинекологи из клинического опыта знают, что это правило далеко не универсально, и всё чаще эстрогендефицитные состояния (включая расстройства мочеиспускания) возникают **гораздо раньше** — в фазе менопаузального перехода. Современные научные исследования подтверждают эти наблюдения и в корне переворачивают традиционные представления об урогенитальном синдроме как «примете возраста». В рандомизированном контролируемом исследовании А. Абделбари и соавт. (Abdelbary A.M. et al.) описан синдром гиперактивного мочевого пузыря у 315 женщин в перименопаузальном периоде⁶. Оказалось, что менопаузальная гормональная терапия достаточно эффективна и достоверно увеличивает длительность ремиссии.

Б. Гарделла (Gardella B.) включил в свою работу данные о 34 пациентках, формально находящихся в репродуктивном периоде, средний возраст которых составил всего $36,1 \pm 8,4$ года. Идея о связи интерстициального цистита и вульвдинии с гипоестрогенией была подтверждена и в этом случае — значительный регресс «мочевых» и «сексуальных» симптомов отмечен после 12 недель локальной терапии эстриолом⁷.

Необходимо отметить, что этиологию расстройств мочеиспускания с позиций дефицита эстрогенов до недавнего времени не рассматривали вовсе. Например, традиционно «гиперактивный мочевой пузырь» — «урологический» диагноз, и прежде **недостаточное внимание к «гинекологическим» причинам** заболевания со стороны тех специалистов, кто мог бы назначить соответствующее лечение, вполне объяснимо.

Сызмала вместе

Мочеполовая система развивается из общего эмбрионального зачатка, поэтому и высокочувствительные рецепторы к стероидным гормонам во всех тканях, к ней относящихся, расположены примерно с одинаковой плотностью. Обеспечивая пролиферацию эпителия мочеиспускательного канала, влагалища и вульвы, эстрогены влияют на местный гомеостаз и активность естественных защитных функций. Так, ко-

влагалища — исчезают поверхностные, а затем и промежуточные клетки, что незамедлительно сказывается на содержании гликогена в вагинальном секрете и сокращает пул лактобактерий. Поскольку именно они «ответственны» за выработку молочной кислоты, поддерживающей физиологическую реакцию вагинального содержимого, происходит его постепенное защелачивание до 5,5–6,8. Эти изменения нарушают **защитный механизм** эпителия влагалища — в норме кислая среда неблагоприятна для

[При pH 5,4 во влагалище возрастает присутствие *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus*, при pH 5,7 вперёд выходят *Clostridium sordellii*, при pH 6,5 активизируются бактерии вида *Enterobacteriaceae*, в том числе *E. coli*, при pH 8,0 — *Peptostreptococcus*.]

личество слоёв влагалищного эпителия зависит от **эстрогенной насыщенности**. В свою очередь нормоценоз обеспечивают колонии лактобактерий, питающихся гликогеном из слущенных зрелых эпителиоцитов, а это возможно только при полноценном росте и дифференцировке эпителия^{2,8}.

Недостаток эстрогенов замедляет пролиферативные процессы в **эпителии**

факультативных патогенов и сдерживает их рост. По мере изменения реакции микробный пейзаж трансформируется: при pH 5,4 во влагалище возрастает присутствие *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus*, при pH 5,7 — *Clostridium sordellii*, при pH 6,5 активизируются бактерии вида *Enterobacteriaceae*, при pH 8,0 — *Peptostreptococcus*. Всё перечисленное значительно повышает

У истоков

Согласно «Национальному руководству по гинекологии», урогенитальные расстройства — комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна⁹.

Точность термина «урогенитальные расстройства» неоднократно подвергалась сомнению, поскольку комплексный подход к проблеме невозможен без чёткого представления об идентичной реакции нижних отделов мочеполовой системы на гипоестрогенизм. Только в 2014 году две международные ассоциации — Международное общество по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и Североамериканское общество по менопаузе (NAMS) — пересмотрели терминологию и в связи с первичностью дисгормональных изменений во всей мочеполовой системе одобрили термин **«генитоуринарный менопаузальный синдром»** (genitourinary syndrome of menopause)^{3,10}. Русификация придала словосочетанию непривычное звучание (корень «-уро-» в обсуждаемом контексте более традиционен, чем «-урин-»), но именно этим термином предстоит широко пользоваться в ближайшие годы.



вероятность рецидивирующих инфекций мочеполовой системы — такой неблагоприятный сценарий реализуется у 10–15% женщин⁴.

Дистальная часть **мочеиспускательного канала**, как и слизистая оболочка влагалища, выстлана многослойным неороговевающим эпителием, в норме его поверхностные слои легко слущиваются. Физиологическая десквамация клеток мочеиспускательного канала — **защитный механизм** против развития восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Пролиферативные процессы в уротели при дефиците эстрогенов существенно ослабевают, поэтому слои поверхностных и промежуточных клеток практически исчезают. К плотно фиксированным эпителиоцитам истончённого эпителия мочевыводящих путей с лёгкостью **адгезируются уропатогены** (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*)¹¹, и если в норме поток мочи легко вымывает их вместе с прикрепившимися бактериями, то в условиях эстрогенодефицита этого не происходит.

Таким образом, в постменопаузе уропатогены накапливаются на базальных и парабазальных клетках уроэпителия, вследствие чего риск инфекции мочевыводящих путей весьма значителен. Например, бессимптомную бактериурию регистрируют у 20% женщин старше 65 лет⁴.

Одним из механизмов формирования возрастного пролапса тазовых органов выступает то же снижение уровня эстрогенов в тканях, а точнее, запускаемая им избыточная активность фермента **эластазы**, ответственной за деградацию протеинов (протеогликанов, фибронектина, коллагена). Уменьшение количества протеогликанов и коллагена в парауретральной соединительной ткани, характерное для этого периода, вызывает **уплощение везикоуретрального угла**, что обуславливает недержание мочи².

Есть и другое патофизиологическое обоснование расстройств мочеиспускания при дефиците эстрогенов. Именно эстрогены повышают сопротивление в мочеиспускательном канале, поддерживая тонус и число **периуретральных сосудов**, обеспечивающих не менее трети давления в нём, а также снижают частоту и амплитуду сокращений

детрузора. Перечисленные влияния поднимают порог чувствительности мочевого пузыря и содействуют расслаблению детрузора. При дефиците эстрогенов этот механизм удержания мочи существенно ослабевает².

Возраст и его «погельники»

В качестве патогенетических основ при физиологическом, **возрастном гипоэстрогенизме** выступают два механизма. В-первых, постепенно истощаются функциональные резервы фолликулярного аппарата яичников, во-вторых, накапливаются спонтанные генетические поломки, провоцирующие апоптоз мутировавших клеток²; гормоносекретирующая ткань при этом замещается соединительной.

Однако гипоэстрогенные состояния могут возникать и по другим причинам, и одна из них — **первичная недостаточность яичников**¹⁵. Это необратимый, не вполне изученный процесс истощения количества и ухудшения качества ооцитов, обусловленный в разной степени генетическим, эндокринным, паракринным и метаболическим механизмами¹². Другая причина — последствия **ятрогении**: у молодых женщин преждевременная менопауза возможна после химио- и радиотерапии, овариоэктомии и резекции яичников. В некоторых случаях возникает постгистерэктомический синдром, обусловленный нарушением кровоснабжения и яичников¹³, что также может привести к раннему выключению яичниковой функции.

Гормональный дисбаланс влечёт за собой изменения в рецепторном аппарате. Известно, что эстрогены вызывают весьма разнообразные эффекты в тканях тремя путями: посредством быстрого (негеномного) ответа и при связывании с двумя типами специфических рецепторов — ER-α и ER-β. Это суперсемейство ядерных рецепторов взаимодействует с регуляторными участками ДНК — эстроген-чувствительными элементами (ERE — estrogen response element)⁵. Лишь недавно появилась информация о существовании другого суперсемейства чувствительных рецепторов к эстрогенам — ERR (estrogen receptor related receptors), в дословном переводе «рецепторы, зависимые от эстрогеновых рецепторов». Были опубликованы весьма убедительные результаты зарубежных исследований, в которых иммунологическими и иммуногистохимическими методами были обнаружены их варианты — ERR-α, ERR-β, ERR-γ. В ходе исследований удалось обнаружить тесную функциональную связь этой новой формации рецепторов с ER: по всей видимости, существуют своеобразные **перекрёсты сигнальных путей** (ER—ERR) в регулировании функции генов.

Результаты исследования А. Каваллини (Cavallini A.), изучившего биоптаты задней стенки влагалища 40 женщин, позволили предположить, что снижение рецепторной насыщенности (ERR-α, ERR-β, ERR-γ) в тканях-мишенях — результат гипоэстрогенизма, причём с возрастом процесс утраты рецептивности ускоряется. Вторым выводом стало предположение об **обратимости** механизма инактивации рецепторов^{4,14}, что обосновывает эффективность локальной терапии урогенитальных расстройств эстрогенами.

Навигатор диагностики

Урогенитальные расстройства — **исключительно клинический диагноз**, который очевиден на основании жалоб, подробно собранного анамнеза и осмотра пациентки. Такие диагностические тесты, как pH влагалища и индекс зрелости вагинального эпителия, дают прежде всего возможность оценивать ответ на лечение и подбирать дозу локальных эстрогенов. **Жалобы**, которые может предъявить женщина при вульвовагинальной атрофии, как правило, типичны: зуд, жжение во влагалище, боли, жжение при мочеиспускании, болезненность при половом акте.

При **объективном осмотре** нередко обнаруживают опущение стенок влагалища, истончение слизистой оболочки, рецидивирующие выделения из влагалища (при выраженной атрофии — контактные кровянистые выделения). Снижение качества жизни, обусловленное урогенитальными расстройствами, оценивают по 5-балльной шкале Барлоу (D. Barlow), демонстрирующей субъективное восприятие пациенткой выраженности нарушений:

- незначительная проблема, не оказывающая влияния на повседневную жизнь, — 1 балл;
- дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь, — 2 балла;
- выраженная рецидивирующая проблема, влияющая на повседневную жизнь, — 3 балла;
- выраженная проблема, влияющая на повседневную жизнь изо дня в день, — 4 балла;
- крайне выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь, — 5 баллов.

[Нормальные уровни эндогенных эстрогенов важны и для мочевыводящих путей: профилактируют недержание мочи, повышая сопротивление в мочеиспускательном канале и тонус сосудов.]

При **осмотре в гинекологических зеркалах** заметны истончение эпителия, уменьшение глубины просвета и вагинального канала, утрата складчатости влагалища, снижение количества выделений, уменьшение эластичности тканей. Слизистая оболочка влагалища выглядит блестящей и почти прозрачной, обнажённые субэпителиальные капилляры в участках её наибольшего истончения внешне напоминают петехии. Могут возникать кровоизлияния, поверхностные трещины; подкожной жировой прослойки в области больших половых губ почти нет, возможны атрофия и ретракция крайней плоти клитора и мочеиспускательного канала, сращение малых половых губ, сужение вульварного кольца^{4,15}.

Для определения терапевтической тактики крайне важно соотнести жалобы пациентки и степень вульвовагинальной атрофии, рассчитав так называемый **индекс вагинального зрелости**.

ровья. При этом оценивают объём и рН влагалищных выделений, состояние эпителия влагалища (табл. 1).

Более точно оценить степень вульвовагинальной атрофии позволяет **индекс созревания (ИС)**, выражаемый в процентах в виде формулы, где слева записывают количество парабазальных клеток, посередине — промежуточных, справа — поверхностных. Таким образом, сдвиг формулы индекса созревания влево с большой долей вероятности свидетельствует об эстрогенном дефиците и атрофии влагалища, вправо — об ухудшении пролиферации эпителия под действием эстрогенов⁴.

- При **выраженной атрофии** в мазках видны только парабазальные клетки, а промежуточных и поверхностных клеток нет, ИС=100/0/0.
- Картина **умеренной атрофии** соответствует записи 70/30/0 или 50/50/0.
- На фоне **пика эстрогенов** ИС будет выглядеть так: 0/15/85 или 0/10/100.

Расстройства мочеиспускания: attention!

Лишь недавно врачи начали уделять проблеме нарушений мочеиспускания подобающее внимание. Недержание мочи отмечают примерно 24% женщин 30–60 лет и более 50% женщин старше 60 лет⁴. Нельзя умалять пагубное влияние таких расстройств на качество жизни. Это снижение социальной активности, депрессии, неврозы, сексуальные расстройства¹⁶. Жалобы пациенток, связанные с урогенитальными нарушениями, достаточно разнообразны.

Международный комитет по проблемам удержания мочи (International Continence Society) определяет это заболевание как «...непроизвольное выделение мочи, выступающее социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания». **Ургентный тип недержания мочи** включает¹⁷:

- императивные (ургентные) позывы к мочеиспусканию (ощущение неотвратимости мочеиспускания);
- поллакиурию (частые позывы к мочеиспусканию, более 8 раз в сутки);
- никтурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время);
- императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве)¹⁶.

Стрессовый тип недержания мочи, как правило, связан с пролапсом гениталий. В отсутствие сокращений детрузора непроизвольное подтекание мочи возникает в связи с преобладанием внутрипузырного давления над максимальным уретральным. Чаще всего это происходит при физической нагрузке — беге, кашле, чихании, смехе¹⁸.

Наиболее распространённая и сложная для практикующего врача императивная, или ургентная, форма недержания мочи (**гиперактивный мочевой пузырь**) имеет совершенно иной механизм возникновения. Хроническое воспаление, нередко развивающееся при дефиците эстрогенов, увеличивает синтез нейроактивных субстанций (фактора роста нервов, цитокинов, простагландинов E₂, нейрокининов A) в субуретральном пространстве мочевого пузыря, что нарушает синаптическую передачу и повышает сократительную активность мышечных волокон детрузора и мочеиспускательного канала⁴.

Конечно, дефицит эстрогенов — не единственная возможная причина гиперактивного мочевого пузыря. Сформировать

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья

Значения индекса вагинального здоровья	Эластичность	Транссудат	рН	Эпителиальная целостность	Влажность
1 балл (высшая степень атрофии)	Отсутствует	Отсутствует	Более 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла (выраженная атрофия)	Слабая	Скудный, поверхностный, жёлтый	5,6–6	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла (умеренная атрофия)	Средняя	Поверхностный, белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла (незначительная атрофия)	Хорошая	Умеренный, белый	4,7–5	Нерыхлый тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов (норма)	Отличная	Достаточный, белый	Менее 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

[Хроническое воспаление, возникающее при дефиците эстрогенов, увеличивает синтез нейроактивных субстанций в субуретральном пространстве мочевого пузыря, что нарушает синаптическую передачу и повышает сократительную активность мышечных волокон детрузора и мочеиспускательного канала.]

аналогичную этиопатогенетическую цепь способны также воспалительные заболевания мочевых путей, неврологические катастрофы — ишемия головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, травмы, опухоли, кисты головного и спинного мозга. Нередко гиперактивный мочевой пузырь возникает у женщин, перенёсших гинекологические (например, гистерэктомию), а также эндоуретральные операции. Травматичные роды, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни — также важные факторы, способствующие развитию гиперактивного мочевого пузыря. И тем не менее наиболее значимая и частая причина этого крайне некомфортного расстройства — именно эстрогенная недостаточность¹⁶.

Третий тип недержания мочи — **смешанный** — сочетает признаки двух других вариантов инконтиненции^{19,20}.

Безусловно, лечение пациенток с расстройствами мочеиспускания на фоне дефицита эстрогенов — в зоне ответственности уролога и гинеколога. С целью выяснения причин недержания мочи необходимо комплексное уродинамическое исследование, дающее оценку функции мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и детрузора. Ведение дневника мочеиспускания также поможет в диагностике расстройств²¹.

Утолить эстрогеновую жажду

Лечение уrogenитальной атрофии требует от врача не только максимальной деликатности, но и индивидуального подхода. При жалобах пациентки на сухость и вагинальный дискомфорт использование **увлажняющих средств** (лубрикантов) уменьшит дискомфорт и восстановит рН влагалищного содержимого, однако **не повлияет на причину** этих нарушений — прогрессирующую атрофию эпителия¹⁵.

Формирующийся по мере усугубления эстрогенного дефицита **атрофический вагинит**, бесспорно, требует медикаментозного лечения. Если нет инфекционного процесса, то **восполнение дефицита эстрогенов** — основная задача терапии. Атрофический вагинит не относится к инфекционным заболе-

ваниям, поэтому необоснованное назначение антибактериальной терапии не приносит облегчения пациенткам и лишь усугубляет дисбиотические нарушения. Если же клинически и лабораторно подтверждён воспалительный

пациентки, длительности постменопаузы или гипоестрогенного состояния, ведущих жалоб¹⁵.

Местную терапию выбирают при изолированных урогенитальных расстройствах, обнаружении абсолютных

[Атрофический вагинит не относится к инфекционным заболеваниям, именно поэтому необоснованное назначение антибактериальной терапии не приносит облегчения пациенткам и лишь усугубляет дисбиотические нарушения.]

процесс, обусловленный специфической микрофлорой (грибы, стрептококки и др.), первым этапом всё же должно быть противомикробное лечение, и только потом показано локальное использование эстриола¹⁵.

Выбор в пользу системной или местной гормонотерапии зависит от возраста

противопоказаний или ограничений к назначению системной менопаузальной гормонотерапии (МГТ), нежелании пациенток принимать системные препараты, а также в случае первичного обращения по поводу урогенитальных расстройств пациентки старше 60 лет¹⁵.



При выраженных атрофических проявлениях рекомендуют назначение **комбинированной терапии** местными и системными формами эстрогенов. Даже если принято решение о начале системной гормональной терапии, для быстрого купирования урогенитальных нарушений в первые месяцы необходимо дополнить лечение местными препаратами¹⁵.

Применение эстриола местно позволяет избежать первого прохождения препарата через печень, что обеспечивает высокую эффективность при использовании минимальных доз препарата²². Другое преимущество — короткий период воздействия вещества на ядро клетки: эстриол селективно связывается с рецепторами тканей мочеполювых путей на 1–4 ч, что **не вызывает пролиферативных изменений в эндометрии**, причём для адекватного роста и созревания эпителия мочеиспускательного канала, вульвы и влагалища указанного време-

ни действия вполне достаточно. Таким образом, при вагинальном применении эстриол не оказывает системного действия и **не требует добавления прогестенов для защиты эндометрия**^{4,15}.

Доказательства эффективности обсуждаемой тактики уже достигли значительных высот в покорении пирамиды доказательной медицины: в систематическом обзоре 19 рандомизированных контролируемых исследований и данных о 4162 пациентках М.А. Вебер и соавт. (Weber M.A. et al., 2015) демонстрируют эффективность локальных форм эстрогенов при симптомах вагинальной атрофии, а также в лечении ассоциированных с ней состояний²³.

В коррекции **урологических нарушений**, таких как недержание мочи, стоит отметить приоритет комплексного подхода: терапия гиперактивного мочевого пузыря, как правило консервативная, подразумевает немедикаментозные и медикаментозные методы.

Медикаментозная терапия включает назначение МГТ, М-холинолитиков, α -адреноблокаторов, ингибиторов обратного захвата серотонина.

Немедикаментозная терапия предусматривает тренировку мышц тазового дна методом биологической обратной связи, физиотерапевтические методики, электростимуляцию (индукция сокращений мышц тазового дна) и нейромодуляцию (стимуляция корешка sacralного нерва).

Препаратами первой линии в лечении гиперактивного мочевого пузыря считают М-холиноблокаторы. Эти средства обеспечивают расслабление детрузора в фазу наполнения и повышение резервуарной функции мочевого пузыря. Минимальный срок применения М-холиноблокаторов — 3 мес¹⁶.

Учитывая, что дефицит эстрогенов — одна из главных причин развития **императивных нарушений** мочеиспускания у женщин в пери- и постменопау-



[Дополнительное назначение локальных форм эстриола значительно повышает эффективность лечения (положительный эффект отметили 75,6% пациентов, принимавших М-холиноблокатор, и 87,2% использовавших гормональные средства), а также увеличивает период последующей ремиссии (средний период ремиссии — 5 и 9 мес соответственно, $p < 0,001$).]

зе, локальное применение эстриола абсолютно обосновано, однако данных об эффективности гормонотерапии, дозах и длительности её применения в составе **комплексной терапии гиперактивного мочевого пузыря** не слишком много.

В 2011 году в отделении гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова было закончено рандомизированное исследование с участием 60 пациенток перименопаузального возраста с диагнозом «гиперактивный мочевой пузырь». Все женщины были разделены на две группы, в первой пациентки принимали М-холиноблокатор на протяжении 3 мес, а во второй — комбинированную терапию с эстриолом (по завершении 3 мес основной схемы монотерапию эстриолом местно продолжили до 12 мес). Перед началом лечения всем пациенткам проводили анкетирование, анализ дневников мочеиспускания, а также оценку степени атрофии уrogenитального тракта с помощью индекса вагинального здоровья. Гиперактивное состояние детрузора у всех пациенток было подтверждено комплексным уродинамическим исследованием. Контрольные оценки индекса созревания выполняли через 3, 6 и 12 мес от начала терапии.

Исследование показало, что дополнительное назначение локальных форм эстриола значительно повышает эффективность лечения (положительный эффект отметили **75,6%** пациенток, принимавших М-холиноблокатор, и **87,2%** использовавших гормональные средства), а также **увеличивает период последующей ремиссии** (средний период ремиссии — 5 и 9 мес соответственно, $p < 0,001$)¹⁶.

Исследование Д. Робинсона и соавт. (Robinson D. et al., 2013) также доказало высокую эффективность местного применения эстрогенов для купирования нарушений мочеиспускания у женщин⁸.

В ходе обоих исследований доказаны следующие эффекты местного применения эстриола⁴.

- Улучшение кровоснабжения всех слоёв стенки мочеиспускательного канала, восстановление его мышечного тонуса, количества коллагеновых волокон, **улучшение пролиферации цротелия**, увеличение внутриуретрального давления и купирование симптомов стрессового недержания мочи.
- **Нормализация сократительной активности детрузора** благодаря улучшению кровоснабжения и росту плотности адрено- и мускариновых рецепторов. Перечисленные изменения повышают способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную адренергическую стимуляцию.
- **Улучшение кровообращения и сократительной активности мышц тазового дна**, восстановление коллагеновых волокон, входящих в состав связочного аппарата малого таза, что препятствует опущению органов малого таза и сохраняет нормальное взаиморасположение мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.
- Активация синтеза парауретральными железами **иммунноглобулинов** препятствует восходящему инфицированию мочевыводящих путей.

Препараты эстриола выпускают в форме вагинального крема (1 мг/г), свечей (микронизированный эстриол 0,5 мг) и пероральных таблеток (2 мг) и используют в соответствии с разнообразными схемами. Следует отметить, что в состав вагинального крема «Овестин» наряду с эстриолом входят микродозы молочной кислоты — вещества, используемого

[При местном назначении эстриола (крем «Овестин») пациентки отмечают улучшение самочувствия уже через 5 дней после начала лечения; лечебная доза составляет 0,5 мг ежедневно в течение 2–3 нед, поддерживающая доза — 0,5 мг дважды в неделю длительно.]

эндогенными лактобактериями при создании оптимальной для собственной жизнедеятельности среды в половых путях. Вероятно, даже небольшие количества молочной кислоты способны профилактически противодействовать ошелачиванию и формированию дисбиоза половых путей. При местном назначении эстриола (крем «Овестин») первые признаки улучшения самочувствия пациентки отмечают уже через 5 дней местной терапии; спустя 3–4 нед после начала лечения клиническая картина меняется полностью. Терапевтическая доза составляет 0,5 мг ежедневно в течение 2–3 нед, поддерживающая доза — 0,5 мг дважды в неделю длительно. Одной тубы крема хватает на 4 мес поддерживающей терапии, для полного восстановления эпителия необходимо курсовое лечение не менее 6 мес.

Эффективность терапии урогенитальных расстройств местными формами эстриола напрямую зависит от стадии заболевания: чем раньше начать лечение, тем больше в тканях будет сохранено эстрогеновых рецепторов и лучше окажется результат. По поводу длительности поддерживающей терапии до настоящего времени ограничений не установлено^{4,15}.



Навыки здорового образа жизни вкупе с достижениями современной косметологии обеспечивают женщине возможность длительно сохранять привлекательность в постменопаузе, однако даже безупречный внешний вид не приносит удовлетворения, если сексуальные контакты сопровождается дискомфортом, а качество активной жизни существенно страдает от мочевой инконтиненции. К сожалению, даже в XXI веке не каждая женщина готова поделиться с врачом интимной проблемой и часто просто не представляет, что «вопрос решаем», притом во многих случаях — безоперационно.

Никаких предубеждений, связанных с «возрастом жизни»! Активная позиция врача в обнаружении и коррекции обсуждаемых проблем важна и даже способна **косвенно** предупредить аборт (у следующего поколения) — если женщина постменопаузального возраста не раздавлена проблемами и нарушениями самочувствия, у неё больше возможностей оказаться рядом со своими детьми и внуками, когда им нужна помощь. Именно женщины старшего возраста формируют истинную инфраструктуру материнства в нашей стране. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е. Как локализовать потенциальную эпидемию ИПП. Перспективы междисциплинарного взаимодействия // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 61–66 • Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Свирава Э.Г. Микробиом плода — смена парадигмы: нестерильность как норма // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 72–78 • Иловайская И.А., Войташевский К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 80–86.

ИППП: подозревать у всех!

Как локализовать потенциальную эпидемию ИППП.
Перспективы междисциплинарного взаимодействия

По материалам выступлений Ольги Анатольевны Пустотиной, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Александра Сергеевича Духанина, докт. мед. наук, проф. кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва), в рамках VIII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Авторы-обозреватели: Хильда Юрьевна Симоновская, Татьяна Евгеньевна Рыжова, StatusPraesens (Москва)

В среде врачей-венерологов нередко можно услышать о том, что одной из наиболее значимых утрат для российской медицины в сравнении с советской службой здравоохранения стал отказ от активного «приглашения» контактных по ИППП лиц для обследования и лечения. Действительно, в Советском Союзе медики и участковая (милицейская) служба коллегиально и весьма тщательно расследовали каждый случай диагностики половых инфекций, что позволяло не просто лабораторно подтвердить «вовлечённость» и излечённость¹ партнёров, но и **удержать саму заболеваемость** половыми инфекциями в разумных рамках.

Однако не стоит забывать, какой была цена успеха этой диагностически-профилактической работы: почти **пениденциарные** формы удержания пациентов в ЛПУ на время лечения, доступность информации о диагнозе для всех любопытствующих и даже активная передача сведений в общественные организации — для «проработки на местах»². Неудивителен закономерный финал: в соответствии с рекомендациями UNAIDS*, постулирующими приоритет анонимного лечения над принудительным³, организация венерологической службы в нашей стране изменилась таким образом, чтобы решение медицинских задач не ущемляло права человека. Но кое-что мы, безусловно, потеряли.

В наши дни больные ИППП, получая лечение, не обязаны письменно сообщать об источнике своего заражения. Цена, заплаченная обществом за «избавление от доносительства», оказалась достаточно высокой — распространённость ИППП неудержимо возрастает. Например, по количеству новых случаев сифилиса в мире РФ лишь недавно уступила сомнительную пальму первенства Молдове, притом не оттого, что в нашей стране число больных уменьшилось, а потому, что возросло у соседей. Учитывая насыщенность трудовой миграции молдаван в нашу страну — от 550 тыс. (по данным ФМС) до 750 тыс. (по сводкам общественных

этнических организаций)⁴, — весьма высока вероятность того, что эпидемиологически эти факты неразрывно связаны между собой.

Как обуздать угрозу и переломить негативные статистические тенденции, не скатываясь при этом к карательно-антидемократическим методам, какими в прошлом решали эту проблему? Где новые пути, каковы варианты организации взаимодействия врачей и инфицированных? Междисциплинарное обсуждение угрожающей эпидемии венерических инфекций, состоявшееся в рамках Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» в сентябре 2015 года,

* UNAIDS — Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД).

было посвящено именно этим проблемам. И ключевая роль в решении вопроса, как ни странно, принадлежит акушерам-гинекологам — их в стране около 50 000 по сравнению с 7000 венерологов и дерматологов.

Цена гинекологической безопасности

С огромным сожалением приходится признать, что во многом масштаб инфицирования населения ИППП связан с **недостатками диагностических алгоритмов** в работе именно участковых акушеров-гинекологов первичного звена. При первых симптомах или даже заподозрив возможность заражения, пациентки в первую очередь обращаются именно в женскую консультацию — хотя бы потому, что это территориально доступнее, чем визит в кожно-венерологический диспансер. А столь частое бессимптомное течение ИППП зачастую проявляется только в виде острых и хронических ВЗОМТ (боли в животе) — ещё один повод прийти в женскую консультацию, а не к врачу-венерологу.

[Масштаб инфицирования населения ИППП связан с недостатками диагностических алгоритмов в работе именно участковых акушеров-гинекологов.]

Именно вагинальные выделения — одна из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу, что вполне понятно: только при **официально регистрируемых** половых инфекциях выделения обнаруживают почти у половины женщин с гонококковым или хламидийным цервицитом, в 35% эпизодов трихомонадного вагинита, 17–39% кандидозных вульвовагинитов⁵. Нельзя списывать со счетов бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит и уже упоминавшиеся ВЗОМТ, для которых вагинальные выделения также актуальны. И практически по каждому поводу женщина приходит к гинекологу, оставляя «стыдного» венеролога за рамками принятого решения обратиться к врачу.

Получается, что уже **первое посещение** пациентки должно заставить врача задуматься о том, **что именно он собирается лечить**, ведь изолированные инфекции в наши дни — редкость и под маской «молочницы» вполне может скрываться какая-либо ИППП. В идеальной картине мира исключение заболеваний венерологического спектра должно бы стать у акушеров-гинекологов «пунктом номер ноль» в алгоритме обследования **всех женщин** с неспецифической жалобой на патологические выделения из половых путей. Все необходимые для этого нормативы включены в действующий Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи №572н. Однако в реальной практике это происходит далеко не всегда.

Многие практикующие акушеры-гинекологи **недостаточно насторожены** в отношении ИППП, нередко пренебрегают

диагностикой причины заболевания, организуя её только в рамках обследования перед госпитализацией пациентки или при постановке на учёт по беременности, недооценивают коварство латентных (абортивных) форм половых инфекций, слишком часто полагаются на эмпирическую противомикробную терапию. Между тем «наобум» назначенные препараты недостаточно широкого спектра формируют скрытое течение инфекции и хронизируют процесс, а также мешают оценить вред, наносимый здоровью женщин репродуктивного возраста (трубно-перитонеальное бесплодие, ВЗОМТ и др.). А урон значителен.

В 2012 году впервые практически за столетие отечественная статистика получила подспорье «со стороны» — сведения о здоровье женского населения страны⁶, полученные в результате анкетирования почти 10 тыс. россиянок 15–44 лет. К данным официальных отчётных форм, которые предоставляют лечебные учреждения, можно смело прибавить информацию о заболеваемости половыми инфекциями, которую озвучили **сами участницы опроса**, поскольку не секрет, что формы федеральной отчётности не учитывают результат обращения женщин в коммерческие медицинские учреждения.

Так, в отчёте о репродуктивном здоровье населения (2011) отмечено, что из числа всех участниц опроса 6% знали о наличии у них хламидийной инфекции, трихомонадную инфекцию диагностировали у 3% женщин, генитальный герпес — у 2%, гонорейю и сифилис — у 1 и 0,3% пациенток соответственно. Значит, уже на этапе первичного обращения в женскую консультацию необходимо соблюдение простого, но эффективного алгоритма, где **терапия должна следовать за прицельным исключением ИППП**, а эмпирическому лечению не обследованной пациентки попросту нет места.

Венерологическая служба: прошлый опыт

Советская венерологическая служба имела достаточно прочные позиции и всестороннюю государственную поддержку; максимальное расширение сети венерологических диспансеров, коесного фонда стационаров и результативность профилактики наблюдали в 1960-е годы^{1,2}.

Эффективность работы венерологической службы была обусловлена не только масштабными инвестициями государства в систему здравоохранения, но и **оперативным взаимодействием** с «силовыми» и образовательными структурами: милицйские спецподразделения обеспечивали охрану ЛПУ и конвоирование «уклоняющихся» пациентов, учреждения медицинского образования готовили новые поколения врачей-венерологов и распределяли их на работу. К середине 1980-х годов в стране существовала единая, хорошо организованная и, главное, **работоспособная система** венерологической службы. Кстати, отдельные черты и направления активности тех времён заслуживают реставрации, например надбавки «за особо тяжёлые условия работы» для медработников венерологической сети, масштабная пропаганда профилактических мер в СМИ, привлечение к санитарно-просветительской работе видных учёных, тематическая подготовка педагогов и воспитателей

средних образовательных учреждений за счёт бюджетных средств.

Социальные, экономические и политические потрясения 1990-х годов нарушили в первую очередь стабильное финансирование системы здравоохранения государством, что повлекло за собой сокращение числа диспансеров и количества стационарных коек, **снижение учёта и контроля** за больными с венерическими заболеваниями. Миграция и ухудшение уровня жизни населения, недостаточность санитарно-просветительской работы спровоцировали скачкообразный рост ИППП. Неудивительно, что на таком неблагоприятном фоне переход по инициативе ВОЗ от принудительного к добровольному анонимному лечению этой непростой категории больных не обеспечил улучшения статистической картины. Впрочем, к концу 1990-х годов ситуация начала постепенно выравниваться¹.

Сегодня в списке задач российского здравоохранения XXI века — не просто восстановить утраченные позиции в профилактике и лечении ИППП без использования пенитенциарных методов прошлого столетия, но и «идти в ногу со временем», разрабатывая и внедряя **новые подходы** к эпидемиологической работе, учитывая достижения и негативный опыт других стран и **активно собирая статистику по России**. Каждый практикующий врач должен понимать, что для решения обсуждаемой проблемы достоверная статистика в масштабах страны столь же важна, как и адекватный сбор анамнеза при лечении каждой конкретной пациентки. Именно достоверная статистика — основа для понимания экстренности и объёма необходимых вмешательств.

Что мешает честной статистике?

Вывод напрашивается сам собой: в **реальности** число женщин, страдающих ИППП, гораздо больше, чем демонстрируют скудные цифры статистических сводок. А ведь именно на официальные данные опирается Минздрав, определяя тактику противодействия этим инфекциям в масштабах страны. Недоучёт, равно как и «недодиагностика» ИППП



© Frenel / Shutterstock.com

[«Наобум» назначенные препараты недостаточно широкого спектра формируют не только скрытое течение инфекции и хронизируют процесс, но и мешают оценить вред, наносимый здоровью женщин.]

серьёзно подтачивают эффективность национальных руководств и отраслевых рекомендаций; в конечном итоге формируют нешуточные шансы пропустить настоящую эпидемию **сифилиса, гонореи, хламидийной** и других половых инфекций⁷. А в условиях эпидемии должна существенно измениться тактика — и усилия всех специалистов, и материальные вложения.

Кстати, говоря о **перспективе эпидемии** половых инфекций, дерматовенерологи, гинекологи и эпидемиологи **солидарны** в том, что российская действительность от неё **буквально в одном шаге**. По официальным данным Росстата⁸, в 2013 году трихомонадную инфекцию выявили у 81,9 из каждых 100 тыс. россиян, сифилис — у 28,9, гонококковую инфекцию — у 29,8. Однако это лишь видимая часть айсберга, основной пласт проблем скрыт от статистического учёта. Так, ранее существовавший приказ Минздрава России №286 от 1993 года регламентировал, что диагностикой, лечением и профилактикой

ИППП могут заниматься не только дерматовенерологи, но и акушеры-гинекологи и урологи. В 1998 году был принят приказ №91, где были чётко прописаны **алгоритмы учёта и регистрации** пациентов с ИППП. И в этом разрезе по-другому видятся отчёты 2000 года⁸, когда сифилис диагностировали у 164,5 из 100 тыс. населения страны, гонококковую инфекцию — у 120,9, трихомонадную — у 318,1. Это как раз тот период, когда кожно-венерологические диспансеры ещё были основными учреждениями, куда следовало направлять пациентов с такими заболеваниями, а значит, и с отчётностью ситуация была не в пример лучше. Приказ №291, сменивший ранее упомянутые нормативные документы в 2001 году, так и не дал практикующим врачам понимания, как же организовать учёт ИППП, **кому именно** следует ждать на приёме таких пациентов, имея наготове стопку бланков эпидемиологических извещений. В 2003 году приказ №4038 всё же оставил вопросы регистрации венериче-



[В стремлении внедрить достижения доказательной медицины следует считать одним из наиболее важных аспектов работы клинициста использование современных руководств и клинических рекомендаций.]

ских заболеваний за дерматовенерологами. Ещё один механизм недоучёта — коммерческие лечебные учреждения, которые не имеют **строгих обязательств** отчитываться за все выявленные у своих пациентов случаи ИППП.

Вопрос адекватной лабораторной диагностики половых инфекций тоже нельзя отодвигать на второй план. Всегда ли врач может доверять результатам лаборатории? Например, заключение о том, что в исследуемом материале выявлен рост культуры *M. genitalium* уже к 5-му дню после забора мазка, должно зародить сомнение в своей достоверности.

Этот возбудитель известен своей прихотливостью к питательным средам, а для роста требует не менее 50 дней⁹. Или *Trichomonas vaginalis* — возбудителя вполне реально обнаружить с помощью обыкновенной микроскопии мазка (специфичность метода составля-

ет 100%¹⁰), но лишь соблюдая «железное» правило: изучать нужно только нативный мазок. Для практикующего врача самый простой **способ не попадать** в подобные ситуации, выбирать адекватную методику диагностики всех облигатных патогенов — ПЦР.

ВПЧ: особая проблема

Отдельно следует отметить высочайшую распространённость ВПЧ-инфекции, тоже, несомненно, передаваемой половым путём. Так, в монографии, опубликованной в 2012 году¹¹, показано, что 12% женщин с нормальным цитологическим результатом мазка ВПЧ-позитивны, а по мере выявления аномальных мазков всё ярче прослеживается связь папилломавируса с предраковыми состояниями и раком шейки матки (например, цитологичес-

кий диагноз ASCUS в 52% случаев сопровождается инфицированием ВПЧ, в 93% — CIN III, в 89% — CIS). А если принять во внимание **логическую цепочку**, демонстрирующую, что ИППП — один из факторов риска инфицирования папилломавирусом, а он, в свою очередь, многократно увеличивает вероятность рака шейки матки, становится очевидно, что практикующий акушер-гинеколог — не только последний «заградотряд» на пути эпидемии половых инфекций, но ещё и значимое звено онкологической безопасности. Именно от корректности его действий зависит, состоится пандемическая вспышка ИППП или её удастся предотвратить.

Как бы банально это ни звучало, но лечащие врачи должны чувствовать свою ответственность за корректно поставленный диагноз и за статистическую отчётность, не пытаясь её подтасовать в каких-либо целях. Однако этого невозможно добиться, если руководители учреждений здравоохранения не осознают свою роль «защитников от санкций»: за правду наказывать и штрафовать нельзя. А меры принимать — нужно.

Таким образом, диагностика ИППП в России сталкивается со следующими сложностями.

- Отсутствие настороженности в отношении ИППП у практикующих гинекологов, хотя подозревать эти инфекции необходимо у всех.
- «Размытость» ответственности за диагностику между акушерами-гинекологами и дерматовенерологами.
- Искажение статистики вследствие работы коммерческих клиник, которые несут ответственность лишь в силу своих интересов.
- Ошибочность ряда представлений об эффективных методах лабораторной диагностики ИППП.

Почему нельзя «всё списывать у соседей»

Не менее сложной остаётся и проблема результативного лечения ИППП. В стремлении повсеместно внедрить достижения доказательной медицины следует считать одним из наиболее важных аспектов работы клинициста использо-

вание **современных руководств и клинических рекомендаций**. Как отметила в одном из своих интервью в июле текущего года министр здравоохранения Вероника Скворцова¹², отсутствие единой методологии качества оказания медицинской помощи, а попросту — российских клинических протоколов, на которые практикующий врач мог бы опираться, — проблема, с которой приходится бороться. С точки зрения министра **международные руководства**, созданные авторитетными экспертными организациями, вполне применимы в России.

Тем не менее именно заболевания микробной этиологии — исключение из общего правила. С национальными руководствами, ориентированными на стандарты лечения в других странах, нужно быть предельно внимательными именно в силу того, что каждая страна может иметь своё — нередко продиктованное экономическими соображениями — видение лечебной тактики, а потому и риск формирования антибиотикорезистентности во всём мире прогрессивно растёт¹³. Однако учитывать негативный опыт соседей всё же необходимо. Это как раз те самые «грабли», на которые уже можно и не наступать.

Зарубежные молекулярные биологи каждый год публикуют данные об устойчивости к антимикробным препаратам основных возбудителей различных инфекций — в этих отчётах можно встретить синегнойную палочку, энтерококк, клебсиеллу. Кстати, сама проблема антибиотикорезистентности находится в фокусе внимания **разу нескольких специалистов**. Для клинициста это перспектива затяжного течения болезни, частых рецидивов, осложнений. Микробиолог обнаруживает в генетическом материале возбудителя специфические приспособительные механизмы. И наконец, клинический фармаколог видит за проблемой устойчивости необходимость корректировать дозу, схему и режим применения антибиотика.

К сожалению, в России не налажена общенациональная система информирования практикующих врачей о новостях антибиотикорезистентности, аккредитации в Европейском комитете по выявлению чувствительности к микроорганизмам у нашей страны тоже нет, а это означает, что, не имея

регулярно обновляемой информации по этой проблеме, отечественные врачи часто лечат эмпирически и неудачно, тем самым усугубляя устойчивость микроорганизмов и проигрывая им драгоценное время. Однако всё это — **преодолимые организационные сложности**, тем более что в нашей стране есть пионеры-исследователи, которые составляют и публикуют рекомендации для практикующих врачей.

Одна из таких работ, созданная огромным коллективом авторов, — «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 года¹⁴. Именно регулярный мониторинг результатов подобных исследований может реально помочь врачу в борьбе не только с инфекцией, но и с развитием антибиотикорезистентности.

Разделить и вылечить

Практически **все сложности**, встречающиеся на пути врача при выборе того или иного лекарственного средства, можно решить. Однако всё же первоочередная задача («приоритет №0») — **разделить потоки** пациенток на тех, кому нужна помощь венеролога, и тех, кому помощь может и должна быть оказана акушером-гинекологом. Нет никаких сомнений в том, что работы хватит всем.

Трудно себе представить, что пациентка начнёт обследование и лечение выделений из влагалища с визита к венерологу (для этого должны быть слишком веские доводы), поэтому сортировку женщин на «эпидемически опасных» и «неопасных», сбор статистики половых инфекций осуществляет именно гинеколог женской консультации. Тем

Точка приложения эффекта

В одной из недавних публикаций авторитетной экспертной организации — Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), — посвящённой вопросам антибиотикорезистентности, в качестве рекомендаций для практикующего врача звучит следующий постулат: подбирая антимикробный препарат, важно понимать, что в терапии лучше использовать антибиотики с **бактерицидным действием**¹⁵. Объяснение этому феномену лежит в плоскости фармакодинамики лекарственных препаратов, обладающих противомикробной активностью: к антибиотикам с бактериостатическим действием резистентность микроорганизмов возникает быстрее, чем к антибиотикам с бактерицидной активностью.

Да, возникновения устойчивости патогенов к препарату всё равно не избежать, однако предпочтительнее, чтобы это произошло как можно позже. В среднем к синтетическим антибиотикам резистентность формируется через 10–20 лет¹⁶. Теоретически за это время фармкомпания смогут выпустить на рынок **новый антибактериальный препарат**, на создание и тестирование которого обычно уходит большое количество времени. В этом случае в руках врача окажется новое орудие борьбы с бактериальными агентами, научившимися сопротивляться терапии.

Однако каким бы сильным ни был антибиотик, он может оказаться бесполезным, столкнувшись с биоплёнками, что, как оказалось, чрезвычайно типично для любой вагинальной инфекции. Именно в составе биоплёночного сообщества различные виды микроорганизмов готовы сопротивляться лечению практически бесконечно. Выход — разрушить биоплёнку. И для этого вполне достаточно изменить pH — **в условиях закисления** среды антибактериальный препарат может реализовать свои эффекты в полную силу. Совместное применение препаратов, содержащих органические кислоты, и антибиотиков даёт более сильный эффект от терапии без необходимости пролонгировать курс или увеличивать дозу основного препарата*. К тому же в кислой среде происходит восстановление пула лактобактерий¹⁷.

* Подробнее см. статью «Как выманить бактерии из биоплёнки?» на с. 124.

Баквагиноз опаснее ИППП?

В целом верификация ИППП — лишь начало **диагностического поиска**, цель которого — постановка клинического диагноза. Вслед за исключением воспалительных заболеваний придатков и цервицита, также способных спровоцировать патологические выделения из половых путей, перед врачом возникает вполне обоснованное предположение о наличии у пациентки, страдающей вагинальными выделениями, бактериального вагиноза, **самой частой** инфекционной проблемы амбулаторной гинекологии. И в его терапии не менее важны данные об антибиотикорезистентности.

Как ни странно, именно в отношении бактериального вагиноза (по сути представляющего лишь сдвиг в составе вагинальной микрофлоры — дисбиоз) международные эксперты всё чаще высказываются на наиболее значимых мировых конференциях как о самом опасном в плане различных осложнений состоянии. Звучат даже отдельные высказывания, что бактериальный вагиноз **может быть опаснее ИППП***.

Зная о полиэтиологичности заболевания, целесообразно назначать противомикробный препарат **широкого спектра действия**. Всем требованиям в лечении бактериального вагиноза отвечает метронидазол, спектр действия которого охватывает анаэробы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая кокки, простейшие и гельминты. Однако таблетированная форма метронидазола существует уже 35 лет, ничего удивительного, что за эти годы возбудители начали вырабатывать к нему устойчивость¹⁸. Как преодолеть?

На первый взгляд ответ очевиден — увеличить дозу или кратность приёма, а может быть, и то и другое. И этот подход окажется в корне неверным, только усугубит ситуацию. В зависимости от фармакокинетики антибактериальные препараты условно делят на **дозозависимые** (и к представителям этой группы можно применять схему повышения дозы и сокращения продолжительности приёма) и **времязависимые** (нельзя уменьшать сроки приёма лекарств). Метронидазол относят к группе дозозависимых препаратов, то есть дозу вполне можно увеличить, назначая пациентке по 1–2 г. Однако при этом всё также высок риск аллергических реакций и других осложнений, что не самым лучшим образом сказывается на **приверженности пациенток** терапии. Вполне реальной альтернативой может стать **интравагинальный путь введения** препарата, и, согласно современным рекомендациям (CDC, 2015)¹⁹, метронидазол при бактериальном вагинозе интравагинально можно назначать в дозах 500 мг 2 раза в сутки или 750 мг 1 раз в сутки.

Поскольку бактериальный вагиноз редко бывает изолированным и по меньшей мере у 30% сопровождается кандидозом²⁰, в терапевтический курс вполне обоснованно добавляют антимикотик. Кстати, именно такая комбинация при смешанных вагинальных инфекциях весьма успешно снижает частоту рецидивов: до 33% через 3 мес от начала терапии (для сравнения: монотерапия антибиотиками сохранила до 55% рецидивов за аналогичный период)²¹.

И для простоты запоминания комбинации метронидазола с антимикотиком, обладающей наименьшей вероятностью возникновения резистентности к терапии, можно отметить формулу «2 М — 2 Т»: метронидазол с миконазолом** или тинидазол с тиоканазолом***.

* Тема показалась редакции SP столь интересной, что на 2016 год запланирована публикация, рассказывающая о том, что опаснее — бактериальный вагиноз или ИППП.

** Вагинальные суппозитории «Нео-Пенотран Форте» содержат 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата.

*** Вагинальные суппозитории «Гайномакс» содержат 150 мг тинидазола и 100 мг тиоканазола.

более, как уже было сказано, врачей нашей специальности в стране **около 50 тыс.**, а тех самых венерологов — **не более 7 тыс.** Когда общество в шаге от эпидемии, пора ощутить себя на «профессиональном военном положении» и вспомнить принципы медицинской сортировки.

Разделение обратившихся на «наших» и «не наших» подразумевает тщательное обследование пациенток, и самое главное — полную лабораторную диагностику. Если ИППП диагностирована — необходимо не просто направить пациентку к венерологу, но и объяснить ей всю обоснованность лечения именно у этого специалиста. На практике это сделать бывает крайне трудно, и безальтернативный выход — **самому быть уверенным** в правильности такого разделения потоков и уже затем убедить пациентку.

Осознавая значимость своей роли и ответственность за результат, врач не может обходиться без предварительного обследования или назначать лечение, не убедившись в отсутствии ИППП. Кроме того, чёткое представление о возбудителе существенно облегчает выбор терапевтической схемы, а в некоторых случаях позволяет и вовсе отказаться от антибиотиков.



Корректный сбор статистических данных — реально действующий механизм обратной связи в здравоохранении, без него невозможна сколь-либо успешная реорганизация отрасли. Например, как только превышен «эпидемический порог» по гриппу, в городе объявляют о начале эпидемии, что сразу выливается в мощные противоэпидемические мероприятия — о факте критической распространённости болезни объявляют в СМИ, руководителям образовательных учреждений и ЛПУ рассылают извещения, в больницах и роддомах вводят противоэпидемический режим.

Насколько близко мы подошли к эпидемическому порогу по ИППП? Ответ дать пока не представляется возможным. А он действительно необходим. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.



Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ^{2,3}



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ
200 мг МИКОНАЗОЛ
100 мг ЛИДОКАИН

Гайномакс (Тиоконазол + Тинидазол)



Если вы цените время
в лечении
вагинальных инфекций



100 мг ТИОКОНАЗОЛ
150 мг ТИНИДАЗОЛ

Информация для специалистов G 12022015

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс (ЛП-000007).

² Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран® Форте Л (РУ ЛП-000486).

³ Государственный реестр лекарственных средств, 2015 г. <http://grls.rosminzdrav.ru>

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препаратов Гайномакс и Нео-Пенотран® Форте Л. Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в ООО "Райфарм".



Россия, 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, этаж 3
Тел.: +7 (495) 937 5608. Факс: +7 (495) 937 5614
www.copharm.ru

РЕКЛАМА

десятка лучших

Сочи 2015. Профессиональное мастерство высшей пробы



@Mark Sc / Shutterstock.com

О чём думает врач, в сотый, а может, в тысячный раз начиная приём пациенток в женской консультации или открывая двери операционной, щедро делясь своими знаниями и мастерством с теми, кто только делает первые шаги в профессии? Конечно, о жизни, о ценности каждой минуты, о дне сегодняшнем и о будущем. Меньше всего в такие моменты думают о наградах и званиях. Однако четвёртая церемония вручения премии «Репродуктивное завтра России», которая состоялась 6 сентября 2015 года в рамках «Сочинских контраверсий» под эгидой журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» при поддержке венгерской фармацевтической компании «Гедеон Рихтер», в очередной раз показала, как важно признание каждого профессионального успеха.

Невозможно остаться равнодушным, наблюдая, как на сцену Зимнего театра выходят лауреаты. Фанфары, цветы, аплодисменты, невероятная энергетика успеха... За каждой из этих побед — огромный труд, преодоление себя, врачебная интуиция, практический опыт и, главное, здоровье пациентов. Ответные речи лауреатов лишь подтверждали справедливость этих слов, подчёркивая, что эта профессия — коллективная, в ней нельзя добиться успеха в одиночку, не пропустив каждую ситуацию через своё сердце.

Очень точно сказал один из лауреатов премии, проф. К.В. Гордон: «Медицина — это служение вечности. Именно акушерство и гинекология дарят бессмертие человечеству». И эти слова эхом откликнулись в душах всех присутствующих на церемонии.



Савельева Г.М.



Гордон К.В.



Куликов А.В.



Горев В.В.



Шакирова С.З.

Премии были вручены в нескольких номинациях.

- «Несущие свет» — засл. деятель науки РФ, акад. Российской академии наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, докт. мед. наук, проф. Савельева Галина Михайловна (Москва).
- «Подвижничество» — главный врач Свердловской областной детской клинической больницы №1, канд. мед. наук Беломестнов Сергей Разумович (Екатеринбург).
- «На страже женского здоровья» — проф. кафедры восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, лечебной физкультуры и спортивной медицины Кубанского государственного медицинского университета, главный врач городской поликлиники №1, председатель Черноморского общества акушеров-гинекологов, депутат Городского Собрания Сочи, докт. мед. наук Гордон Кирилл Владиславович (Сочи).
- «Мастерство» — зав. отделением гинекологии Клинического медико-хирургического центра Министерства здравоохранения Омской области, канд. мед. наук Фардзинова Елена Михайловна (Омск).
- «Добрые руки» — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Альметьевской городской клинической больницы с перинатальным центром Шакирова (Светлана Закировна (Альметьевск).
- «Призвание — врач» — заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе Южно-Сахалинского городского родильного дома Иванова Ольга Михайловна (Южно-Сахалинск).

- «Первый врач» — главный внештатный специалист-неонатолог Министерства здравоохранения Сибирского федерального округа, заместитель главного врача по педиатрической помощи Томского областного перинатального центра, канд. мед. наук Горев Валерий Викторович (Томск).
- «Роды без боли» — проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета, научный консультант Свердловского областного перинатального центра, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, председатель Научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов Свердловской области, докт. мед. наук Куликов Александр Вениаминович (Екатеринбург).
- «Династия» — проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 лечебно-профилактического факультета Ростовского государственного медицинского университета, докт. мед. наук Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону).
- «Наставник» — проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, докт. мед. наук Коротких Ирина Николаевна (Воронеж).

В качестве награды все лауреаты премии получили авторские статуэтки, изготовленные специально для этого проекта известным скульптором из Санкт-Петербурга Светланой Мельниченко.

Как отметил в своём выступлении председатель попечительского совета, проф. В.Е. Радзинский, задумывая первую церемонию награждения, организаторы не были уверены в том, что у проекта будет продолжение. Однако жизнь показала, что в профессии есть немало достойных врачей, чтобы их чествование стало доброй традицией.

Очень точно сказал один из лауреатов, проф. К.В. Гордон: «Медицина — это служение вечности. Именно акушерство и гинекология дарят бессмертие человечеству».



ГЕДЕОН РИХТЕР

РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗАВТРА
РОССИИ 2015



Коротких И.Н.



Беломестнов С.Р.



Рымашевский А.Н.



Иванова О.М.



Фардзинова Е.М.

настоящая. счастливая. Виктория

Акция «Счастливый подписчик — 2014»



О победителе акции «Счастливый подписчик — 2014» мы уже писали на страницах журнала. Однако, как оказалось, далеко не все наши читатели и участники мероприятий верили, что результаты розыгрыша не были подтасованы, что победитель — Виктория Лукинцова — действительно существует. Кстати, и самой Виктории задавали немало вопросов об этом конкурсе и правдивости её победы.

У нас всё по-настоящему. И победительница действительно получила сертификат №001 на бессрочную подписку на журнал StatusPraesens прямо на сцене Зимнего театра, подтвердив тем самым реальность всего происходящего. На наш вопрос, изменила ли победа что-то в её жизни, Виктория ответила, что снова убедилась в справедливости утверждения, что нужно верить в себя, в свою удачу — тогда всё получится.

А мы готовимся определить победителя следующей акции — «Счастливый подписчик — 2015». Каждый оформивший и оплативший годовую подписку на журнал StatusPraesens до 21 декабря 2015 года автоматически становится участником розыгрыша суперлотереи, победитель которой получит бессрочную бесплатную подписку на все последующие номера StatusPraesens начиная с 2017 года. И, конечно, поедет в Сочи на IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (10–13 сентября 2016 года). Все расходы — транспорт, проживание, питание — берёт на себя редакция журнала StatusPraesens.

8-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ — СЕНТЯБРЬ
«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»
5–8 сентября 2015 года



Фотоотчёт о мероприятии можно увидеть на сайте www.praesens.ru/1625



от сердца к сердцу

Акция «Добрая аллея»



«Сочинские контраверсии» оказались богатыми на знаковые события. И одним из таких стала **закладка «Доброй аллеи»** — подарка от участников нашего семинара гостеприимному Сочи. Уже 8 лет подряд семинар проходит в этом городе, а значит, мы тут **уже не просто гости**, это своеобразная прописка научного сообщества. Именно поэтому оргкомитет мероприятия поддержал инициативу **компании «Ферринг»**, отмечающей 20-летие работы в России, и с огромным удовольствием принял на себя почётную миссию помочь с озеленением территории Сочинского перинатального центра.

Среди множества по-настоящему добрых географических названий в городе, таких как Платановая аллея, улица Роз, Ромашек, Виноградная, Вишнёвая, Доброй аллеи до сих пор не было. Но 6 сентября 2015 года стало датой появления такой аллеи, и теперь место, где появляются на свет будущие горожане, украшают 33 туи, с любовью высаженные участниками и гостями семинара. Среди тех, кто в это воскресное утро также присоединился к акции, были известные жители Сочи, Краснодарского края и ведущая профессура страны: Евгений Фёдорович **Филиппов**, министр здравоохранения Краснодарского края; Ольга Юрьевна **Туренко**, главный врач городского перинатального центра (Сочи); Ирина Геннадьевна **Солдатова**, проф., заместитель главного врача по неонатологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва); Григорий Артёмович **Пенжоян**, проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии

и перинатологии ФПК ППС Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар); Саид Дмитриевич **Семятов**, проф., заместитель директора Медицинского института РУДН (Москва); Кирилл Владиславович **Гордон**, проф., главный врач городской поликлиники № 1 (Сочи); Лидия Николаевна **Кузьмина**, директор Колледжа искусств (Сочи); Светлана Анатольевна **Ермилова**, коммерческий директор Гранд-отеля «Жемчужина» (Сочи); Владимир Васильевич **Мишарин**, генеральный директор Зимнего театра (Сочи); Сергей Викторович **Гришко**, генеральный директор «Сочи-Холидейз» (Сочи); Дмитрий Михайлович **Кочев**, постоянный партнёр, участник семинара, генеральный директор «Пенткрофт Фарма».

Генеральный директор «Ферринг» — Кирилл Политкин — отметил, что эта акция полностью соответствует принципу «Хочешь сделать добро, иди и делай!». Сделать добро в этот день оказалось просто: лопат и вёдер хватило на всех собравшихся.





бактериальное приданое новорождённого

Микробиом плода — смена парадигмы: нестерильность как норма



Авторы: Александр Николаевич Рымашевский, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Ростовского ГМУ; Юлия Лазаревна Набока, докт. мед. наук, доц., проф. кафедры микробиологии и вирусологии №1 Ростовского ГМУ; Этери Гонериевна Свирава, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения клиники Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону)

Копирайтинг: Маргарита Труш, Хильда Симоновская

Наука, как музыка, имеет классическое и современное направления. В начале XX века французский педиатр Генри Тиссье утверждал, что **плод стерилен**, а его микробная колонизация происходит только при прохождении через родовые пути¹. Это представление **более века** носило почётное звание догмы, поскольку до недавних пор не было технической возможности его оспорить — многие микробы весьма избирательны к питательным средам.

Таким образом, согласно классической концепции, при естественном родоразрешении сначала ротовую полость, а потом и кишечник новорождённого колонизируют характерные для влагалища микроорганизмы (виды *Lactobacillus* и *Prevotella*), в случае кесарева сечения — микроорганизмы поверхности кожи матери (*Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*)³. При этом в формирование микробиома ребёнка свою лепту могут вносить и «бактериальные аборигены» лечебного учреждения, микрофлора рук медицинского персонала, а также возбудители, выделяемые другими новорождёнными. Однако незыблемость этой «классики» в начале XXI века была поставлена под сомнение, а с начала 2010-х — **фактически опровергнута**. Плод нестерилен уже внутриутробно? Да!

В ходе фундаментального проекта по изучению микробиома человека (Human Microbiome Project) было подробно изучено становление микрофлоры новорождённого при естественном родоразрешении и действительно найдены подтверждения того, что для здоровья ребёнка чрезвычайно значима физиологичность биоценоза половых путей матери. Однако весьма характерно, что даже столь масштабная работа не исследовала микробную обсеменённость плода — работал догмат о стерильности.

Согласно литературным данным, становление микроэкологии новорождённого — процесс весьма варибельный и сложный, напрямую зависящий от анамнеза, соматического и гинекологического статуса женщины, течения и осложнений беременности, метода родоразрешения, показаний для кесарева сечения, сроков первого прикладывания к груди, характера вскармливания и других событий^{9–12}. И всё же перечисленные обстоятельства выглядят совершенно иначе, если учитывать новые данные о том, что, судя по всему, ещё до появления на свет новорождённого его кишечник уже содержит первоначальный набор микроорганизмов^{2,12,13}.

Результаты исследований, начатых около четверти века назад, действительно во многом опровергают «классические представления» о формировании микробиоты новорождённого. Сегодня стало ясно, что уже во второй половине гестации комплектация основной экологической ниши плода происходит преимущественно по транслационному механизму — дендритные иммунокомпетентные клетки обеспечивают активную миграцию бактерий из просвета толстой кишки матери в мезентериальные лимфоузлы, а оттуда — в кровотоки^{6,14}. Именно так происходит «ознакомление» с большинством микробов; ДНК различных бактерий обнаружены в пуповинной крови, амниотической жидкости и плаценте здоровых новорождённых (что противоречит первоначальному постулату о стерильности плода)^{4,5,7,16}.

Удивительно, что и способ родоразрешения вопреки прежним убеждениям не оказывает принципиального влияния на состав микрофлоры ребёнка.

Зато ключевую значимость приобретает состояние микробиоценоза толстой кишки беременной: как выяснилось, многие штаммы, колонизировавшие меконий плода, судя по сходству «антигенных портретов», внутриутробно получены именно из этого источника. А вот уже после рождения через естественные родовые пути он получает весомую, но всё-таки «добавку» симбиотных лакто- и бифидобактерий^{8,9}. А что же после оперативного родоразрешения?

Дореволюционная подготовка

Ещё в далёком 1990 году отечественный исследователь Л.И. Васильева обнаружила нестерильность мекония у 64% новорождённых, в частности, автор указывала на рост энтерококков и коагулазонегативных стафилококков²⁰. Хотя научное общество тогда и отвергло данные, противоречащие устоявшейся догме, звание «пионера» в обсуждаемой области российский учёный всё-таки заслуживает.

[Принято считать, что плод здоровой беременной стерилен, однако авторы исследования убедительно доказали рост микроорганизмов при бактериологическом посеве мекония. Бактериальное приданое найдено у 82,3% условно здоровых новорождённых независимо от способа родоразрешения.]

Сделав выводы из этого печального опыта, сотрудники кафедр акушерства и гинекологии и микробиологии и вирусологии Ростовского государственного медицинского университета²³, следующее поколение исследователей, подошли к организации своей работы с особой скрупулёзностью. Чтобы установить различия в составе микрофлоры новорождённого после естественных и оперативных родов, к участию в исследовании допустили 96 условно здоровых первобеременных младше 30 лет, а затем изучили биоценоз рождённых ими младенцев.

В первую группу включили 51 женщину, чья беременность и роды протекали физиологически. Вторую группу составили 45 женщин, у которых во время беременности также не наблюдали отклонений, однако по офтальмологическим показаниям им было рекомендовано кесарево сечение. Из исследования были исключены все пациентки с гинекологическими или экстрагенитальными заболеваниями (особенно инфекционного генеза), указанием на бесплодие в анамнезе (возможен хронический инфекционный процесс), на использование внутриматочной контрацепции или наличие профессиональных вредностей. Соответственно и новорождённых в каждой из этих групп наблюдали отдельно (в исследовании они составили третью и четвертую группы).

Для изучения микробиологического пейзажа влагалища и толстой кишки исследователи запланировали два визита: в 32 и 38 нед гестации. Пробы мекония и носоглоточной слизи брали сразу после родов, а образцы фекалий — на 5-е сутки, как это предписано методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лабо-

ратории», утверждёнными в 2006 году Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко.

Согласно методике В.В. Меньшикова¹⁹, аэробное и анаэробное культивирование проводили на 1–2-е сутки и 3–7-е сутки соответственно, по необходимости — с использованием газовой смеси 10% CO₂, 10% H₂, 80% N₂. Последующую идентификацию выделенных микроорганизмов выполняли по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам культур с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов. Оценку микро-



© PHB.cz (Richard Semik) / Shutterstock.com

биоценоза толстой кишки беременных и новорождённых выполняли в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004-2003 (Приказ МЗ РФ №231 от 9 сентября 2003 года). Интерпретация результатов микрофлоры влагалища была основана на сравнении с показателями нормоценоза соответствующей локализации, приведёнными Л.В. Кудрявцевой¹⁵.

Штрихи к картине микромира

На начальном этапе авторы исследования установили микробный спектр основных экосистем беременных **на 32-й неделе** гестации. Качественный и количественный сравнительные анализы **микрофлоры влагалища** у женщин, впоследствии родивших самостоятельно и родоразрешённых абдоминальным путём, достоверных отличий в большинстве случаев не показали. Однако у женщин первой группы чаще присутствовали лактобациллы (частота обнаружения 76,5 против 57,7%), стрептококки (17,6 и 11,1%) и некоторые виды неспорообразующих анаэробных бактерий: фузобактерии (17,6 и 4,4%) и пептококки (17,6 и 2,2%).

Микробиологическое исследование проб, взятых **из толстой кишки** в те же сроки, показало вполне достаточный пул резидентной микрофлоры: лакто- и бифидобактерии (82,3 и 79,2%), эубактерии (100%), кишечная палочка (83,3%) и энтерококк (91,7%). Несколько выше официальных нормативных значений, рассчитанных в 2001 году, оказалось содержание кандид (10⁵ КОЕ/мл) и клебсиелл (10⁷ КОЕ/мл) в обеих группах.

Комментарий SP. Эти данные можно считать подтверждением тезиса о том, что микробный пейзаж трансформируется с такой скоростью, что научные представления о норме далеко не всегда успевают уследить за этим эволюционным процессом.

Ко второму этапу, **на 38-й неделе** беременности, при изучении микрофлоры **влагалища** у всех женщин достоверно возросла частота обнаружения и среднее количество лактобактерий (с 67,7 до

91,7%; с 10^3 до 10^5 КОЕ/мл). Тем не менее нормальный лактобациллярный пул (от 10^6 КОЕ/мл) регистрировали только у 38% беременных. Было прослежено увеличение частоты обнаружения бифидобактерий (с 26 до 53,1%) и стрептококков (с 14,6 до 56,2%) в сравнении с предыдущими показателями, обнаруженными в 32 нед. Кроме того, у всех условно здоровых женщин, готовящихся к первым в жизни родам, авторы отметили повышение **степени «чистоты» влагалища**: реже обнаруживали золотистый стафилококк (с 62,5 до 37,5%), кандиды (с 32,3 до 6,2%), превотеллы, бактероиды, пропионовокислые бактерии. Отсутствовали энтерококки, энтеробактеры, кишечные палочки и некоторые неклостридиальные анаэробы (фузобактерии и пептококки).

В **резидентном** компоненте микробиоценоза **толстой кишки к 38-й неделе** беременности определилась положительная динамика: во всех случаях обнаруживали лакто- и бифидобактерии (притом частота обнаружения и их количество у каждой обследуемой были **достоверно выше**, чем в 32 нед), кишечную палочку и энтерококки. Значимых различий между группами не установлено.

Что касается **факультативного** состава экосистемы кишечника, то здесь значительно возросла частота обнаружения клостридий (с 15,6 до 43,7%), клебсиелл (с 17,7 до 37,5%) и кандид (с 14,6 до 62,5%).

Таким образом, с приближением срока родоразрешения в микрофлоре толстой кишки пациенток зарегистрированы **дисбиотические изменения**, носившие, впрочем, компенсированный субклинический характер — женщины не жаловались на дисфункцию желудочно-кишечного тракта.

Комментарий SP. Даже зная о том, что подготовка к родам представляет собой глобальный процесс, затрагивающий практически все системы организма женщины, нельзя не отметить весьма интересную **реакцию микробиоты** толстой кишки на приближение «финальной черты» гестации.

Факультативные участники копят разнообразие, а основные симбионты уплотняют свой пул, по всей видимости «выстраиваясь на парад», одновременно стараясь помешать условным патогенам реализовать инфекционный потенциал. Накопление невоспалительной микробиоты **в родовых путях** значительно снижает вероятность травм промежности в родах. Факультативным патогенам во влагалище делать нечего, поэтому их «выставка» и проходит в толстой кишке, откуда «антигенные пробники» для адаптации плод получает посредством транслокации микробов через стенку толстой кишки (см. далее).

Может быть, именно поэтому опытные акушеры так настаивают на отказе от очистительной клизмы при подготовке к родам? Ведь в естественных условиях порядка 90% детей рождаются в переднем виде («спинкой кпереди»), притом во втором периоде возникает значительная вероятность контакта рождающегося младенца с микробиотой нижних отделов ЖКТ матери. Может быть, в этом и есть «великая сермяжная правда»?

Родили и посеяли

Как было сказано выше, принято считать, что здоровый плод стерилен, равно как и его меконий. Тем не менее авторы публикуемого исследования зарегистрировали **рост микроорганизмов** при бактериологическом посеве **мекония у 82,3%** условно здоровых новорождённых в обеих группах.

Комментарий SP. Памятью о преимущественно транслокационном механизме заселения ЖКТ плода (см. инфографику в рубрике «88-я полоса»), превалирование облигатно-патогенных бактерий в меконии здоровых новорождённых можно назвать своеобразной **«превакцинацией»**, организуемой иммунокомпетентными клетками матери во время беременности (см. ниже)²⁸. Инактивированные (но потенциально способные вызвать дисбиотические изменения) микроорганизмы, «упакованные» в дендритные клетки, с током **лимфы** попадают в материнский **кровоток**, а оттуда активно мигрируют сквозь плацентарный барьер в амниотическую жидкость плода. При заглатывании происходит антигенное «знакомство» формирующейся иммунной системы и возбудителя, своеобразное выполнение «домашнего задания» по выработке иммунитета — подготовка толстой кишки ребёнка к внеутробной жизни.

Меконий

В результатах исследования мекония условно здоровых детей, рождённых от условно здоровых матерей, доминировали энтерококки, эпидермальные стафилококки и коринеформные бактерии (58,2; 55,7 и 53,2% соответственно). Реже выделяли кишечную палочку (41,7%), причём обязательно лактозанегативную, а в 18,2% проб ещё и с гемолитическими свойствами. Хотя в норме у взрослых основную симбионтную микрофлору толстой кишки составляют бифидобактерии, в меконии только что появившихся на свет детей их находили лишь в 5,2% проб, причём только у прошедших через естественные родовые пути (и, возможно, имевших непосредственный контакт с микрофлорой толстой кишки в период изгнания). Особых **различий в микробном спектре мекония** у новорождённых обеих групп не выявлено (см. инфографику).

Характеристика кишечной микрофлоры детей первых дней жизни претерпевает значительные изменения. В целом они представляют собой **постоянное селективное вытеснение** разнообразных условных патогенов, стремящихся колонизировать ещё недостаточно защищённые адаптивным иммунитетом носоглотку и ЖКТ новорождённых раньше, чем это сделают представители нормальной микрофлоры.

[Уже на 5-е сутки различия в составе микробиоты ЖКТ детей, прошедших через естественные родовые пути и появившихся на свет при кесаревом сечении, оказались минимальны — благодаря раннему прикладыванию к груди, эксклюзивному грудному вскармливанию и совместному пребыванию с матерью.]

Все хороши

Интересны результаты, полученные при оценке микробного состава фекалий новорождённых. Независимо от способа родоразрешения прослежена чёткая закономерность колонизации толстой кишки представителями резидентной и факультативной симбионтной микрофлоры. При этом в течение 5 сут отмечен экспоненциальный рост численности микроорганизмов. Зафиксировано достоверное увеличение ($p < 0,05$) бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки, энтерококков и эпидермального стафилококка в обеих группах. Кандиды, клебсиеллы и клостридии появлялись у всех новорождённых к 5-м суткам.

Бифидо- и лактобактерии присутствовали практически с одинаковой частотой (76 и 88,5%), хотя количество лактобактерий было на два порядка ниже, чем бифидобактерий. Энтерококк, равно как и эпидермальный стафилококк, выделяли у 100% детей (10^7 и 10^4 КОЕ/мл соответственно), кишечную палочку — более чем у половины (70,8%). Снизилась частота обнаружения золотистого стафилококка (22,9%) по сравнению с предыдущим сроком исследования.

Другими словами, различия в составе микробиома рассматриваемой локализации у детей обеих групп на 5-е сутки ока-

зались минимальны. Энтеробактер и микрококки наблюдали только у детей, рождённых естественным путём. Кроме того, достоверно чаще в этой группе регистрировали бифидо-, коринебактерии и кишечную палочку ($p < 0,05$). Клебсиеллы и клостридии оказались прерогативой «кесарят».

Можно предположить, что в настоящее время способ родоразрешения условно здоровых матерей существенно не влияет на процесс становления микробиоты кишечника условно здоровых новорождённых.

Комментарий SP. Тот факт, что на 5-е сутки в фекалиях новорождённых обеих групп не выявлено особых различий микробного спектра, озадачивает, поскольку все мы привыкли считать, что именно характер контаминации во время родов принципиально влияет на становление микробиоты и последующее здоровье ребёнка, а при естественном и оперативном родоразрешении эти процессы весьма различаются.

Тем не менее при некотором размышлении становится ясно, что обсуждаемый факт — прекрасная иллюстрация профилактической мощи современных перинатальных технологий, которые у всех участниц исследования были соблюдены достаточно чётко — всех младенцев прикладывали к груди сразу после рождения и все они находились на грудном вскармливании. Таким образом, все «внутриутробные участники», имея сопоставимый «бактериальный багаж» при рождении (см. инфографику), впоследствии получили одинаковую симбионтную микрофлору — при раннем прикладывании к груди, совместном пребывании с матерью, получая только грудное молоко.

МИКРОБИОТА МЕКОНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ НА ПЕРВЫЕ СУТКИ

	Рождённые через естественные родовые пути	Рождённые посредством кесарева сечения
<i>Corynebacterium</i>	55%	51,3%
<i>Enterococcus</i>	60%	56,4%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42,5%	69,2%
<i>Escherichia coli</i>	45%	38,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	40%	30,8%

ВЫВОД: Содержимое бактериального «багажа», с которым новорождённые обеих групп пришли в мир, практически не зависело от способа разрешения.

[Искключительно важную роль во внутриутробном и интранатальном формировании микробиоты плода играет бактериальный спектр толстой кишки матери.]

А вдруг погрешность?

Чтобы проконтролировать «правильность построения» выводов, исследователи ввели четвёртую «контрольную точку» — изучили пробы носоглоточной слизи, взятые сразу после рождения детей. Было особенно интересно сравнить, каким путём произошло бактериальное обсеменение этой области, соответствуют ли полученные микробы комплексу признаков выявленной микрофлоры в кишечнике или влагалище матери или привнесены ятрогенно?

Завершающий этап исследования предполагал анализ корреляционных отношений по Спирмену между изучаемыми биотопами. Взаимосвязь, отдельно рассчитанная для каждого вида симбионтной микрофлоры, подтвердилась для биотопов «кишечник беременной — меконий + носоглоточная слизь новорождённых» независимо от способа родоразрешения. Обнаружение точно таких же факультативных симбионтов в меконии новорождённого, как и в нижних отделах ЖКТ матери, косвенно подтверждает активность транслокационного механизма передачи бактериальной информации от матери к плоду во время беременности.

Бесспорно, большое значение в становлении микробиоценоза ребёнка имеет микробный состав влагалища. При сравнении микрофлоры влагалища и мекония в обеих группах прослежена статистически значимая корреляционная связь для золотистого стафилококка. Для коринебактерий аналогичная тенденция выявлена в группе детей, рождённых естественным путём ($p < 0,01$).

Тем не менее, как показало исследование, исключительную роль в бактериальном заселении ЖКТ новорождённого играет **микробиота толстой кишки беременной**. Большинство коррелятивных связей независимо от способа родоразрешения установлено именно для этой локализации. Выделение энтерококка, кишечной палочки и энтеробактера из мекония соотносилось с их обнаружением в толстой кишке женщины ($p < 0,01$). Умеренная, но статистически значимая связь ($p < 0,01$) зафиксирована и для бифидобактерий у детей, рождённых путём кесарева сечения ($p < 0,01$). Идентичность представителей факультативных симбионтов в меконии плода и нижних отделах ЖКТ матери ставит под сомнение утверждение о колонизации основных экосистем ребёнка после рождения. Отсутствует и уверенность в существенном влиянии **способа родоразрешения** на процесс становления микробиоты кишечника, поскольку в исследовании принимали участие условно здоровые первобеременные, а единственным показанием к кесареву сечению во второй группе были офтальмологические нарушения. Отдельно необходимо отметить, что все новорождённые были приложены к груди **в одни и те же сроки**, находились в палатах «Мать и дитя» и получали только грудное молоко.

Докопаться до...

«Первой ласточкой» признания **транслокационного пути** передачи микробиоты от матери к плоду стала тема лактации: принять мысль о том, что в грудном молоке **есть бактерии**, мировому научному сообществу оказалось проще, чем перестроить взгляды на внутриутробную стерильность плода.

Процесс транслокации особенно активизируется именно во время гестации: «нагруженные» бактериями дендритные клетки мигрируют из пейеровых бляшек в брыжеечные лимфатические узлы, а оттуда с током лимфы поступают в кровотоки, откуда проникают в молочную железу и экскретируются с молоком²⁸. Этот механизм обеспечивает взаимодействие **иммунной системы новорождённого с макрофагами матери**, содержащими бактерии или их иммуноген-



ные фрагменты^{2,6,17}. Обнаружение кишечной палочки, энтерококков, стафилококков и других бактерий в меконии плода — также результат транслокации бактерий из пищеварительной системы матери в лимфатическую, а оттуда — в кровотоки^{2,28}.

Снабжение лактирующей молочной железы симбионтами посредством транслокационного механизма — важная составляющая **иммунологического импринтинга новорождённого**²². Принципиально важно, что штаммы бактерий, обнаруженные в грудном молоке, кишечнике кормящей и ЖКТ новорождённого, **идентичны**²¹.

Как таковой механизм вертикальной передачи симбионтов известен микробиологам уже более 100 лет¹³, но активное исследование феномена **миграции микроорганизмов** в системе «мать—плод» у человека началось всего лишь в 2008–2009 годах. Поскольку незаменимые симбионты не могут существовать вне организма хозяина (на то они и симбионты), поступление их из окружающей среды невозможно, потому организм матери добросовестно передаёт необходимый «начальный капитал» своему потомству. Этот древний, эво-

дендротиты — неотъемлемые союзники эндогенной микробиоты. Формирование необходимой **толерантности** к симбионтам, а также **перенос** нужных (для антигенного «представления ко двору») бактерий по лимфатической системе из одного локуса в другой происходит при непосредственном участии этих инспекторов иммунной системы^{26,27}. Научный мир пока не располагает точным «расписанием движения» дендротитов с микроорганизмами, однако существуют убедительные доказательства об увеличении частоты транслокации **в период беременности и кормления грудью**²⁸.

Данные, полученные авторами настоящей публикации, отнюдь не единичны. При содействии Европейского исследовательского центра микробиологии и Центрального института микробиологических исследований Японии (2011) доказано, что источником первых бифидобактерий, колонизирующих кишечник плода, служат представители аналогичной экологической ниши беременной¹⁷.

В ту же копилку следует поместить зарубежные данные теперь уже 2015 года: с применением **количественного метода** идентификации бактерий (FISH) в самой первой порции мекония (в течение

успеть повлиять на ранний бактериальный состав и смазать «микробный пейзаж». В этом случае микроскопия и бактериальный посев мекония будут лишь отчасти отражать пренатальный характер колонизации кишечника плода.

Кроме того, предстоит изучить особенности процесса на фоне тех или иных **заболеваний матери**. И здесь неоценимо аналитическое подспорье, оказываемое возможностями доказательной медицины. Пока что массив данных по обсуждаемому вопросу невелик, но тенденции уже вполне ощутимы и уже в ближайшее время можно ждать первых метаанализов с подсказками о том, как именно акушеру-гинекологу **не мешать природе**, обращающей мощь микромира на пользу матери и плоду.



Смена парадигмы относительно того, **как и когда** заселяется микробиом ребёнка, — настоящая научная революция. Однако этот процесс занимает не один день и даже, как мы понимаем, не одно столетие, и новые аксиомы, с которыми охотно согласились бы микробиологи и клиницисты всего мира, пока не провозглашены. Пока мы ещё слишком мало знаем о принципах выбора, побуждающих дендритную клетку «взять как образец» тот или иной микроорганизм для внутриутробного иммунологического импринтинга.

Не было времени накопить убедительные данные и о том, как успех или провал пренатального «знакомства» с облигатными патогенами влияет на будущее здоровье ребёнка. Тем не менее «...искусство, как и медицина, не финал, а поиск. Вот почему мы, наверное, называем медицину искусством», — говорит в своих лекциях профессор истории медицины Филомена Энн Скотт (Philomena Anne Scott)²⁹. **Поиск** неопровержимых доказательств неклассического механизма колонизации экосистем новорождённого с учётом временного фактора и использованием новейших микробиологических технологий способен пролить свет на ранее неизвестные закономерности, столь важные для понимания «политики микромира». **SP**

[Обеспечение лактирующей молочной железы симбионтной микрофлорой по транслокационному механизму — важная составляющая иммунологического импринтинга новорождённого.]

люционно выгодный вариант заселения основных экосистем плода ещё предстоит детально изучить, но уже сейчас известно, что миграция микроорганизмов происходит гематогенным, лимфогенным путём либо при внутриклеточном переносе (транслокации) через базальную мембрану плаценты^{24,25}.

В качестве «общественного транспорта» для микроорганизмов выступают **дендритные клетки**, отростчатые макрофаги. Они не только способны эффективно **представлять антигены** Т- и В-лимфоцитам, прокладывая свои маршруты на границе с внешней средой (кожа, слизистые оболочки), но заодно эти клетки «перевозят» по лимфатической системе целые бактерии. Можно сказать, что

24 ч после родов) также были обнаружены бактерии. Около 66% детей имели признаки бактериального присутствия (средняя численность $15,4 \times 10^4$ клеток в грамме). Микробная композиция состояла из бифидобактерий, энтерококков, бактероидов, энтеробактера (что совпадает с данными авторов статьи; см. инфографику). Тем не менее оставшаяся треть образцов была стерильна¹⁸.

Безусловно, некоторые вопросы к методологии и полученным результатам существуют, первая из контраверсионных тем — **трудностандартизируемость** исследования мекония. Поскольку выделение первородного кала может происходить не сразу после рождения, микрофлора влагалища или кожи матери может

Библиографию см. на с. 146–150.

Овестин®

счастье зрелой жизни!

Эстриол



Овестин помогает устранить симптомы, вызванные дефицитом эстрогенов в период менопаузы:



Сухость¹



Жжение¹



Недержание¹

крем и свечи



ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва,
Пресненская наб. 6, стр.2,
Бизнес-Центр «Империя Тауэр», 31 этаж

¹ Инструкция по медицинскому применению Овестин свечей и крема
Свидетельство о регистрации:
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Хэлс» 22.07.2014
01-2015-OVE-01-2017-RUS-058-SS

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



молодильные яблоки XXI столетия

Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски



Авторы: Ирина Адольфовна Иловайская,
канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии
факультета усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
Константин Владимирович Войташевский,
канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина, Ольга Катаева

«...Невероятная, сногшибательная, ошеломляющая» — это лишь некоторые из восторженных эпитетов, которыми поклонники бондианы одарили Моника Белуччи, сыгравшую в кинофильме 2015 года подругу самого известного на планете супергероя — Джеймса Бонда.

Интересно, что актриса установила возрастной рекорд для этой роли — она стала первой спутницей легендарного агента 007, которой уже за 50. Своей внешностью, актёрской игрой и обаянием Моника категорически опровергает стереотип, согласно которому женщины, переступившие рубеж 45 лет, становятся менее привлекательными и активными. Великолепная и неотразимая актриса — яркий пример того, что и после этого возрастного рубежа женщина может многие годы оставаться в прекрасной физической форме, быть привлекательной и сексуальной. Современные медицинские **антивозрастные технологии, способные** не только действовать на внешний облик, но и **замедлять физиологические процессы увядания** (как, например, это делает менопаузальная гормональная терапия, МГТ), — реальность сегодняшнего дня. Женщина, принимающая МГТ по показаниям, обычно выглядит моложе своей сверстницы того же возраста, не получающей такое лечение. И кстати, женщины, получающие МГТ, живут дольше, и качество жизни у них выше (83,3 года в Европе и 76,7 года в России)^{1,2}. Осталось только убедить россиянок в пользе и, более того, в безопасности такого лечения.

К сожалению, как раз в этом и кроется основная сложность.

Несмотря на информационный бум последних лет, наши современницы, к сожалению, не располагают правдивыми и точными сведениями о некоторых чрезвычайно интересных и практичных возможностях современной медицины, в частности об anti-age терапии. И дело тут не в недостатке информации, а, наоборот, в её избытке: обилие средств «против старения» продиктовано большим спросом на них.

К сожалению, обычному человеку (а иногда и самому врачу) бывает непросто разобраться, какое из «молодильных яблочек» действительно «молодит». Тем более что вокруг МГТ, эффективность которой доказана во многих исследованиях, клубится густой «информационный туман» о её рисках и недостатках. Современных женщин уже после 40 лет страшат мысли о потере с возрастом внешней привлекательности, о проблемах в интимной сфере и об ухудшении здоровья. Тем не менее многие из них пребывают в первобытном неведении о том, что вовремя назначенная и правильно подобранная МГТ действительно способна решать эти проблемы, не сопровождаясь при этом неприемлемыми рисками.

Очевидно, что одним из решений столь непростой задачи может стать адекватная информация о МГТ, направленная как на пациенток, так и на врачей. Одновременно необходима и системная «работа с возражениями». Именно об этом — настоящая публикация.

С МГТ или без:
контраст налицо
и на лице

Проблема доступности достоверной информации относительно МГТ в большинстве экономически развитых стран мира почти решена, чего нельзя сказать о России. И это находит отражение в статистике применения метода: так, МГТ используют 55% жительниц Британских островов, 25% немок, 12% француженок. У нас же — около 1%³. И это при том, что примерно 70% россиянок, достигших естественной менопаузы, страдают от неприятной симптоматики⁴. Для большинства па-

[Обычному человеку (а иногда и врачу) бывает непросто разобраться, какое из «молодильных яблочек» действительно «молодит».]

циенток менопаузальные симптомы ассоциируются только с приливами, однако в этот период жизни возникают и другие многочисленные изменения здоровья, нарушающие самочувствие женщины.

Отказ от МГТ в целом связан по большей части с навязчивым страхом перед гормонами, причём гормонофобия присуща как пациенткам, так и представителям врачебного сообщества. Например, по результатам исследования одного

из корифеев отечественной эндокринной гинекологии, проф. В.П. Сметник, лишь 17–33% российских женщин акушеров-гинекологов перименопаузального возраста используют МГТ*.

Очень контрастно на этом фоне выглядят немецкие данные 2012 года⁵. При анкетировании (анонимный опрос) 3227 акушеров-гинекологов из Германии

* Сметник В.П. Заместительная гормональная терапия в климактерии // StatusPraesens. 2011. №2 (5). С. 50–54.

Реноме на чаше весов

Свой «вклад» в гормонофобические настроения внесло печально знаменитое исследование WHI — Women's Health Initiative («Инициатива во имя здоровья женщины»)». Главной задачей исследования было оценить вклад МГТ в первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. При амбициозном «замахе» (к исследованию планировали привлечь более 27 000 женщин) разработчики дизайна исследования допустили довольно грубую ошибку: в WHI были включены в основном женщины старше 60 лет (их было 2/3, средний возраст 63 года, временной интервал после менопаузы в среднем 14 лет), 36% пациенток получали антигипертензивное лечение, 34% страдали ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более), 19% принимали аспирин, и 13% имели повышенный уровень холестерина, нуждающийся в медикаментозной коррекции. Таким образом, даже при беглом взгляде видно, что дизайн исследования оставлял желать лучшего и пациентки были включены некорректно.

Первые негативные результаты заставили остановить исследование: частота венозных тромбозов увеличилась в 3 раза, чаще наблюдали инфаркты миокарда и рака молочной железы. Несмотря на прочие благоприятные показатели (сокращение колоректального рака, остеопороза и переломов), СМИ взорвались негативом в отношении гормональной терапии в постменопаузе, и её популярность резко пошла на спад.

Несколько лет понадобилось для повторного анализа данных. Основным продуманным выводом из исследования WHI стало следующее: гормональная терапия в постменопаузе с использованием конъюгированных конских эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата у женщин старше 60 лет, находящихся более 10 лет в постменопаузе, не обеспечивает первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и может сопровождаться повышением риска рака молочной железы. Однако у женщин в возрасте до 60 лет и не более 10 лет в постменопаузе отмечали снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Результаты других исследований также подтвердили эти наблюдения. Кроме того, было выявлено, что эффекты МГТ зависят от типа используемых препаратов (особенно прогестагенов).

После накопления пула положительных публикаций репутация заместительной гормональной терапии была окончательно восстановлена. Однако «осадак остался» — до сих пор многие врачи в качестве аргумента против МГТ произносят аббревиатуру «WHI».

(1538 женщин и 917 мужчин) 97% врачей ответили, что планируют или уже назначили МГТ самим себе или **своим жёнам**.

Апокалипсис старения

Перименопаузальный период — время существенных перестроек женского организма. В яичниках снижается синтез половых стероидов, возрастают уровни ФСГ, затем — ЛГ, в гипоталамо-гипофизарной системе нарушается выработка нейромедиаторов.

[Большинство современных исследований и научные работы прошлых лет показывают, что если МГТ начата в период перехода к менопаузе или в ранней постменопаузе, то благоприятные эффекты значительны, а риски побочных влияний минимальны.]

Эстрогены оказывают **многочисленные эффекты на различные органы и системы женского организма**, что становится причиной вегетативной и сосудистой дисфункции, потери минеральной плотности кости и дегенерации хрящевой ткани, метаболических нарушений, постепенного ухудшения состояния урогенитального тракта.

В начале климактерического периода женщины чаще беспокоят «приливы жара», потливость, тахикардия, нарушение эмоционального фона, расстройства сна, также нередки повышенная тревожность и приступы необоснованного страха⁷.

В дальнейшем появляется и прогрессирует атрофия урогенитального эпителия, что обуславливает урологические проблемы и усугубляет сексуальные расстройства.

Одновременно с вышеназванными процессами генерализованно сокращается синтез коллагена в соединительной ткани⁸. А это уже очень хорошо бывает видно в зеркале — на лице появляется больше морщин, а утраченная эластичность предательски проявляется обвисанием кожи под подбородком и по бокам лицевого овала.

Крайне негативные изменения происходят и в сосудистой системе: отсутствие защитных влияний эстрогенов ускоряет прогрессирование атеросклероза и становится причиной дисрегуляции сосудистого тонуса. Именно коронарная ишемия и артериальная гипертензия создают основу для главных причин человеческой смертности: инфарктов и инсультов.

В отсутствие эстрогенов прогрессивно ускоряется потеря минеральной плотности костей, что приводит к формированию остеопороза и служит фактором риска патологических переломов. Особенно опасны переломы шейки бедра и тел позвонков; они чреваты ин-

зволяет полностью устранить ранние симптомы, но и предотвращает более поздние проявления, в том числе дегенеративные заболевания ЦНС в более позднем возрасте.

Именно в связи с такими вескими доказательствами весьма закономерен вопрос: что заставляет врачей (и женщин) **не пользоваться** столь эффективным инструментом замедления старения? Ведь дефицит эстрогенов ускоряет именно этот физиологический, но крайне нежелательный процесс. Очевидно, что дело в рисках — боятся именно их. Известно, что при длительной комбинированной (эстроген-гестагенной) МГТ непредвзятые исследователи отмечают **дополнительный риск** венозной тромбоэмболии, инсульта и рака молочных желез. Однако так ли высоки риски, чтобы это стало безапелляционным основанием для отказа от тех положительных влияний на здоровье, которые может дать МГТ?

Агенты сосудистого сервиса

Почти половина всех смертей в РФ происходит из-за болезней сердечно-сосудистой системы. Статистика неумолима: смертность от ИБС в России втроекратно превышает аналогичные показатели в США и в 9 раз выше, чем в Японии¹². От заболеваний сердца и сосудов женщины умирают чаще, чем мужчины, хотя и в более пожилом возрасте¹³. На фоне дефицита половых стероидов в менопаузе резко возрастают кардиальные риски: ИБС и инфаркт миокарда выходят на первое место в структуре общей заболеваемости^{14,15}. Любопытно, что в последние годы женщины старших возрастных групп стали чаще, чем прежде, погибать вследствие инфарктов миокарда. Каковы причины этого весьма неблагоприятного тренда — социальные, экологические, эпигенетические, с точностью установить нелегко, однако снизить риск вполне реально.

Большую роль в прогрессировании болезней сердца и сосудов у женщин в климактерическом периоде играет дефицит эстрогенов. Известно, что эти гормоны оказывают **прямое протективное** влияние на сосуды. Эстрогены не-

валидностью, требуют дорогостоящего лечения и длительной реабилитации, и могут спровоцировать преждевременный уход пациенток из жизни⁹.

Всего этого успешно позволяет избежать **вовремя начатая МГТ** — она не просто **улучшает качество жизни**, но и вполне закономерно **снижает показатель общей смертности у женщин**¹⁰.

Вовремя — это когда?

МГТ назначают только по показаниям, и прежде всего для купирования менопаузальных и урогенитальных симптомов, для лечения и профилактики остеопороза. На сегодняшний день не существует какой-либо другой более эффективной терапии климактерического синдрома¹¹.

Углублённый анализ большинства современных рандомизированных контролируемых исследований и научных работ прошлых лет показывают, что **если МГТ начата в период перехода к менопаузе или в ранней постменопаузе, то благоприятные эффекты значительны**, а риски побочных влияний минимальны. В такой ситуации терапия не только по-

посредственно регулируют вазодилатацию — как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую. Кроме того, от них зависят пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки и нормальное функционирование эндотелия¹⁶. Дополнительно эстрогены подавляют синтез провоспалительных хемокинов. Именно благодаря всем этим эффектам женские половые стероиды подавляют патологическую перестройку сосудов и защищают от атеросклероза¹⁷.

Выраженное **сосудорасширяющее** действие эстрогенов обусловлено активацией синтеза оксида азота (NO) и подавлением активности вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1, ангиотензина II, катехоламинов). Клетки эндотелия под влиянием эстрогенов активно производят NO, и это позволяет им подавлять агрегацию тромбоцитов и процессы свободнорадикального окисления, а значит, успешно **противостоят тромбообразованию и воспалению**. Интересно, что при длительном приёме эстрогены у женщин в менопаузе активируют продукцию макрофагами матриксных металлопротеиназ. Эти ферменты разрушают атеросклеротические бляшки и становятся мощным препятствием на пути атеротромбоза¹⁸.

У здоровых женщин моложе 60 лет МГТ достоверно снижает риск коронарных катастроф и инсультов¹⁹. Более того, следует помнить, что прогестагены, особенно с андрогенной активностью, оказывают неблагоприятное влияние на поражённые атеросклерозом сосуды, однако его можно свести практически к нулю, используя их нейтральные представители. Так, препараты этого ряда, лишённые андрогенного действия, оказываются надёжными помощниками эстрогенам в стимулировании синтеза NO. Наиболее изученный представитель метаболитически нейтрального прогестагена — **дидрогестерон**. Данные многочисленных исследований подтверждают, что добавление к эстрогенам дидрогестерона усиливает у пациенток положительные эффекты МГТ^{20–24}.

Известно, что длительные и тяжёлые вазомоторные симптомы климактерия могут быть предикторами болезней как сердца, так и **сосудов головного мозга**⁷. Вот почему своевременное назначение МГТ можно считать своеобразной **профилактикой** мозговых сосудистых катастроф.

Таким образом, основой антивозрастной стратегии в перименопаузе можно оправданно считать назначение эстрогенов в комбинации с гестагенами, лишёнными дополнительной гормональной активности, например с дидрогестероном²⁵. Он не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической или кортикоидной активностью, а также имеет высокую аффинность к прогестероновым рецепторам. Дидрогестерон метаболитически нейтрален, он не связывается с другими стероидными рецепторами и не мешает действию эндогенных эстрогенов — этот препарат безопасен при длительном использовании в качестве компонента МГТ²⁶. Данные многих наблюдательных исследований убедительно доказывают безопасность такого рода терапии^{27,28}.

Согласно выводам масштабного обзора, охватившего 19 исследований и более 40 тыс. пациенток, принимавших МГТ, начало терапии **не позднее 10 лет от менопаузального перехода ассоциировано со снижением как частоты болезней коронарного сосудистого русла (на 50%!)**, так и общей смертности от всех причин (на 30%)²⁹. Данные высокой степени



© gauljell / Shutterstock.com

Уязвимое сердце

Известны заболевания сердца, напрямую связанные с постменопаузой, например **кардиомиопатия такоцубо** (стрессовая кардиомиопатия, СКМП). Поводом для экзотического названия послужило сходство анатомических изменений левого желудочка с ловушкой для осьминога, традиционно используемой японскими рыбаками (ловушка представляет собой кувшин специальной формы): развивается транзиторное шарообразное расширение верхушки левого желудочка¹⁰. Это неишемическая кардиомиопатия, для которой характерно **внезапное преходящее снижение сократимости миокарда**. Проявлениями СКМП у женщин пожилого возраста бывают эпизоды острой боли за грудиной вследствие психоэмоциональных переживаний; при этом происходит преходящее нарушение сократительной функции левого желудочка. Через некоторое время сократимость восстанавливается.

Причины развития этого заболевания пока остаются загадкой. Однако уже сейчас многие исследователи полагают, что ключевой механизм СКМП — **дефицит эстрогенов**. Именно он обуславливает повышенную чувствительность миокарда к катехоламинам, особенно при их высокой концентрации в условиях стресса.



В 2015 году Монике Беллуччи исполнился 51 год, и она сыграла «роковую женщину» Джеймса Бонда

[Основой антивозрастной стратегии в пери- и постменопаузе можно оправданно считать назначение эстрогенов в комбинации с гестагенами, лишёнными дополнительной гормональной активности.]

доказательности свидетельствуют о том, что риск сердечно-сосудистой и общей смертности при своевременно начатой терапии **не повышается**⁹, и это развеивает **миф** о том, что современная МГТ способствует острым нарушениям мозгового кровообращения.

Вариант без тромбоза

Существенным барьером для назначения МГТ многие врачи считают повышение риска венозных тромбозов.

Действительно, на фоне перорального приёма эстрогенов и некоторых видов гестагенов риск тромбоэмболии лёгочной артерии в той или иной степени возрастает, однако клинически значимые события обычно развиваются только **при дополнительных факторах риска**, к которым можно отнести³⁰:

- наследственные тромбофилии (наличие лейденской мутации фактора V, повышения уровня фактора IX, низкого уровня антитромбина III);
- длительное положение сидя (например, длительный авиаперелёт или автопутешествие);
- наличие хронической венозной недостаточности;
- семейный анамнез тромбоэмболий;
- возраст старше 60 лет;
- травма или хирургическое вмешательство;
- избыточный вес или ожирение;
- курение.

Если показания и противопоказания к МГТ были проанализированы некорректно или подобран неподходящий вид терапии, риск венозных тромбоэмболий может возрастать до 80–90%. Именно поэтому **указание в анамнезе** или познание на подобные факторы риска

следует расценивать как **«отвод»** для пероральных эстрогенов и некоторых видов гестагенов.

Масштабное мультицентровое исследование ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk) показало, что повышения риска венозных осложнений на фоне приёма МГТ можно избежать³¹. В исследовании принимали участие женщины в постменопаузе в возрасте от 45 до 70 лет, использующие МГТ. Было установлено, что риск венозных тромбоэмболий на фоне МГТ зависит от двух факторов:

- пути доставки эстрогенов;
- комбинации с некоторыми видами синтетических прогестиннов.

Пероральный приём эстрогенов за счёт первичного метаболизма в печени сопровождается некоторым снижением антикоагуляционной активности крови, однако **трансдермальные эстрогены**

не оказывают отрицательного влияния на систему гемостаза. **Производное прегнана** — дидрогестерон — также не повышает частоту тромбозов даже при пероральном применении, однако риск тромбозов повышается при использовании некоторых других видов синтетических прогестинов (например, норэтистерона)³¹.

Масса тела и липидный профиль

Один из самых стойких и распространённых женских мифов — МГТ провоцирует прибавку массы тела. Справедливо ли это утверждение?

Возраст после 45 лет сам по себе повышает вероятность ожирения у женщин. Снижение уровня эстрогенов в перименопаузе усугубляет эту тенденцию, зачастую превращая стандартные мероприятия по коррекции веса в малоэффективные попытки.

Факт, что **применение МГТ не сопровождается прибавкой массы тела**, вполне убедительно доказали результаты мета-анализа 28 крупных рандомизированных исследований с участием около 30 тыс. женщин³². Однако сама по себе гормонотерапия не способна обеспечить снижение веса. Именно поэтому очень важно назначить МГТ до того, как стали прибавляться лишние килограммы.

Ожирение (особенно висцеральное), артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушения углеводного обмена — звенья «менопаузального метаболического синдрома»³³, патогенетически ассоциированного всё с тем же дефицитом эстрогенов³⁴. Известно, что каждый набранный сверх нормы килограмм увеличивает вероятность болезней сердца и сосудов³⁵. Однако эстрогены до определённого этапа весьма уверенно контролируют жировой обмен. Возрастное понижение концентрации этих гормонов как раз и делает женщину уязвимой перед ожирением. В этом случае совершенно очевидна необходимость использовать свойство эстрогенов независимо от типа и способа их введения снижать уровень атерогенных липидов³⁴.

Однако и к выбору прогестина в этой комбинации тоже следует подходить взвешенно, поскольку некоторые виды прогестинов с остаточной андрогенной или глюкокортикоидной активностью снижают уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и обладают другим действием, ослабляющим позитивные эффекты эстрогенов.

Онкологические риски — страхи и реальность

От болезней сердца и сосудов погибает в 10 раз больше женщин, чем от рака молочной железы, однако отказ от гормонотерапии зачастую обусловлен не страхом тромбозов и инфарктов, а боязнью онкологических заболеваний³⁶, пусть и не столь масштабной.

Знакомая практикующим врачам картина — канцерофобия порождает и поддерживает гормонофобию. По результа-

там статистического опроса жительниц США относительно возможных причин смерти на первом месте оказался рак молочной железы — за него высказались 39% респонденток. В реальной жизни от этого заболевания погибают лишь 4% женщин, тогда как основная причина женских смертей — все те же болезни сердечно-сосудистой системы. Они обуславливают 45% общей летальности³⁷.

Рак молочной железы. Бытует мнение, что МГТ длительностью свыше 5 лет увеличивает риск РМЖ. Оправдано ли оно? Да, однако только в отношении длительного приёма препаратов с некоторыми видами прогестинов. У женщин, принимавших в составе комбинированной гормональной терапии норэтистерон, через 10 лет терапии риск РМЖ возрастает втрое, на фоне медроксипрогестерона ацетата — почти вдвое. Однако у принимающих **низкодозированные эстрогены в комбинации с дидрогестероном риск не увеличивается**³⁸. Таким образом, чтобы минимизировать онкологические риски, следует отдавать предпочтение низким дозам эстрогена в сочетании с метаболически нейтральным прогестагеном.

[Дидрогестерон метаболически нейтрален, не связывается с другими стероидными рецепторами, не мешает действию эндогенных эстрогенов, а также безопасен в качестве компонента МГТ.]

Рак эндометрия. Важно помнить, что при сохранённой матке противопоказана МГТ только эстрогенами (без добавления прогестинов). Прогестагены добавляют в состав препарата как раз для того, чтобы защитить эндометрий от стимулирующего влияния эстрогенов и избежать гиперплазии и рака эндометрия. Наиболее надёжную защиту оказывает **непрерывный режим комбинированной терапии, который ассоциирован с более низкой частотой гиперплазии эндометрия и рака**, чем в целом в популяции³⁹.

Рак яичников. Данные о риске рака яичников на фоне длительной МГТ противоречивы. В некоторых исследованиях отмечен повышенный риск рака этой локализации у женщин, принимающих только эстрогены, в отличие от пациенток, использующих комбинированную МГТ. Другие исследователи, опубликовав свои наблюдения в текущем, 2015 году, утверждают, что разницы между режимами и типами МГТ для рисков рака яичников не существует⁴⁰.

В настоящее время нет убедительных данных в пользу того, что МГТ провоцирует рак яичников у женщин в постменопаузе. И хотя известно, что этот риск ассоциирован со множеством причин и с возрастом становится выше⁴¹, тем не менее большинство учёных констатируют, что **МГТ длительно до 5 лет не влияет на риск рака яичников**⁴². Применение гормональной терапии после удаления яичников по поводу эпителиального рака также не сопровождается увеличением риска рецидива опухоли и не влияет на уровень выживаемости пациенток⁴³.

Многокомпонентность как стратегия

Группа исследователей из Великобритании в 2013 году⁴⁴ представила результаты метаанализа, посвящённого эффективности и безопасности комбинированной МГТ у женщин в постменопаузе. Согласно представленным данным, пероральный приём комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона (входит в состав препарата «Фемостон») обладает сразу несколькими положительными качествами.

- Эффективно купирует вазомоторные симптомы (более 75% пациенток).
- Повышает минеральную плотность кости и снижает частоту переломов на 27%.
- Нормализует липидный профиль крови у женщин с нормальным уровнем триглицеридов (снижает содержание холестерина и ЛПНП, повышает концентрацию ЛПВП).
- Повышает чувствительность тканей к инсулину.
- Сокращает вероятность развития абдоминального ожирения и артериальной гипертензии.
- При непрерывной схеме приёма значительно сокращает риск гиперплазии и рака эндометрия.
- Не повышает риск геморрагического инсульта.
- Не увеличивает риск венозной тромбоэмболии.
- Обладает лучшим профилем безопасности в отношении риска РМЖ.
- Не повышает риски рака других локализаций.

Выбор прогестина с благоприятным метаболическим профилем — абсолютно необходимое условие при планировании МГТ. Пример такого прогестина — дидрогестерон. Его молекулярная структура чрезвычайно сходна с эндогенным прогестероном, однако имеет и свои уникальные особенности, благодаря которым его биодоступность повышена. Отличительная особенность дидрогестерона в сравнении с другими прогестинами — **эксклюзивное** взаимодействие с рецепторами прогестерона. Соответственно, он не имеет эстрогенной, андрогенной или аденокортикоидной активности, не способен трансформироваться в эстрогены и лишь в эндометрии обладает антиэстрогенной активностью⁴⁵.

Дидрогестерон не изменяет коагуляционный потенциал и липидный состав крови, не вызывает нарушения толерантности к углеводам, не проявляет гепатотоксичности, не обладает термогенным эффектом, практически не влияет на водный и электролитный баланс. Его потенциал в отношении благотворного влияния на эндотелий и уменьшения смертности от заболеваний сердца и сосудов⁴⁶ ещё недооценён в практике — это дело как настоящего, так и ближайшего будущего. Тем не менее исследования уже постулируют, что дидрогестерон можно считать бесспорным лидером при выборе «соратника» для эстрогена при планировании МГТ, в том числе у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом⁴⁷.

Рак шейки матки. Ни в одном из опубликованных за последние 30 лет исследований не было получено доказательных данных о взаимосвязи МГТ с высокой вероятностью рака шейки матки^{48,49}. Кроме того, назначение МГТ не противопоказано даже после радикального лечения рака этой локализации независимо от гистологического строения опухоли, кроме рабдомиосаркомы⁵⁰.

Что касается рисков рака других локализаций, то оказалось, что комбинированная МГТ даже несколько снижает вероятность поражения толстой кишки и лёгких у некурящих женщин без метаболического синдрома^{51–54}.

К счастью, **даже при длительном использовании современной комбинированной гормональной терапии онкологические риски** — а именно они больше всего пугают и пациенток, и врачей — **остаются низкими**. Более того, уже существуют комбинированные препараты с минимальной дозой гормонов, различными вариантами введения, содержащие идентичные натуральным гестагены, и профиль рисков у них отличается высокой безопасностью.

Тем не менее, **чтобы снизить вероятность нежелательного развития событий, врачу следует тщательно планировать назначение препаратов** с учётом всех возможных противопоказаний и внимательно наблюдать за пациенткой все годы приёма МГТ. Решение о продлении терапии принимают ежегодно, индивидуально, по результатам обследования, с учётом баланса пользы и риска.



Искоренение человеческого страха — чрезвычайно сложная психологическая задача. Это чувство имеет глубокие корни, которые тянутся к инстинктам. Тем не менее многие страхи на проверку оказываются **иррациональными**. Это касается и современной гормонофобии, которой страдают и пациенты, и нередко врачи. И только доказательная медицина — тот самый фонарь, который своим светом разгоняет мрак заблуждений и неоправданных опасений. Качественные рандомизированные контролируемые исследования с хорошим дизайном и репрезентативной базой позволяют освободиться от балласта околонаучных догм, домыслов и мифов. На сегодня доказано, что МГТ — наиболее эффективное средство борьбы с проявлениями перименопаузы и сохранения качества жизни в постменопаузе. Именно поэтому современным врачам пора уже освободиться от оков гормонофобии и, вооружившись новейшими данными, **без страха и упрёка** помогать своим пациенткам сохранять здоровье, красоту, активность и ясный разум.

«Жизнь после 40 только начинается...» Женщина в любом возрасте может оставаться привлекательной, здоровой и деятельной. И если климактерические симптомы не дают ей так себя ощущать, тут без МГТ просто не обойтись. Эта терапия позволяет на годы отодвинуть начало «возрастных» болезней, и поэтому МГТ можно по праву считать «молодыми яблоками» XXI века. Однако это яблоки «с секретом» — они оказывают своё действие только при определённых условиях, и надо знать, какой сорт, когда и как принимать. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.

Универсальный препарат ЗГТ для индивидуального подхода

 **фемостон®**  **конти**
17β-эстрадиол+дидрогестерон

[illegible][illegible]

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

 **Abbott**
A Promise for Life
RUFMS130374(1) or 29.09.2015

RUFMS130374(1) от 29.09.2015



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Кузнецова И.В., Бриль Ю.А., Симоновская Х.Ю. Репродуктивные потери при внутриматочных гематомах: не только выкидыш // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 89–95.

• Радзинский В.Е., Дикке Г.Б., Манухин И.Б. Сравнительная оценка безопасности, переносимости и удовлетворённости пациенток результатами применения внутриматочной гестагенсодержащей системы «Мирена» и медьсодержащих ВМК // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 96–104.

ретрохориальные гематомы. ЭВОЛЮЦИЯ СОЗНАНИЯ

Репродуктивные потери при внутриматочных гематомах:
не только выкидыш



Авторы: Ирина Всеволодовна Кузнецова, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Юлия Альбертовна Бриль, Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

Ещё совсем недавно (около 15–20 лет назад) многие акушеры-гинекологи пребывали в неведении об отдалённых последствиях внутриматочных кровоизлияний в области плодного яйца. Результаты исследований, полученные до плотного внедрения методов доказательной медицины в акушерство и гинекологию, отрицали угрозу для дальнейшей гестации, исходящую от разрешившихся в I триместре ретрохориальных гематом^{1,2}. Врачи ошибочно считали «благополучную» пролонгацию беременности после частичной отслойки хориона свидетельством того, что угроза миновала окончательно и бесповоротно.

Ошибались клиницисты не только в прогнозах, но и в оценке этиологических факторов отслойки плодного яйца, придавая **неоправданно высокую** значимость чрезмерным физическим воздействиям. Тем не менее за последние годы стало доподлинно известно, что травма — лишь **последняя капля** в чаше, «наполненной до краёв» другими вескими причинами невынашивания, главным образом гормональными, иммунными и генетическими нарушениями.

Сегодня мнимость благополучия после разрешения ретрохориальных гематом, равно как и опасность любых состояний, негативно влияющих на маточно-хориальный кровоток, доказана самым убедительным образом. Собран большой массив данных об опасности для беременности внутриматочных гематом **любого** объёма, **любой** локализации и на **любом** гестационном сроке. Даже незначительную отслойку плодного яйца следует считать предиктором грядущих осложнений беременности — в этом как раз и состоит **эволюция научных представлений** о внутриматочных гематомах в гравидарный период.

При нормально развивающейся гестации в пограничной зоне, расположенной между трофобластическим эпителием хориальных ворсин и децидуальной оболочкой матки, **всегда** существует зона **перманентно нарушенной целостности маточных сосудов**, по сути — ограниченное хорионом кровотечение из спиральных артерий. Получается, что разрушенные трофобластом спиральные артерии эндометрия впадают в своеобразные «озерца» крови, в которые погружены ворсины хориона, осуществляющие обмен газами, водой и питательными веществами.

Объём интервиллёзного пространства очень мал. При микрокровотечениях кровь возвращается в венозное русло матки, поэтому при УЗИ **свободную** жидкость позади плодного яйца не обнаруживают. Её появление говорит о формировании **внутриматочной гематомы**, что обычно имеет для гестации довольно печальные последствия.

Статистика в минус

Частота отслойки хориона **в популяции** составляет примерно **3%**³, в зависимости от выборки и гестационного срока может варьировать в широких пределах — от 0,5 до 39,5%³⁻⁵. У женщин с **привычной потерей беременности**, не прошедших прегравидарную подготовку, частота внутриматочных гематом в I триместре достигает 57%, во II — 36%. Если супружеская пара с рецидивирующим невынашиванием готовится к зачатию, то риск снижается в 1,5–2,5 раза, но не устраняется полностью, достигая в I триместре 21%, а во II — 23%.

Предрасполагающие факторы (иммунные и эндокринные нарушения, хроническое воспаление эндометрия и эндотелиальная дисфункция и др.) нарушают процесс инвазии трофобласта, формируя основу для ранних и поздних осложнений гестации, поскольку неполноценная связь плодного яйца со стенкой матки рано или поздно усугубляется частичной (или полной) **отслойкой хориона**. На участке имплантации формируется **гематома**, объём которой и предопределяет прогноз.

Массивные субхориальные гематомы площадью **более половины** маточной поверхности плодного яйца⁶

губительны для 25–50% эмбрионов⁷; сохранившиеся беременности автоматически попадают в группу риска осложнений. При геморрагиях **меньшего объёма**, хотя гестация и не прерывается, перспектива благоприятного разрешения беременности тоже довольно сомнительна: так, каждая **третья** гестация оканчивается **досрочно** (33,3%), а четверть детей, родившихся в срок, внутриутробно страдали от гипоксии лёгкой или умеренной степени и нередко имеют задержку роста⁴.

FAQ по гематомам

Ретрохориальные гематомы чаще всего формируются **в I триместре**. При частичной отслойке хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки происходит кровоизлияние со скоплением крови в субамниотическом или субхориальном пространстве. Именно поэтому клинически гематомы в I триместре подразделяют на субхориальные (ретрохориальные и краевые) и субамниотические.

[У женщин с привычной потерей беременности, не прошедших прегравидарную подготовку, частота внутриматочных гематом в I триместре достигает 57%, во II — 36% (при популяционной вероятности 3%).]

- **Ретрохориальные** гематомы расположены между хорионом и маткой; при этом сгустки крови на материнской поверхности сдавливают ворсинчатое дерево вплоть до хориальной пластинки.
- **Краевые** гематомы характеризуются периферической отслойкой хориальной пластинки от ворсинчатого дерева с массивным скоплением тромботических масс⁸.
- **Субамниотические** гематомы локализуются между амниотической оболочкой и хориальной пластинкой. Это достаточно редкий вид (в общей структуре их частота не превышает 4%) и наименее опасный: так, риск гипоплазии хориона при субамниотической гематоме в 4 раза ниже, чем при субхориальной⁹.

Наиболее часто развиваются краевые и ретрохориальные гематомы — **до 81%** в общей структуре внутриматочных кровоизлияний.

Особняком стоит редкий, но очень опасный вид внутриматочных гематом — **массивный субхориальный тромбоз** (Breus mole — кровяной занос Бреуса*). Развитие последнего — это практически всегда приговор для беременности^{10,11}. Сам Карл Бреус (Breus С.) предполагал такую хронологию событий: массивная тромбогематома, по его мнению, лишь «подводит черту» под уже свершившимся фактом — антенатальной гибелью плода. В такой ситуации оболочки плодного яйца некоторое время ещё продолжают расти, и формирующиеся при этом избыточные складки хориона переполняются кровью с образованием тромбов¹¹. Тем не менее в настоящее время эксперты доказали возможность и обратной хронологии событий, когда кровяной занос Бреуса формируется и при прогрессирующей беременности^{10,11}.

На тяжесть осложнений гестации влияют **локализация гематомы, её объём**

и срок беременности. Так, по мнению исследователей, наибольшую опасность представляют гематомы:

- расположенные в области задней стенки или дна матки;
- возникшие до 9 нед беременности;
- с объёмом, превышающим 5 см³.

Отслойка плодного яйца может **клинически** проявляться наружным кровотечением (71%, обычно при краевой локализации), однако в остальных случаях имеет скрытое течение, из-за чего своевременная диагностика этого потенциально опасного осложнения порой невозможна. Крупное кровоизлияние

* По аналогии с термином «пузырный занос». Карл Бреус (1852–1914) — австрийский акушер-гинеколог, который в 1892 году описал сочетание мертворождения с массивной субхорионической гематомой плаценты.

(как уже было сказано, более 5 см³) нередко заканчивается для беременности плачевно⁷.

Не только выкидыш

Кроме благополучной инвазии и достаточной трофики, для нормального развития плодного яйца необходим успешный и конструктивный «диалог» между генетически и иммунологически **разнородными** материнским организмом и эмбрионом. И этот диалог возможен благодаря тонкой настройке иммунной системы, которая в итоге «мирится» с присутствием в матке антигенно чужеродного образования, ведущего себя довольно агрессивно (разрушение спиральных артерий, например, иммунная система должна была бы воспринимать в штыки).

Главную скрипку в перенастройке иммунной системы играет, безусловно, **прогестерон** — уже само название гормона показывает, «кто главный в доме» во время беременности. «Качественное» в антигенном плане плодное яйцо непосредственно стимулирует продукцию прогестерона: сначала — жёлтым телом беременности, позже — плацентой. Сразу же запускаются процессы отработки **иммунной толерантности**.

Функции прогестерона при беременности, помимо подавления реакции отторжения плодного яйца (см. далее), многообразны⁷:

- вызывает децидуальную трансформацию эндометрия, обеспечивая тем самым имплантацию;
- стимулирует васкуляризацию миометрия и рост матки;
- оказывает токолитическое действие на миометрий за счёт нейтрализации эффектов окситоцина;
- поддерживает в центральной нервной системе женщины доминанту беременности.

При наличии факторов риска взаимодействие между организмом матери и эмбрионом может нарушиться, что влечёт за собой угрозу потери беременности с отслойкой плодного яйца и формированием внутриматочной гематомы¹². Самый опасный срок для её развития, 8–9 нед^{3,4,7,13}, приходится на

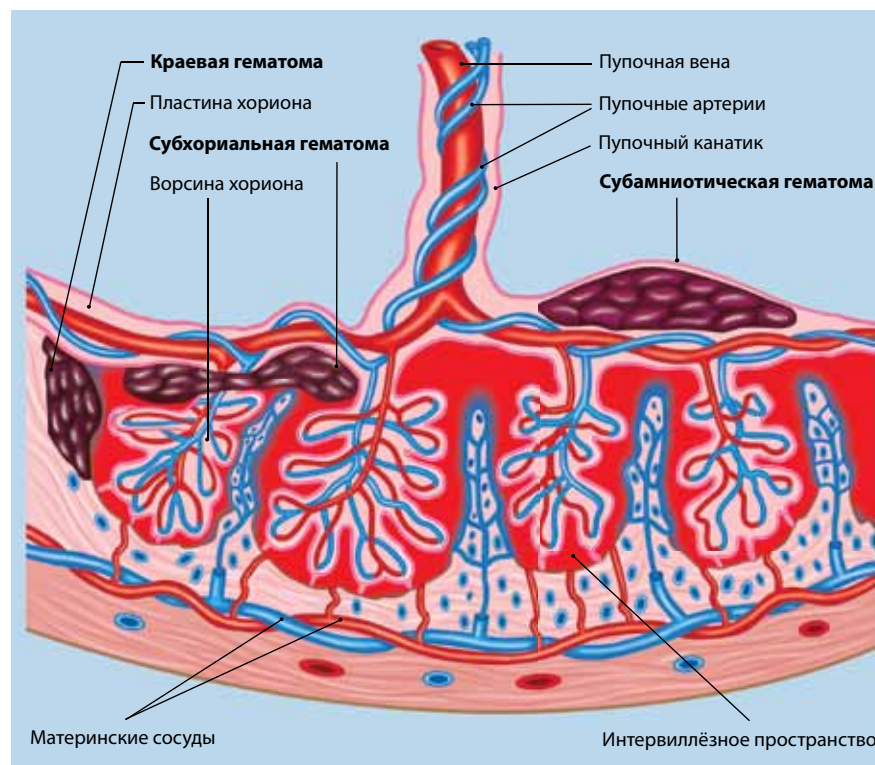
период **лютеоплацентарного перехода***, когда уровень циркулирующего эндогенного прогестерона **в норме** достигает фазы «плато», а при **предшествующем** прогестерондефиците катастрофически падает. Именно в этот «неустойчивый» период резко нарастает угроза спонтанного прерывания беременности у женщин группы риска, то есть у имеющих комплекс иммунных и гормональных дефектов.

Следует ещё раз подчеркнуть, что при внутриматочной гематоме всегда сохраняется **отдалённый** риск самопроизвольного прерывания и осложнений **текущей** беременности вне зависимости от симптоматики, расположения или объёма геморагии⁷.

* До 8 нед гестации за синтез прогестерона отвечает жёлтое тело беременности, после чего эта функция плавно переходит к плаценте. В условиях предшествовавшего дефицита прогестерона такой переход сложно назвать плавным: с 8 до 12 нед у беременных происходит настоящий «провал» в прогестероновом обеспечении с высокой вероятностью прерывания гестации.

Даже если при УЗИ выявляют лишь небольшую по объёму внутриматочную гематому, к патологическому процессу подключаются факторы, повреждающие хорионические структуры и сам эмбрион. И основной из этих факторов — **воспаление**, которое запускает каскад реакций, осложняющих беременность и вызывающих фетальные повреждения^{13,14}.

- **Во-первых**, при выбросе тканевых факторов воспаления развиваются коагуляционные и **микроциркуляторные расстройства** (за счёт активации тромбообразования и торможения фибринолиза), ведущие к фетоплацентарной недостаточности.
- **Во-вторых**, пул цитотоксических клеток, с лихвой синтезируемых при



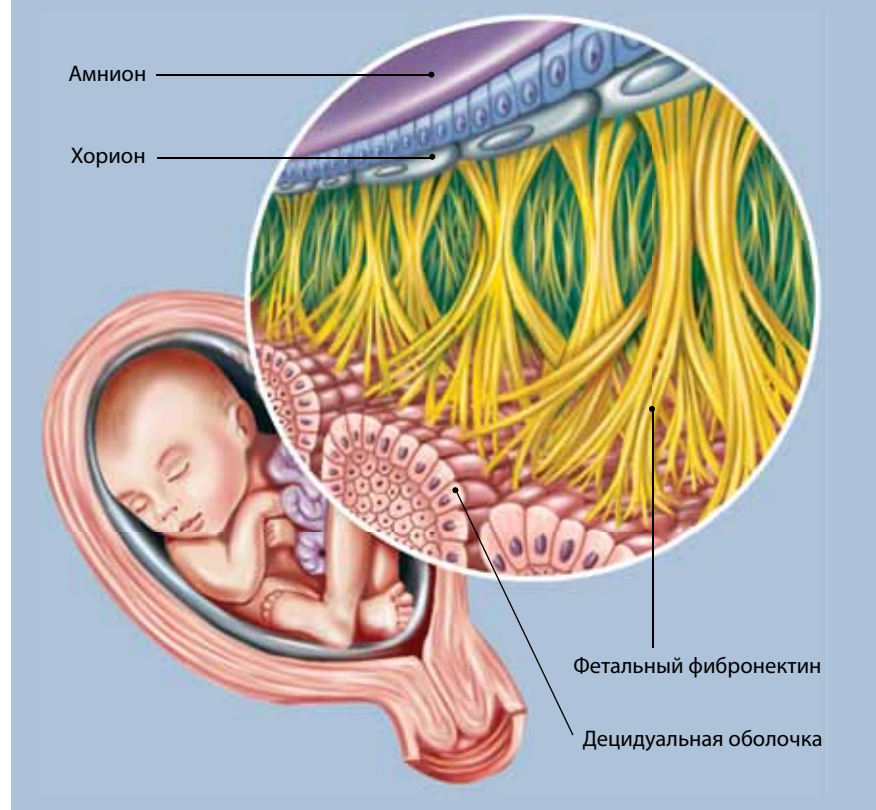
[При субхориальных гематомах на дефиците прогестерона сходятся сразу несколько патогенетических механизмов репродуктивных потерь. Его дотация в виде лекарственных средств критически необходима.]

Децидуализация: что это и для чего необходима?

Децидуализация эндометрия — один из ключевых процессов, необходимый для успешной имплантации, питания и развития эмбриона, а в дальнейшем — для физиологического «отделения» оболочек рождающегося плода от тканей матки.

Согласно современным воззрениям, в течение 14 после первичного контакта бластоцисты с эндометрием в его строме происходит ряд важных изменений. Во-первых, скачкообразно растёт проницаемость сосудистых капилляров эндометрия и, соответственно, возникает **тканевой отёк** — строма эндометрия переполняется межклеточной жидкостью. Во-вторых, это неизбежно влечёт за собой изменение **состава внеклеточного матрикса** эндометрия — в нём появляется больше питательных веществ, муцинов и интегринов. В-третьих, запускаются процессы перепрограммирования **фибро-бластов** — они перепрофилируются в децидуальные клетки, основу будущей децидуальной оболочки. Кстати, гликоген децидуальных клеток также служит для питания эмбриона на ранних стадиях его развития.

Decidua parietalis — часть децидуальной оболочки, в начале беременности выстилающая полость матки — по мере роста плода сближается и сливается с *decidua capsularis*, покрывающей не контактирующие со стенкой матки части плодного яйца. *Decidua basalis*, расположенная между плодным яйцом и стенкой матки, впоследствии превращается в материнскую часть плаценты. К III триместру гестации все порции сливаются в единый пласт, называемый в этот период отпадающей оболочкой. Именно она, как известно, во время родов обеспечивает физиологичное отслоение детского места от плацентарной площадки — необходимое условие адекватного сокращения послеродовой матки и быстрой остановки кровотечения.



воспалении, несёт с собой угрозу гибели для самого зародыша.

- **В-третьих**, провоспалительные цитокины (как материнские, так и плодного яйца) запускают процессы апоптоза, нарушения васкуляризации и ангиогенеза в головном мозге эмбриона^{15,16}. Именно этот механизм участвует в развитии перивентрикулярной лейкомаляции, церебрального паралича и расстройств нервно-психического развития (аутизм, шизофрения).

Сценарий удара по репродуктивным планам женщины потерей текущей гестации не ограничивается: реально возрастает риск негативных событий для **будущих** беременностей — случившаяся внутриматочная гематома запускает порочный круг **привычного невынашивания**. Если этот сценарий реализуется, при последующих беременностях с самых ранних этапов активируется иммунопатологический процесс, который раз за разом приводит к выкидышам, а клеточные и гуморальные иммунные нарушения при этом прогрессивно усугубляются¹³.

Дальнейшей детородной функции, помимо всего прочего, угрожают хроническое воспаление, нарушенная рецептивность эндометрия или синдром регенераторно-пластической недостаточности — как раз те факторы, которые также способны жёстко препятствовать имплантации, нарушать полноценную инвазию трофобласта, увеличивая тем самым вероятность привычного выкидыша.

Иммунный страж беременности

С началом гестации вслед за нарастанием выработки прогестерона, главного гормона беременности, количество рецепторов прогестерона на **лимфоцитах** (как циркулирующих в крови, так и привлечённых в матку) существенно увеличивается. Именно лимфоциты выполняют незаменимую при беременности функцию — синтезируют главный агент гестагенного иммунного контроля, **прогестерон-индуцированный блокирующий фактор** (ПИБФ). И концентрация ПИБФ по мере прогрессирования беременности существенно возрастает вслед

за увеличением плотности прогестероновых рецепторов на лимфоцитах матери. Любопытно, что к моменту родов содержание ПИБФ резко падает; это сегодня считают одним из механизмов запуска родовой деятельности¹⁷.

Именно ПИБФ обеспечивает столь необходимую для беременности иммунотолерантность. «Тормозящий эффект» ПИБФ заключается в подавлении Т-хелперных клеток 1-го типа (Th₁), угрожающих гестации; при этом активность Т-хелперов 2-го типа (Th₂), поддерживающих беременность, наоборот, увеличивается. ПИБФ направляет иммунный ответ матери по пути реализации Th₂-типа реакций с продукцией **противовоспалительных** цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13). ПИБФ настраивает баланс Th₁- и Th₂-типов иммунной системы таким образом, чтобы **обезопасить растущий эмбрион** от цитотоксического удара^{18,19}.

Абсолютная или относительная недостаточность прогестерона (и закономерное снижение уровня ПИБФ) сопровождается преобладанием реакций Th₁-типа с выбросом в кровь преимущественно **провоспалительных** цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-γ и ФНО-α), что поддерживает агрессивный иммунный ответ матери на организм зародыша¹².

Кроме прямого цитотоксического действия, провоспалительные цитокины включают сразу несколько «антигестационных» механизмов. Например, они активируют фермент, повышающий свёртываемость крови, — протромбиназу. Образующиеся в результате этого **микротромбы** нарушают локальную микроциркуляцию. Кроме того, всё те же цитокины ограничивают **инвазию** трофобласта, от успешности которой зависит дальнейшая судьба будущего фетоплацентарного комплекса, и нередко нарушают целостность ворсинок. Все эти патологические процессы способствуют развитию тромбозов, отслойке хориона и нередко прерыванию беременности у 10—15% женщин²⁰.

Таким образом, в **условиях прогестерондефицита** порочные механизмы буквально дублируют друг друга в попытке изгнать из матки генетически чужеродный и агрессивный объект. Первоначально в условиях **сниженной рецептивности эндометрия** не происходит адекватной трансформации и децидуализации сли-

зистой оболочки матки, что не позволяет blastocyste имплантироваться. Если же nidация каким-то чудом произошла, то запускается «дублирующий механизм» — иммунные реакции защиты материнского организма от аллогенного на 50% трофобласта. Если же зародыш в свою очередь пережил и цитотоксический удар, то нарушенная микроциркуляция и микротромбообразование иницируют отслойку плодного яйца или прогрессирующую в дальнейшем первичную фетоплацентарную недостаточность.

Корая помощь при гематомах

Лечение беременных с продолжающимся внутриматочным кровотечением (растущей гематомой с кровянистыми выделениями из половых путей или без таковых) следует начинать с назначения **кровоостанавливающих средств**.

Идеальный препарат для гемостатической терапии в I и II триместрах должен быть безопасным, эффективным и быстродействующим, поскольку на первый план при отслойке плодного яйца выходит **фактор времени**. Кроме того, препарат никоим образом не должен провоцировать системные изменения гемостаза — последнее свойство крайне важно, поскольку активация внутрисосудистого свёртывания, с одной стороны,

фибринолиза свойство) за счёт подавления синтеза кининов, провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2) и других активных пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях^{13,20,21}.

Один из ведущих акушеров-гемостазиологов П.А. Кирющенко с соавт. (2010) предлагает при наличии кровянистых выделений из половых путей назначать транексамовую кислоту в дозе 5—10 мл в физиологическом растворе внутривенно капельно, а после прекращения наружного кровотечения — по 1 таблетке (250—500 мг) 3 раза в сутки до появления УЗ-признаков завершения организации гематомы. После прекращения наружного кровотечения для нормализации кровообращения в матке могут быть назначены антиагреганты, хотя доказательная база такой терапии продолжает накапливаться²⁵.

Прогестеронотерапия

Очевидно, что если сразу несколько патогенетических механизмов репродуктивных потерь при субхориальных гематомах сходятся именно на дефиците прогестерона, то его **готация** в виде лекарственных средств критически необходима. Именно поэтому лечение женщин с ретрохориальной гематомой и беременных группы риска предполагает обязательный приём препаратов

[При назначении гидрогестерона быстрое переключение иммунной активности с агрессии на вынашивание позволяет уже на 4–6-е сутки полностью прекратить кровотечение у 83,3% пациенток.]

может сопровождаться нарушениями в формирующемся фетоплацентарном комплексе, а с другой — повышать риск тромботических осложнений у самой женщины. Именно на этих основаниях специалисты сегодня отдают предпочтение антифибринолитику — **транексамовой кислоте**^{7,13,20,21}. Препарат имеет гемостатический эффект без выраженного влияния на систему гемостаза в целом, при этом он оказывает противовоспалительное действие (уникальное для ингибиторов

прогестерона, которые обеспечат токолитический, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Рекомендовать приём прогестагенов следует немедленно после установления диагноза угрожающего выкидыша или ретрохориальной гематомы.

Не менее важно, что при кровотечении или гематоме после первичного гемостаза необходимо эффективно и гарантированно предотвращать дальнейшее излитие крови, поскольку от-

Тромбофилии — палка о двух концах

Явная связь между невынашиванием беременности и нарушениями в системе гемостаза сегодня привлекает внимание не только акушеров-гинекологов, но и гемостазиологов. Расстройства гемостаза как врождённого, так и приобретённого характера могут **сами по себе** вызывать проблемы с вынашиванием беременности, а кроме того, быть **следствием** тех факторов, которые обуславливают привычное прерывание беременности²².

Независимо от причины нарушения в системе свёртывания крови (вследствие воспаления, приобретённой или наследственной тромбофилии) в период имплантации и инвазии трофобласта определяют образование **микротромбов и дальнейших сосудистых расстройств**, что влечёт за собой первичную плацентарную недостаточность и высокий риск репродуктивных потерь.

С другой стороны, сам процесс отслойки плодного яйца в I триместре сопровождается усилением провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток, обуславливающей **дисфункцию эндотелия и гиперкоагуляцию** — важнейшие звенья патогенеза невынашивания²³.

Нарушения гемостаза, вызванные **генетическими** дефектами факторов свёртывания (дефицит антитромбина, протеинов C и S, лейденская мутация фактора V, протромбина G20210A), относят к истинным тромбофилиям. При полиморфизме генов, обуславливающих гипофибринолиз, происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования.

Однако, как бы ни леденили душу патофизиологические обоснования вклада гемостазиологических расстройств в порочный круг невынашивания, надо помнить, что привычная потеря беременности полиэтиологична и «завязана» на **совокупности** неблагоприятных факторов. Так, аллоиммунные нарушения при прервавшейся беременности отмечают в 32% случаев, аутоиммунные — в 40%, анатомические — в 17,4%, гормональные — в 33%, тромбофилии — в 27,8%, инфекционно-воспалительные — в 64,3%⁷. Именно поэтому одна из наиболее частых ошибок практикующих врачей — **гипердиагностика тромбофилий** и, соответственно, неоправданное назначение ряда лекарственных средств, например низкомолекулярных гепаринов.

Важно, что в группу риска субхориальных геморрагий попадают преимущественно женщины, у которых вышеописанные дефекты гемостаза сопровождаются абсолютным или относительным **дефицитом прогестерона**. Именно у этой группы беременных существенно повышается опасность отслойки хориона в середине I триместра (как раз в период лютеоплацентарного перехода) с формированием внутриматочной гематомы. Причём в условиях предшествующей прогестероновой недостаточности и дефицита ПИБФ исходы любой внутриматочной гематомы будут только утяжеляться^{3,24}.

слойка **со временем обычно усиливается**, что губительно для конкретной беременности. В этом плане интересны исследования, показывающие, что быстрое переключение иммунной активности с агрессии (преобладание провоспалительных цитокинов) на вынашивание (триумф противовоспалительных соединений) посредством дидрогестерона позволяет уже на 4–6-е сутки полностью прекратить кровотечение и нарастание объёма ретрохориальной гематомы у 83,3% пациенток (всего в исследовании участвовали 83 женщины)²⁶.

Включение препаратов прогестерона в лечебную схему восстанавливает баланс Th₁/Th₂-типов реакции иммунной системы на плодное яйцо. Молекула дидрогестерона была специально создана для более эффективного взаимодействия с рецепторами прогестерона по сравнению с молекулой синтетического прогестерона, поэтому дидрогестерон легко связывается с рецепторами даже в проблемном эндометрии, реализуя все необходимые для сохранения гестации эффекты. Он обладает мощным противовоспалительным действием: подобно эндогенному прогестерону, этот препарат мотивирует лимфоциты к синтезу ПИБФ, смещая таким образом соотношение Th₁/Th₂-типов иммунного ответа в нужную для гестации сторону и тем самым повышая шансы на успешный исход беременности^{18,19}.

Накоплены доказательные данные о преимуществах дидрогестерона для профилактики невынашивания у пациенток групп риска. Так, Д. Пелинеску-Ончул (Pelinescu-Onchul D.) описал результаты наблюдения за 100 беременными с кровотечением, УЗ-признаками субхориальной гематомы и живым эмбрионом. На первичном визите у большинства из них гематомы имели крупные размеры, что означало неблагоприятный прогноз. Всем женщинам был назначен дидрогестерон («Дюфастон») по 40 мг/сут. Итоги лечения были следующими: у 93 пациенток из 100 гестация сохранилась и благополучно прогрессировала, выкидыш произошёл только у семи женщин. Такие результаты показали достаточную эффективность дидрогестерона в ситуации сохранения беременности при наличии внутриматочных гематом²⁷.

Эффективность применения дидрогестерона в лечении угрозы выкидыша и привычного невынашивания беременности показана в двух крупнейших систематических обзорах под руководством **проф. Говарда Карпа** (Carp H.). В работе 2012 года были объединены результаты пяти рандомизированных исследований 660 женщин с диагнозом «угрожающий выкидыш». Самопроизвольный выкидыш произошёл у 24% участниц контрольной группы (плацебо и/или постельный режим), тогда как в группе терапии дидрогестероном — у 13%. Кроме того, **применение** дидрогестерона коррелировало с большей массой тела новорождённого, более высокой оценкой по шкале Апгар на первой минуте; а также в группе женщин, принимавших дидрогестерон, заметно снизилась частота задержки роста плода.

Обновлённая версия систематического обзора 2015 года показала, что у женщин с привычным невынашиванием вероятность самопроизвольного прерывания беременности на фоне плацебо или при назначении постельного режима составила 23,5%, а вот на фоне терапии пероральным дидрогестероном — 10,5%. Таким образом, назначение дидрогестерона позволяет **снизить вероятность потери беременности почти на треть**.



© Hiroshi Ieshigawara / Shutterstock.com

[При бесплодии вследствие «усталости эндометрия» «Дюфастон» запускает нормальную циклическую транс-формацию клеток, что важно для полноценной nidации плодного яйца и формирования трофобласта.]

На основе результатов исследований и клинических испытаний группой европейских экспертов были разработаны Руководящие принципы европейского общества по вопросам прогестагенной терапии (European Progestin Club) для профилактики и лечения угрожающего или рецидивирующего выкидыша. Опираясь на доказательные данные, эксперты пришли к заключению, что назначение прогестагенов (а именно дидрогестерона) существенно снижает риск неблагоприятного исхода при угрозе прерывания беременности или привычном невынашивании^{28–31}.

К сожалению, и сегодня можно встретить врачей, которые по-прежнему с опаской относятся к назначению ретрогестерона во время беременности. Отдельно следует отметить, что «червь сомнений» в отношении безопасности терапии питается разве что слухами, по-

скольку доказательных данных о тератогенном или другом негативном влиянии дидрогестерона на внутриутробное и постнатальное развитие ребёнка до сих пор не получено*. Наоборот, результаты проведённых исследований доказывают его безвредность для физического и психосексуального развития ребёнка^{29,32}.



Несмотря на то что «белых пятен» в понимании этиопатогенеза прерывания беременности на ранних сроках остаётся всё меньше, частота спонтанных и привычных выкидышей по-прежнему находится на стабильно высоком уровне. До 85% самопроизвольных прерываний беременности происходит в течение I триместра беременности.

Повлиять на генетические поломки врач не может и на самом деле не

должен — это понятно, и именно этим нужно обосновывать «политику невмешательства» в большей части случаев впервые возникшей угрозы прерывания беременности. Тем не менее даже от самых незначительных по объёму внутриматочных гематом исходит большой риск для текущей гестации, и здесь как раз **имеет смысл побороться**. Тем более что инструменты с хорошей доказательной базой у нас уже есть. **SP**

* См. статью «Прогестероновые контрверсии» в журнале SP №3 [2Ф] 2014 года на с. 67; редакция SP опубликовала отчёт об отрицательном результате масштабного поиска в отечественных и зарубежных публикациях доказательств о связи прогестеронотерапии матери и гомосексуальной ориентации будущего ребёнка мужского пола.

Библиографию см. на с. 146–150.



женщине нужно удобство. а что нужно нам?

Сравнительная оценка безопасности, переносимости и удовлетворённости пациенток результатами применения внутриматочной гестагенсодержащей системы «Мирена» и медьсодержащих ВМК



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Галина Борисовна Дикке, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР Медицинского института РУДН; Игорь Борисович Манухин, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ (Москва)

Копирайтинг: Маргарита Труш, Ольга Катаева

В 2011 году в России стартовала многоцентровая исследовательская программа, получившая название **«Мирабель»***. Пожалуй, впервые в нашей стране исследование, связанное с контрацепцией, включило столь масштабную выборку — **2348** женщин с установленными внутриматочными контрацептивами на протяжении **года** делились с исследователями собственными впечатлениями, а также регулярно проходили обследование.

В результате этой глобальной работы стало возможным не только составить цельную картину относительно предпочтений россиянок в выборе того или иного метода контрацепции, но и понять, что же заставляет женщин отказаться от его дальнейшего применения, тем самым увеличивая шансы нежеланной беременности и усугубляя **демографические риски снижения фертильности на уровне популяции**, связанные с небезопасными абортами. Журнал SP с большим воодушевлением публикует на своих страницах подробный отчёт о программе «Мирабель».

* Мирабель — сорт мелких, очень сладких и вкусных слив, растущих во Франции на Рейне и в средней полосе России. Названы так в честь города Мирабо на юге Франции. Созвучно с «Мирена».

В мае текущего года на рассмотрение в Государственную Думу РФ поступили сразу три законопроекта — в виде поправок к «Закону об основах охраны здоровья граждан». К счастью, все они не встретили одобрения.

Среди отвергнутых законодателями инициатив было предложение о выводе из системы ОМС медицинской услуги по прерыванию беременности и её платному предоставлению, к тому же исключительно в условиях государственных муниципальных учреждений. Кроме того, инициаторы неудавшихся поправок в действующий закон предлагали запретить розничную продажу лекарственных средств для медикаментозного аборта. Отклонили парламентарии и третью инициативу — о бесплатном УЗИ женщинам, планирующим прерывание беременности, чтобы дать им услышать сердцебиение плода.

Все перечисленные законодательные инициативы были расценены как посягательство на свободу репродуктивного выбора, однако для этого были и вполне конкретные, статистически прогнозируемые обоснования.

Действительно, политика запретов чего-либо на государственном уровне (вспомнить хотя бы глобальную неудачу, постигшую «сухой закон», принятый в 1985 году) редко когда помогает достичь желаемого результата. Напротив, чрезмерные ограничения — в частности, затруднение доступа пациентки к легитимному прерыванию нежеланной беременности под врачебным контролем — могут спровоцировать всплеск криминальных абортов, от которых жёстко зависит трагический показатель материнской смертности. Это не только драматично сказывается на семье, потерявшей женщину, но и ощутимо «бьёт» по конкретным врачам и системе в целом.

Именно поэтому практически безальтернативная стратегия контроля фертильности состоит из повышения контрацептивной грамотности населения, а также квалифицированной помощи семье в выборе оптимального противозачаточного средства с достаточной комплаентностью. Эти соображения и предопределили актуальность наблюдательной программы «Мирабель» для российской действительности.

В поисках стабильности

В условиях динамично развивающегося мира, когда цели и задачи — совсем как пункты назначения на дорожной карте — определяют траекторию движения каждого, высоко ценится стабильность. Однако в отношении противозачаточных средств житейская логика в России почему-то утрачивает свою линейность.

[Согласно официальным статистическим реестрам, частота применения именно внутриматочной контрацепции в России составляет 14%, а распространённость гормональных рилизинг-систем — 4,5%.]

Казалось бы, регулярная контрацепция идеально вписывается в жизненный план, не предусматривающий судьбоносных сюрпризов, однако до сих пор, согласно данным Росстата, только 26% россиянок используют эффективные методы регуляции рождаемости^{1,2}. Частота применения именно внутриматочной контрацепции в России составляет 14%, а распространённость гормональных рилизинг-систем — 4,5%^{3,4}.

Динамика популярности внутриматочной контрацепции также неутешительна. Так, в 1995 году предпочтение ВМК отдавали 172 из 1000 использующих контрацептивы женщин. К 2013 году этот показатель снизился на 30%⁴. А внутриматочную гормональную систему с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМК), одно из самых эффективных средств предупреждения беременности, сегодня используют только 3% россиянок³.

В то же время в мире неуклонно растёт интерес к длительно действующим

методам контрацепции, включая подкожные имплантаты и вагинальную рилизинг-систему. Действительно, определённая свобода действий, отсутствие сложных правил применения, конфиденциальность использования в сочетании с высокой эффективностью — всё это отчётливо вписывается в выбранную многими современными женщинами концепцию жизни. К тому же режим применения таких средств практически

Внутриматочная контрацепция последнего поколения

Бельгийский доктор Дик Вилдемеерш (Dirk Wildemeersch) в 1984 году предложил инновационные модели внутриматочного контрацептива — бескаркасные медь- и ЛНГ-содержащие имплантаты. Они в 3 раза меньше, чем традиционные ВМК, у них отсутствует пластиковый корпус, а гильзы с медью или волокнистая система доставки ЛНГ нанизаны на полипропиленовый небиоразлагаемый шовный материал. Проксимальная часть своеобразной цепочки оснащена узлом, который имплантируется в дно матки. Благодаря новым характеристикам эти средства зарекомендовали себя за рубежом как эффективные, безопасные и подходящие нерожавшим и подросткам⁵.

Согласно исследованиям доктора Вилдемеерша, 90% респонденток продолжают применять внутриматочный имплантат через год после установки. Если женщины отказываются от применения этого метода, то, как правило, в качестве причин называют увеличение менструальной кровопотери и дисменорею на фоне использования пролонгированной внутриматочной контрацепции⁶.

На сегодняшний день ни одна из модификаций имплантатов пока не доступна в России, однако «...и это пройдёт».

Дополнительные преимущества ЛНГ-ВМК

Переходный период

Назначение менопаузальной гормональной терапии в сочетании с установкой внутриматочной рилизинг-системы в период перименопаузы «убивает двух зайцев». Женщины дополнительно получают надёжную контрацептивную защиту с отсутствием клинически значимого влияния на уровень и состав плазменных липидов и других маркеров сердечно-сосудистого риска^{13,14}.

СПКЯ

По мнению китайских учёных, ЛНГ-ВМК можно эффективно использовать для лечения простой гиперплазии эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, использование внутриматочной рилизинг-системы на протяжении 6 мес не только предполагает контрацептивный эффект, но и увеличивает шансы положительного исхода ЭКО для женщин, страдающих СПКЯ¹⁵, хотя пока в списке показаний к применению ЛНГ-ВМК этого диагноза нет.

Послеродовая контрацепция

Внутриматочную гормональную рилизинг-систему допустимо использовать спустя 6 нед после родов¹⁶. Что касается Cu-ВМК, её введение в течение 48 ч после родов или кесарева сечения также считают безопасным и эффективным¹⁷. Время установки внутриматочного контрацептива не влияет и на степень удовлетворённости методом, которая в среднем составляет 89%¹⁸. Раннее применение внутриматочного контрацептива сопряжено лишь с более высоким риском экспульсии по сравнению с отсроченной установкой (24 и 4%)¹⁹.

Специалисты Американской академии семейных врачей (American Family Physician) считают назначение ЛНГ-ВМК приемлемым методом контрацепции для кормящих женщин^{20,21}. Анализ кокрейновских отчётов не выявил существенного воздействия гормональной внутриматочной системы на лактацию (количество и качество грудного молока) или рост младенцев²².

Постабортная контрацепция

По мнению международных экспертов, пролонгированная внутриматочная гормональная контрацепция — оптимальный обратимый противозачаточный метод для женщин после прерывания нежеланной беременности, причём устанавливать систему можно непосредственно после выполнения аборта, чтобы свести к минимуму внутриматочные манипуляции и риски, связанные с ними^{23,24}.

Вагинальный микробиом

Американские учёные провели анализ микрофлоры влагалища после установки ЛНГ-ВМК. Все образцы, взятые до и после введения ВМК, существенных различий между собой не имели²⁵.

не требует контроля, вследствие чего **ошибка метода** сводится к минимуму, а эффективность приближается к теоретической, то есть к такой, которая возможна при идеальном соблюдении всех рекомендаций по применению препарата. Так почему же столь удобный способ регуляции фертильности всё ещё недооценивают наши соотечественники?

Вероятно, причина низкой популярности этой категории противозачаточных средств кроется в их не очень благополучном прошлом. История существования ВМК в современном представлении насчитывает более 100 лет. Конечно, первые модели — «немецкое кольцо», «Пресеа», «петля Липпса» — не идут ни в какое сравнение с системами, появившимися впоследствии. Для всех ранее предложенных конструкций **первого и второго поколений**, за исключением Т-образной ВМК (изобретение доктора Говарда Татума [Howard Tatum]), была характерна высокая частота осложнений, таких как ВЗОМТ, экспульсия и маточное кровотечение, что надолго «подпортило» репутацию метода.

Однако прогресс не стоит на месте, и сегодня поистине привилегированное положение в этом классе противозачаточных средств занимают прогестинсодержащие внутриматочные системы **третьего поколения**. Их отличает низкая частота нежелательных явлений, а гормональная активность нашла применение в **лечении гинекологических заболеваний**^{7–10}. (Кстати, современная гинекология уже располагает и **четвёртым поколением** контрацептива, так называемым «внутриматочным контрацептивным имплантатом» — см. на с. 97.)

Лечебные эффекты — не просто бонус

К сожалению, до сих пор в России отношение к гормонотерапии крайне **настороженное**: ортодоксальность мышления порой препятствует адекватной оценке современных противозачаточных средств. В конечном итоге в качестве приоритетных контрацептивных стратегий пациентки выбирают барьерные способы предотвращения нежеланной беременности или прерывание полового акта. Именно поэтому так важна роль медицинской помощи в планировании семьи.

Грамотное **информирование** пациентки врачом, освещение преимуществ, **терапевтических возможностей** и рисков того или иного способа предохранения помогут ей сделать окончательный выбор противозачаточного средства^{11,12}. В частности, если говорить о пролонгированной внутриматочной контрацепции, то, вероятнее всего, она подойдёт женщине в возрасте от 25 лет и старше, состоящей в браке или имеющей постоянного полового партнёра. Мотивационными факторами здесь будут низкая психологическая нагрузка при использовании данного метода, минимальная вероятность ошибок и высокая **обратимая** эффективность. Наличие у пациентки ряда гинекологических заболеваний также может стать весомым доводом в пользу гормональной внутриматочной системы.

Действительно, сегодня существует множество доказательств лечебного действия ЛНГ-ВМК. По мнению исследователей, ЛНГ-содержащую систему можно использовать как способ коррекции обильных менструальных кровотече-

ний и межменструальных кровянистых выделений у пациенток с миомой матки^{7,26}. При этом следует подчеркнуть, что ЛНГ-ВМК статистически значимо не уменьшает узлы миомы, а рекомендована к применению с целью купирования меноррагий и повышения уровня гемоглобина⁷.

Ещё одна точка приложения эффектов внутриматочной рилизинг-системы — чрезмерная менструальная кровопотеря (более 80 мл в одном цикле), а точнее — возможность управлять объёмом кровопотери. Достаточно убедительным подтверждением справедливости этих слов стали результаты систематического обзора исследований, которые позволили обнаружить ряд преимуществ ЛНГ-ВМК над препаратами прогестерона для перорального и внутримышечного применения, мифеномной и транексамовой кислотами, а также над комбинированными эстроген-гестагенными контрацептивами^{8,10}. Пациентки, которым в качестве метода контрацепции была предложена внутриматочная гормонвысвобождающая система, отметили улучшение качества жизни, обусловленное в том числе и снижением интенсивности менструально-го кровотечения.

Для объективной оценки менструальной кровопотери применяют тест, учитывающий уровень щелочного гематина¹⁶. В частности, в сравнительном исследовании²⁷ влияния ЛНГ-ВМК и комбинированных гормональных препаратов на объём потери крови во время менструации именно внутриматочное средство показало большую эффективность: так, уменьшение объёма менструальной кровопотери отметили 87,4% женщин, использующих внутриматочное средство, и лишь 34,9% принимающих пероральные контрацептивы.

В начале 2015 года было опубликовано сообщение группы исследователей, подтвердивших, что ЛНГ-ВМК также обеспечивает эффективный контроль менструального кровотечения²⁸: из числа всех методов контрацепции, упомянутых в обзоре, на первую позицию по действенности выдвинута внутриматочная рилизинг-система, на вторую — комбинированные оральные или трансвагинальные гормональные контрацептивы, далее — транексамовая кислота, и наименее эффективным признан дли-



© matka_Warjeka / Shutterstock.com

[ЛНГ-ВМК статистически значимо не уменьшает узлы миомы, а рекомендована к применению с целью купирования меноррагий и повышения уровня гемоглобина.]

тельный приём пероральных гестагенов (3 нед и более в течение цикла).

В одном из Кокрейновских отчётов была показана сопоставимая эффективность ЛНГ-ВМК и аблации эндометрия при обильных маточных кровотечениях²⁹. И хотя хирургическое лечение оказывает более длительный эффект, вопрос качества жизни пациентки на фоне терапии и после неё всё же далеко не праздный, а здесь внутриматочная система несколько не уступает аблации.

Подробное изучение эффективности ЛНГ-ВМК при аномальных маточных кровотечениях дало основание считать её уникальным нехирургическим инструментом для консервативной терапии кровотечений. В исследовании, результаты которого были опубликова-

ны в текущем году⁹, приняли участие 70 женщин, страдающих аномальными маточными кровотечениями. Три года наблюдения за пациентками показали, что после установки внутриматочной системы только четырём пациенткам из 70 потребовалась гистерэктомия, чтобы устранить кровотечение. В остальных случаях менструальная кровопотеря через 4 мес после установки гормональной системы сократилась на 80%, через 1 год — на 95%. По истечении 2 лет использования внутриматочного гормонального средства у всех женщин была аменорея⁹.

Эффективность лечения гиперплазии эндометрия ЛНГ-ВМК уже хорошо доказана. У 85% пациенток на фоне такой терапии наблюдали гисто-

логически подтверждённую регрессию гиперплазии эндометрия³⁰. Регрессия сложной гиперплазии эндометрия отмечена у 92% пациенток, использующих внутриматочную систему, и лишь у 66% принимающих таблетированные препараты; при гиперплазии с атипичной регрессия наступала у 90 и 69% женщин соответственно³¹. В России лечение сложной и атипичной гиперплазии эндометрия начинают с раздельного диагностического выскабливания слизистой матки.

К сожалению, зарегистрированного показания для профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия у гормональной внутриматочной рилизинг-системы нет (согласно инструкции к препарату, он может быть использован для профилактики гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами³²). Также нет у ЛНГ-ВМК и зарегистрированного показания для лечения эндометриоза, тем не менее препарат включён

«Мирабель»: стартовые условия

Исследование «Мирабель» завершилось в текущем 2015 году. Пожалуй, впервые информацию о том, что испытывают пациентки, используя внутриматочные средства контрацепции, учёные получали непосредственно от столь большого количества самих женщин.

В качестве источника данных были проанализированы регистрационные карты 2348 женщин в возрасте от 20 до 50 лет, оформленные в 114 российских медицинских центрах. Так, каждая участница исследования предоставила учёным уникальные сведения о том, почему её выбор пал на то или иное средство внутриматочной контрацепции и насколько этот метод удовлетворяет её потребностям и ожиданиям, а также что стало причиной продолжения или отказа от применения выбранного кон-

[Свой выбор в пользу ЛНГ-ВМК 40,1% женщин объяснили благоприятным влиянием на здоровье, уменьшением менструальной кровопотери, отметив улучшение самочувствия и качества жизни в целом. Такую же причину своего выбора назвали 3,6% женщин, применяющих Cu-ВМК.]

в первую линию терапии этого заболевания. Его послеоперационное назначение по эффективности сравнимо с комбинированными гормональными препаратами (4,8% рецидивов против 10,5% соответственно)³³. Тайваньские учёные предлагают использовать ЛНГ-содержащую систему в качестве метода коррекции дисменореи и обильных менструальных кровотечений при аденомиозе до этапа гистерэктомии³⁴.

Таким образом, два факта — многогранность положительных влияний на женское здоровье и крайне невысокая популярность метода (3% женщин репродуктивного возраста) — обусловили глубокий интерес исследователей к вопросам комплаентности ЛНГ-ВМК. Именно эти обстоятельства и легли в основу масштабной общероссийской работы, названной «Мирабель».

трацептива. В поле зрения исследователей попали и такие вопросы, как степень удовлетворённости, эффективность, безопасность, переносимость внутриматочных систем.

Участницами наблюдательной программы стали женщины, имеющие детей и рассматривающие пролонгированную контрацепцию для предупреждения беременности в дальнейшем. Критерии исключения соответствовали противопоказаниям, перечисленным в действующих инструкциях по применению внутриматочных контрацептивов. Решение в пользу ЛНГ-ВМК или Cu-ВМК женщина совместно с её лечащим врачом принимала до момента включения в наблюдательное исследование. Период наблюдения составил 1 год, в течение которого были запланированы три визита: первичный приём, через 6 и 12 мес.

Повторные явки были необходимы для выполнения гинекологического осмотра, оценки менструальной и сексуальной функции, степени удовлетворённости выбранным методом, его безопасности и эффективности, регистрации нежелательных явлений, новых сопутствующих заболеваний, изменений в схеме лечения существовавших патологических состояний. Методология исследования включала опросник и визуально-цифровую шкалу (ВЦШ).

Свой выбор в пользу ЛНГ-ВМК 40,1% женщин объяснили благоприятным влиянием на здоровье: за этой общей формулировкой, очевидно, скрываются улучшение самочувствия, уменьшение менструальной кровопотери и влияние на качество жизни в целом. Такую же причину своего выбора назвали 3,6% женщин, применяющих Cu-ВМК.

Опрос женщин показал, что пациентки, выбравшие ЛНГ-ВМК, были несколько старше и образованнее, достоверно чаще применяли в прошлом оральные контрацептивы (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,05–1,27) и имели сопутствующие экстрагенитальные заболевания.

Достоверными факторами, которые снижали вероятность выбора пациентками ЛНГ-ВМК, оказались такие:

- доход семьи — экономический фактор сыграл весомую роль при выборе Cu-ВМК у 40% женщин ($p < 0,001$);
- наличие среднего или среднего специального образования по сравнению с высшим (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,23–0,65 и ОШ 0,5; 95% ДИ 0,36–0,67 соответственно);
- занятость женщин в сельском хозяйстве (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,026–0,702) — сельские жительницы стандартно предпочитали более экономное средство;
- наличие в планах семьи рождения детей (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,49–0,92) — ЛНГ-ВМК в плане сохранения фертильности казалась участницам исследования менее приемлемой.

По остальным параметрам (возраст, рост и масса тела, семейное положение, количество детей, мнение о надёжности предлагаемых контрацептивов, опыт применения ВМК в прошлом) группы были сопоставимы.

ЖЕНЩИНЫ ГОЛОСУЮТ «ЗА»



РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «МИРАБЕЛЬ» (2011–2012 ГОД)

Страна: **Россия**



Длительность: **1 год**



Участницы: **2348 женщин**



CU-BMK
(n=778)

ЛНГ-ВМК
(n=1565)

Возраст участниц: **20–50 лет**



ЧТО РАССКАЗЫВАЛИ ЖЕНЩИНЫ?

	Первый визит (через 6 мес)	Второй визит (через 12 мес)
Удовлетворены методом контрацепции, %	96,7 76,9	97,4 75,3
Планируют продолжить применение выбранного метода, %	55 87	96,6 78,6
Отмечают улучшение общего самочувствия за последние 6 мес, %	79 22,2	86,2 23,5
Будут рекомендовать знакомым, %	93,7 62,6	96,1 59
Оценка по ВЦШ, баллы	8,5±1,3 7,0±1,86	9,3±1,1 7,0±2,1

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ:



Удовлетворённость результатом контрацепции



Переносимость (частота отказов)



Характеристики влияния на состояние репродуктивной системы



Безопасность



До установки выбранного средства жалобы на боли в животе и тазовой области, боли при менструации и кровянистые выделения из влагалища предъявляли 3,8 и 1% пациенток в группах, использующих ЛНГ-ВМК и Cu-ВМК соответственно. Эти же обстоятельства существенно влияли на повседневную активность 10,3% опрошенных из «гормональной» и 2,5% из «медной» групп ($p < 0,001$) и их удовлетворённость характером менструаций (или их отсутствием) — 49,3 и 27,4% ($p < 0,001$).

Все участницы исследования отметили, что на протяжении года использования внутриматочной контрацепции изменился характер менструального цикла. У женщин, применяющих ЛНГ-ВМК, частота олигоменореи **возросла** в 18 раз, аме-

нореи — в 3 раза. Пациентки, выбравшие медьсодержащее средство, напротив, в 3,8 раза **реже** указывали на развитие аменореи, при этом частота олигоменореи у них увеличилась незначительно.

Через год после установки контрацептивного средства в группе ЛНГ-ВМК общее количество предъявляющих жалобы стало меньше исходного (3,2%), а во второй группе, напротив, увеличилось в 15 раз. При этом на боли при менструации жаловались 14,6% пользовательниц ЛНГ-ВМК и 55,2% выбравших Cu-ВМК, а на кровянистые выделения из влагалища — 66,4 и 26,4% соответственно.

Немаловажно отметить **лечебные эффекты** ЛНГ-ВМК. Так, частота дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК)

[В ходе «праймериза», проведённого в рамках российского наблюдательного исследования «Мирабель», удалось выяснить, что 40% респонденток оставляют преимущество на стороне ЛНГ-ВМК, причём именно по причине хорошего контроля менструального цикла.]



снизилась в данной группе в 3 раза, меноррагий — в 5 раз, дисменореи — в 10 раз. Диаметрально противоположный эффект оказал Cu-ВМК: отмечен рост ДМК в 1,2 раза, меноррагий — в 15 раз, дисменореи — в 3 раза.

В целом удовлетворены **характером менструаций** оказались 96,2% женщин, использующих ЛНГ-ВМК, и 58,1% пациенток, применяющих Cu-ВМК. О том, что выбранный метод контрацепции оказал значительное влияние на их повседневную активность, рассказали только 1,7% (23 из 1397) женщин, применяющих ЛНГ-ВМК. В то же время Cu-ВМК изменил данный показатель у 6,2% (42 из 682) женщин. При сравнении результатов по ВЦШ средний балл для выбравших гормональную систему составил $6,0 \pm 2,4$, для Cu-ВМК — $6,5 \pm 2,1$ ($p < 0,001$).

[В целом, как показали результаты анкетирования пациенток, удовлетворены характером менструаций оказались 96,2% женщин, использующих ЛНГ-ВМК, и 58,1% пациенток, применяющих Cu-ВМК.]

На завершающей стадии исследования оценили такие категории, как безопасность, переносимость и частота отказов от применения средств. Количество нежелательных явлений, связанных с использованием ВМК, составило 1% для гормонального внутриматочного контрацептива и 3,4% для Cu-ВМК. Чаще всего при этом отмечали экспульсию и гиперменструальный синдром. Для оценки безопасности выбранной методики были учтены такие нежелательные явления, как двусторонний сальпинго-офорит, возникший у одной пациентки в группе ЛНГ-ВМК (0,1%), и эндометрит — также у одной пациентки в группе Cu-ВМК (0,15%). В обоих случаях эти нарушения стали причиной для удаления внутриматочных средств.

Однако стоит отметить, что на фоне столь впечатляющего перечня положительных моментов, отмеченных пациентками во время исследования, всё же были причины и для низкой оценки удовлетворённости методом. Сюда можно отнести дисменорею, мажущие кровянистые выделения, боли в малом тазу и прибавку массы тела. Правда, разница в частоте отказа от пролонгированной внутриматочной контрацепции оказалась статистически значимой по прошествии 12 мес использования: 1,2% в группе ЛНГ-ВМК и 4,8 — в группе Cu-ВМК ($p < 0,001$).

Чего хочет женщина?

Прежде чем принять решение о выборе того или иного метода контрацепции, каждая женщина хочет получить для себя ответ, в какой степени тот или иной контрацептивный сценарий будет соответствовать её потребностям и ожиданиям. В этом списке лидирующие позиции занимают³⁵ следующие факторы:

- невысокая стоимость контрацептива — 92%;
- незначительное количество побочных эффектов — 86%;

- простота использования — 80%;
- возможность воздействия на менструальный цикл (регулярность, объём кровопотери) — 78%;
- отсутствие необходимости в ежедневном приёме — 75%.

В дополнение к этим элементам мотивации следует добавить критерии выбора и **продолжения** применения выбранного контрацептива: **эффективность и безопасность**. Максимальное совпадение «трафарета», созданного женщиной, и реального опыта использования средства характерно именно для длительной обратимой контрацепции.

Как показывают исследования, не менее 76% пациенток отдают предпочтение именно пролонгированной контрацепции, в частности **ЛНГ-ВМК и Cu-ВМК**³⁶. Для сравнения: методы, требующие регулярного персонального контроля, выбирают лишь 23% пользовательниц³⁷.

Теоретическая и практическая эффективность внутриматочного контрацептива и внутриматочной гормональной релизинг-системы сопоставима: индекс Перля составляет 0,6/0,8 и 0,1/0,1 соответственно. К тому же Cu-ВМК обладает перспективой роста надёжности путём увеличения содержания в ней меди и срока использования этого метода³⁸.

В ходе «праймериза», проведённого в рамках исследования «Мирабель», удалось выяснить, что 40% респондентов оставляют преимущество на стороне **ЛНГ-ВМК**, причём именно по причине хорошего контроля менструального цикла. Аналогичное количество женщин склонялись в пользу Cu-ВМК, но уже по экономическим соображениям. Вообще, стоимость контрацептивного средства — крайне важный маркер его доступности³⁹. Большинство международных экспертов признают малообеспеченность одним из основных факторов риска наступления нежеланной беременности и её прерывания. Поэтому пациенткам с низкими доходами рекомендовано использовать наиболее

надёжные методы, например контрацептивы пролонгированного действия³. Несмотря на существенную разницу начальных затрат между ЛНГ-ВМК (11 000 руб.) и Cu-ВМК (3000 руб.), общие расходы за 5 лет (с учётом медицинского обслуживания) для гормональной рилизинг-системы выше лишь на 11,4%. Тем самым по экономической эффективности оба метода сопоставимы и даже более рентабельны по сравнению с КОК и презервативами^{20,36}.

В то же время благодаря лечебному действию гормональной внутриматочной системы определённое **превышение ожиданий** пациентки также может «сыграть на руку» формированию **высокой** степени **удовлетворённости** и приверженности рассмотренному способу контрацепции. Правильность и длительность применения вышеупомянутого способа определяют общую **комплаентность** к методу предупреждения беременности⁴⁰.

Результаты изучения этих показателей демонстрируют преимущества ЛНГ-ВМК перед Cu-ВМК за счёт благоприятного влияния на менструальный цикл и значительного снижения меноррагий. Характером менструаций

по причине положительного влияния на менструальный цикл, 59% признали средство высокоэффективным.

Качественное врачебное консультирование — часть процесса формирования приверженности тому или иному способу контрацепции. Верность различным контрацептивным методам в целом продемонстрировали французы. В течение года отказались от использования презервативов и спермидов 53 и 62% соответственно, ВМК и КОК — 11 и 22% женщин⁴². При этом решение продолжать применение ВМК или КОК не зависело от типов спирали или гормональных таблеток. Респонденты считали важным фактором высокую надёжность этих методов.

Решение об отказе от контрацепции женщины принимают в первую очередь из-за побочных эффектов, которые влияют на переносимость метода. С их частотой и выраженностью у пациентки ассоциируется **безопасность** предлагаемых противозачаточных средств. Например, 65% женщин прекращают приём КОК из-за нежелательных последствий, при этом 42% принимают такое решение без предварительной консультации

ные, за исключением значимо большей частоты нарушений менструального цикла (в 3 раза) в «медной» группе (1,8%) по сравнению с «гормональной» (0,6%). **Частота отказа** от дальнейшего применения внутриматочных средств составляла 0,4 и 2,8% соответственно. К озвученным нарушениям цикла авторы относили гиперменструальный синдром и дисменорею, доля которых для ЛНГ-ВМК составляла 29%, для Cu-ВМК — 49%. В таких случаях было оправдано удаление внутриматочного контрацептивного средства.

Таким образом, эффективность и безопасность ЛНГ-ВМК и Cu-ВМК сопоставимы, а вот показатели переносимости и удовлетворённости всё-таки выше у пользовательниц внутриматочной гормональной системы. И это теперь подтверждено в жёстких критериях доказательной медицины.



Масштабные исследования, включающие тысячи пациенток и имеющие большую длительность наблюдения, в России проводят, честно говоря, редко. А между тем многие научно-медицинские проблемы, в том числе вопросы применения контрацепции, имеют отчётливый «национальный колорит». Тем ценнее для практикующих врачей любые сведения, полученные в ходе работ, изучавших именно российскую аудиторию, которую отличает особое отношение к противозачаточным средствам, проабортный менталитет и финансовые трудности.

Безусловно, один из возможных выходов — упорно, методично, шаг за шагом преодолевать контрацептивную безграмотность населения, зачастую порождённую страхами или негативным опытом применения препаратов из прошлого века. Однако есть и другие решения: не назначать женщинам средство контрацепции, а помогать выбрать только то, что **больше нравится им самим**. И это уже не голая теория и благие призывы, а вполне реально работающий практический инструмент, позволяющий добиваться **большей** приверженности контрацепции в целом. **SP**

[Превышение собственных ожиданий пациентки также может «сыграть на руку» формированию высокой степени удовлетворённости и приверженности рассмотренному способу контрацепции.]

были довольны 96% женщин, использующих ЛНГ-ВМК, против 56% применявших Cu-ВМК (данные освещённого выше российского исследования «Мирабель»). Общую удовлетворённость выбранным методом высказали 97% респонденток с внутриматочной рилизинг-системой и 75% — с Cu-ВМК. Оценка полученных результатов по ВЦШ составила 9,3±1,1 и 7,0±2,1 балла соответственно, при этом разница была статистически значимой.

Сходные данные были получены и в ходе международного опроса женщин Европы и стран Ближнего Востока⁴¹. 95% пациенток указали на достаточный уровень удовлетворённости левоноргестрел-внутриматочной системой. Из них 55% выбрали этот метод

с врачом. При использовании ВМК этот показатель значительно ниже: 82 и 74% женщин продолжают применять гормональную внутриматочную рилизинг-систему и медьсодержащие ВМК в течение года⁴³.

Побочные эффекты при использовании рассматриваемой гормональной пролонгированной контрацепции, как правило, нечасты и носят временный характер^{20,44}. Уберечь пациентку от необоснованного отказа от выбранного метода позволяет чёткая информированность о возможных нежелательных явлениях⁴⁵.

Согласно отечественному сравнительному исследованию типов внутриматочной контрацепции, показатели переносимости установлены как сход-



Поставь и забудь!

Выгодно*.

Надежно**.

Удобно***.

 **Мирена®**
Уверенность надолго



МИРЕНА® (MIRENA®). Лекарственная форма: Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) 20 мкг / 24 часа. Одна внутриматочная терапевтическая система содержит 52 мг левоноргестрела, скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки. **Показания к применению:** Контрацепция, идиопатическая меноррагия, профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами. **Противопоказания:** Беременность или подозрение на нее, имеющиеся или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочевыводящих и половых путей, послеродовый эндометрит, септический аборт в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки, злокачественные новообразования матки или шейки матки, прогестаген зависимые опухоли, в том числе рак молочной железы, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Препарат Мирена® не изучался у женщин старше 65 лет, поэтому применение препарата Мирена® не рекомендуется для данной категории пациенток. **Побочное действие:** к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся изменение объема кровопотери (включая увеличение и уменьшение интенсивности кровотечений), мажущие кровянистые выделения, олигоменорея и аменорея, вульвагинит, выделения из половых путей, головная боль, боли в животе/ боли в области малого таза, подавленное настроение, депрессия, мигрень, тошнота, акне, гирсутизм, боль в спине, инфекции органов малого таза, кисты яичников, дисменорея, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, экспульсия ВМС (полная или частичная). **С осторожностью:** При перечисленных ниже состояниях препарат Мирена® следует применять с осторожностью, после консультации со специалистом. Следует обсудить целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний: мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемию головного мозга; необычно сильная головная боль; желтуха; выраженная артериальная гипертензия; тяжелые нарушения кровообращения, в том числе инсульт и инфаркт миокарда; врожденные пороки сердца или заболевания клапанов сердца (в виду риска развития септического эндокардита); сахарный диабет. **Способ применения и дозы:** Препарат Мирена® вводится в полость матки и сохраняет эффективность в течение пяти лет. Препарат Мирена® можно применять у женщин, получающих заместительную гормональную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. **Установка, удаление и замена внутриматочной системы:** Рекомендуется, чтобы препарат Мирена® устанавливал только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры. Перед установкой препарата Мирена® женщину следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах этой ВМС. Необходимо провести общее и гинекологическое обследование, включающее обследование органов малого таза и молочных желез, а также исследование мазка из шейки матки. Следует тщательно выполнять требования инструкции по установке препарата Мирена®. Женщину нужно повторно обследовать через 4–12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Регистрационный номер:** П N014834/01. Актуальная версия инструкции от 29.08.2014. **Производитель:** Байер Ой, Финляндия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул, д. 18, стр. 2

Москва (495) 231 1200 Санкт-Петербург (812) 331 3600 Казань (843) 267 6127

Отдел оптовых продаж: (495) 231 1210 Горячая линия: 8 800 200 48 48

Новосибирск (383) 222 1827

Ростов-на-Дону (863) 206 2047

Екатеринбург (343) 355 3176

Хабаровск (4212) 41 4229

* Баева Н.Г., Филалева Ю.А. Фармакоэкономическая оценка использования внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы Мирена с контрацептивной и лечебной целью. Проблемы репродукции, 4, 2013 с. 39–43.

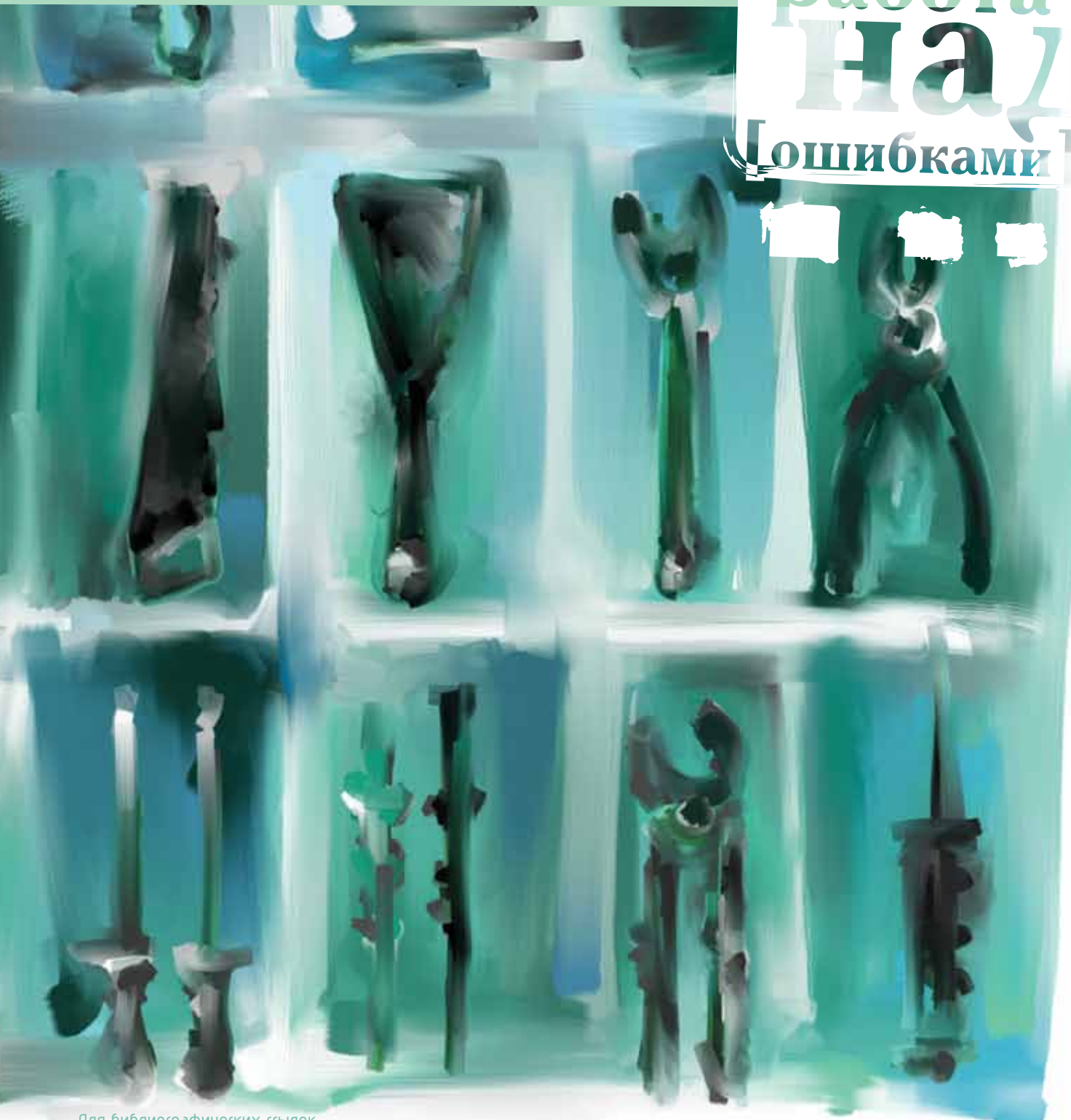
** при правильной установке индекс Перля около 0,2% в течение 1 года

***сохранение эффективности в течение 5 лет

L.RU.WH.02.2015.0520

На правах рекламы

работа На Дощибками



Для библиографических ссылок

• Мотин П.И., Федченков В.В., Сольх Р.М., Морозов С.Г. Перспективы, альтернативы и дополнения к антибактериальному лечению гестационного пиелонефрита. Фитопрепараты, магнитолазерная терапия, иммуномодуляторы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 107—115 • Яковлев А.Б., Липова Е.В. Микробиологические и иммунологические предпосылки кандидозного вульвовагинита // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 116—122 • Стрижаков А.Н., Буганов П.В., Рябинкина Т.С. Новые варианты терапевтической тактики при бактериальном вагинозе // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 [28]. — С. 124—128.

тёплый свет второстепенных звёзд

Перспективы, альтернативы и дополнения к антибактериальному лечению гестационного пиелонефрита. Фитопрепараты, магнитолазерная терапия, иммуномодуляторы



Авторы: Павел Иосифович Мотин, зав. урологическим отделением ГКБ №29; Владимир Владимирович Федченко, канд. мед. наук, отделение урологии ГКБ №29; Руслан Махмудович Сольх, РУДН; Сергей Георгиевич Морозов, член-корр. РАН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рыжова, Хильда Симоновская

Инфекции мочевыводящих путей — наиболее **часто** диагностируемое у беременных экстрагенитальное заболевание¹; в этом отношении резерв оздоровления будущих матерей и снижения материнской смертности трудно переоценить. Самая грозная, непредсказуемая и трудноуправляемая форма инфекционных состояний в нефрологии — **пиелонефрит** (до 10–18%)^{1,2}; именно он чаще всего провоцирует септический шок; у трети заболевших патологическое состояние впервые возникает именно на фоне гестации или в послеродовой период¹.

Свежие данные проспективного когортного рандомизированного исследования (2015 год) свидетельствуют о том, что **бессимптомная бактериурия**, до недавних пор считавшаяся основным прогностическим фактором риска, на самом деле таковым служить не может. Абсолютный риск воспаления почек у беременных с бессимптомной бактериурией, не получавших лечения (n=163), весьма низок — всего 2,4% (ниже популяционного!); взаимосвязь с преждевременными родами не подтвердилась вовсе³.

У такого статистического несоответствия множество явных и скрытых причин (от гипердиагностики с целью «подстраховаться» до расхождений в национальных диагностических критериях), поэтому фундаментальные представления о том, что такое гестационный пиелонефрит и как следует лечить это заболевание в XXI веке, необходимо регулярно пересматривать. Именно этому — новым решениям в диагностике и лечении почечного воспаления у беременных — и посвящена настоящая публикация.

С точки зрения морфологов гестационный пиелонефрит — **неспецифическое воспаление** интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек на фоне беременности или в послеродовой период.

Даже вне беременности **анатомические особенности строения женских мочевых путей** делают их весьма уязвимыми

к инфицированию: у женщин уретра короткая (всего 25–35 мм) и достаточно широкая (8–12 мм в диаметре). Кроме того, наружное отверстие мочеиспускательного канала расположено относительно близко к влагалищу и анусу — областям, густо колонизированным различными микроорганизмами⁴. В ранние сроки гестации растущая кон-

Стратификация — статистическая опора прогноза

Даже по самым суровым данным, не более 30% наблюдений **бессимптомной бактериурии**, протекающей без лечения, связаны с последующей манифестной инфекцией мочевыводящих путей вообще и гестационным пиелонефритом в частности⁵. Речь идёт о данных 2015 года — цифры постулируют совершенно незначимую взаимосвязь: из 208 пациенток с бессимптомной бактериурией, получавших только плацебо, пиелонефритом заболели лишь 2,4%³. Эти показатели как нельзя лучше иллюстрируют, что факторы риска и корреляции, казавшиеся незыблемыми лет 30 тому назад, требуют регулярного пересмотра и осмысления, а между бессимптомной бактериурией и инфекцией мочевыводящих путей не нужно **спешить** ставить знак равенства и подкреплять его срочной антибактериальной терапией — всё же среднестатистическое качество жизни, полноценность рациона и охват диспансерной помощью современных беременных несколько лучше, чем в предыдущих поколениях.

Утверждение, что профилактическое назначение антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии снижает вероятность преждевременных родов и рождения маловесных детей **следует интерпретировать чрезвычайно осторожно**: высока вероятность хронологического совпадения (*post hoc, non est propter hoc* — после, но не вследствие). Учитывая акушерско-гинекологическую отягощённость в популяции (92,5% даже у 17-летних школьниц)⁶, улучшение перинатальных исходов при антибиотикопрофилактике связано со снижением груза инфекционных процессов, не имеющих прямого отношения к мочевыводящим путям.

Всё вышесказанное не должно стать причиной другой крайности — **недостаточного внимания** к беременной при скрининговом обнаружении бактерий в моче. Вероятность реализации инфекционного процесса при выявлении бессимптомной бактериурии в мочевыводящей системе можно минимизировать, противопоставив имеющимся факторам риска комбинированные фитопрепараты (например, «Канефрон Н»)².

Если пиелонефрит всё же диагностирован по сумме клинических проявлений, то в большинстве случаев организацию адекватной терапии берут на себя специалисты нефрологических стационаров (по крайней мере, так должно быть в соответствии с приказом №572н). Акушеру-гинекологу важно учитывать вероятность **осложнений пиелонефрита**, поскольку именно они наиболее значимо сказываются на прогнозе. Выделяют три степени риска.

I степень — острый пиелонефрит, возникший в гравидарный период. Течение беременности и родов в большинстве случаев **благоприятное**, осложнения (преэклампсия, угроза прерывания беременности) возникают не чаще, чем у здоровых беременных. Однако выше популяционной оказалась вероятность **внутриутробного инфицирования плода**.

II степень — хронический неосложнённый пиелонефрит в анамнезе (до беременности). Вероятность различных гестационных осложнений возрастает до 20–50%, инфекционный процесс в мочевыводящей системе протекает тяжелее (обструктивный синдром с необходимостью катетеризации мочеточников или наложения нефростомы, выраженная интоксикация и др.). **Беременность можно пролонгировать**, если функция почек сохранена и нет артериальной гипертензии как одного из признаков преэклампсии.

III степень — максимальная. Этот чёрный флаг выбрасывают, когда пиелонефрит осложнён артериальной гипертензией, не поддающейся коррекции, хронической почечной недостаточностью или же воспаление развилось в единственной функционирующей почке. В перечисленных ситуациях **беременность** либо **противопоказана** (если пациентка планирует зачатие), либо подлежит прерыванию, поскольку существует несомненная угроза жизни матери¹.

центрация прогестерона в крови способствует падению тонуса гладкомышечных структур в составе толстой кишки, мочевого пузыря и мочеточников — **пассаж мочи** замедляется, нарушая уродинамику и ухудшая кровообращение в почках. Застой в мочевыводящих путях не обеспечивает достаточной интенсивности **«мыва»** условно-патогенных микроорганизмов со слизистой оболочки прежде, чем они успеют адгезироваться к эпителиоцитам.

Склонность к запорам обеспечивает избыточное размножение кишечной микрофлоры и её транслокацию сквозь стенки соседних органов, в том числе в мочевой пузырь (а оттуда — субэпителиально — в мочеточники и почечные лоханки). Во II триместре мочевыводящие пути сдавливает растущая матка, что усугубляет уродинамические нарушения.

Независимо от срока гестации любой очаг хронической инфекции (тонзиллит, кариес, гнойничковые инфекции кожи, дисбиоз половых путей и др.) на фоне физиологического иммунодефицита беременных может привести к инфицированию почек гематогенным путём.

Всё перечисленное можно вовремя заметить и скорректировать при условии ранней явки беременной для постановки на учёт — в ходе первичного обследования. Если же момент для профилактики упущен, воспалительный процесс способен привести к **склерозированию** почечной ткани. Сдавление канальцев нарушает концентрационную функцию почек и примерно у 20% больных гестационным пиелонефритом обуславливает артериальную гипертензию.

Дальнейшие варианты неблагоприятного развития событий разнообразны и касаются не только беременной (образование камней, почечная недостаточность, преэклампсия), но и **плода** (недоношенность, гипотрофия и гипоксия, внутриутробное инфицирование). Доказаны **нарушения адаптации** в период новорожденности у детей, рождённых матерями с гестационным пиелонефритом. Снижение приспособительных возможностей может привести к антенатальной гибели и ранней неонатальной **смерти**^{7–9}. Именно поэтому пиелонефрит нужно не просто лечить своевременно и адекватно, но также прогнозировать (выделяя группы риска) и по возможности предупреждать.

«слабина» раннего срока

Для прерывания патогенетической цепи гестационного пиелонефрита необходимо **эффективное сдерживание** инфекционных агентов в нижних отделах мочевого тракта (с неперменной нормализацией биоценоза там, откуда возбудители поступают, — в половых путях и толстой кишке). Причиной активизации патогенов могут быть частая смена половых партнёров, заметный иммунодефицит, дисбиоз половых путей и несоблюдение гигиенических норм. Однако чаще всего заболевание вызывают представители условно-патогенной микрофлоры, необычно активизировавшиеся вследствие ослабления сдерживающих факторов. Чаще всего инфекция проникает в почку восходящим путём, о чём можно судить по одностороннему поражению. Пиелонефрит правой почки регистрируют в 2—3 раза чаще, чем левой¹⁰, что обусловлено анатомическими особенностями. Гематогенное инфицирование происходит гораздо реже, зато в патологический процесс вовлечены обе почки.

Преобладание восходящего пути распространения инфекции требует пристального внимания к **адекватному лечению циститов и уретритов** у беременных. Гипокинезия и снижение тонуса мочеточников, обусловленные влиянием прогестерона, возникают уже в ранние сроки беременности у 80% здоровых женщин¹. Перечисленные функциональные изменения в мочевых путях приводят к формированию пузырно-мочеточниковых рефлюксов, а повышение внутрилоханочного давления делает возможными пиелотубулярные и пиеловенозные забросы мочи, вследствие чего патоген проникает глубоко в ткань органа.

Лечение: тактика реконкисты

Основные принципы терапии пиелонефрита у беременных — **восстановление пассажа мочи и эрадикация возбудителя**. Для нормализации оттока мочи в урологической практике доступны различные методы — от позиционной терапии при неосложнённом течении до катетериза-



© Jorisvo / Fotolia.com

[Для прерывания патогенетической цепи гестационного пиелонефрита необходимо эффективное сдерживание инфекционных агентов в нижних отделах мочевого тракта с неперменной нормализацией биоценоза.]

ции почечной лоханки и нефростомии (в качестве крайних мер в особо тяжёлых случаях)¹¹, однако все они принадлежат к сфере профессионального интереса хирурга-уролога.

Согласно европейским и не только рекомендациям по лечению инфекций мочевыводящих путей, необходимо назначение **антибактериальных препаратов**¹². При этом факт беременности существенно сужает спектр разрешённых антибиотиков: допустимы препараты **пенициллинового ряда** (хотя они проникают через плацентарный барьер и детальных контролируемых исследований на предмет их всесторонней безопасности применения у беременных пока нет), **цефалоспорины** (тоже проникают через плаценту; аномалий не вызывают, но полная безвредность для плода трудно доказуема в принципе), **некоторые макролиды** (с осторожностью применимы азитромицин, джозамицин и эритроми-

цин). Рекомендуемые при инфекциях мочевыводящих путей аминогликозиды **абсолютно противопоказаны беременным** по причине нефро- и ототоксичного действия на плод. Не стоит применять и хинолоны: в экспериментах на животных подтверждено тератогенное воздействие. Нитрофураны не назначают беременным по той же причине (согласно экспериментальным данным)¹. Нитроимидазолы противопоказаны в I триместре, затем — с осторожностью! — допустимы. В целом, назначая беременной антибактериальную терапию по поводу пиелонефрита, врачу приходится выбирать из совсем короткого списка, причём почти все фигуранты имеют не более чем **категорию В** по классификации FDA (не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод у животных, но адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводили)^{13,14}.



[В контексте гестационного пиелонефрита рациональное расширение спектра назначений возможно в области фитотерапии (например, «Канефрон Н»), физиотерапии и даже иммуномодуляции.]

I триместр

- Пенициллины — амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.
- Макролиды — азитромицин, эритромицин, джозамицин и спирамицин (категория по FDA не определена).
- II и III триместры
- Пенициллины — амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам.
- Цефалоспорины — цефуроксим, цефоперазон/сульбактам.
- Макролиды — азитромицин, эритромицин, джозамицин и спирамицин (категория по FDA не определена).
- Нитроимидазолы — метронидазол, орнидазол.

Вторая сложность — весьма обширный перечень возможных побочных эффектов антибиотикотерапии.

Одно из первых мест в нём принадлежит нарушению микробного баланса кишечника и половых путей. Недостаточная информированность пациентки нередко приводит к тому, что при возникновении побочных эффектов женщина самостоятельно **прекращает лечение**, не закончив приём антибактериального средства. Так формируются благоприятные условия для развития устойчивости возбудителя к антибиотику — даже если симптомы заболевания ослабевают, **эрадикации не произошло**, а выжившие микроорганизмы дадут начало новому, более устойчивому бактериальному пулу. Вот почему, если без применения противомикробных средств обойтись нельзя (а диагноз «гестационный пиелонефрит» — как раз такой случай), следует строго контролировать соблюдение пациенткой **правил рациональной антибиотикотерапии*** и своевременно назначать **второй этап** — пробиотиче-

ские препараты — для восстановления биоценозов ЖКТ и половых путей. Это позволяет избежать многих побочных эффектов, а также сформировать у пациентки адекватно высокую приверженность лечению, без чего успех в борьбе с пиелонефритом недостижим.

Однако даже корректный выбор антибактериального препарата, его адекватная дозировка и полноценная длительность терапии, к сожалению, не гарантируют полноты эрадикации возбудителя и безрецидивного будущего**. Для оптимизации прогноза антибиотикотерапии при гестационном пиелонефрите **необходимо дополнять, а иногда и заменять** другими терапевтическими возможностями.

В рамках **противодействия полипрагмазии** все врачебные назначения, особенно при задействовании препаратов разных фармакологических групп, должны быть **чётко обоснованы**. Если клиническая ситуация позволяет, лучше следовать вектору **гемедикализации** — не только с целью снизить медикаментозную нагрузку на организм, но и для максимальной бережности назначений. Реализация этой стратегии позволяет каждому врачу независимо от уровня ЛПУ достигать максимального результата с минимальными потерями. В контексте гестационного пиелонефрита рациональное расширение спектра назначений возможно в области **фитотерапии, физиотерапии** и даже **иммуномодуляции**.

Притягательная сила света

Магнитолазерная область физиотерапии комбинирует эффекты **магнитного поля и лазерного излучения низкой интенсивности**; аккумулируемая в ткани энергия обеспечивает множество разнообразных эффектов (противовоспалительный потенциал метода востребован практи-

* («Кодексом врача, назначающего антибиотик» можно ознакомиться по ссылке <http://praesens.ru/index.php?id=1362>).

** Апресян С.В., Симоновская Х.Ю. Роль фитотерапии в профилактике и лечении заболеваний мочевыводящих путей у беременных. Доказательные данные // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 69–72.

чески во всех областях медицины), однако в обсуждаемом контексте наиболее ценны обезболивающее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противоотечное действие, а также спазмолитические и антигипоксические возможности¹⁵. Магнитолазерная терапия хорошо зарекомендовала себя в лечении беременных с анемией лёгкой степени на фоне инфицирования *Helicobacter pylori*: фармакологическая нагрузка минимальна, так же как и риски гестационных осложнений¹⁶. Опыт применения магнитолазерных установок в оториноларингологии и ангиологии (например, при гайморитах и синдроме диабетической стопы¹⁷) подтверждает положительное влияние прицельных физических воздействий **на микроциркуляцию** (усиление скорости кровотока, формирование новых коллатералей), а также демонстрирует дополнительный бонус — **повышение чувствительности микробов** к действию антибиотиков. С учётом патогенетических особенностей пиелонефрита на фоне гестации (а именно связанного с гестацией ухудшения кровоснабжения почечной ткани) перечисленные эффекты магнитолазерной комбинации подходят к проблеме, как ключ к замку.

Магнитолазерные возможности и раньше заставляли исследователей менять взгляды: например, в 1994 году всплывал тезис о принципиальной невозможности хотя бы частичной коррекции **плацентарной недостаточности** (правда, эксперимент выполняли на физиологических моделях с участием лабораторных крыс). Сосудорасширяющее действие и снижение резистентности сосудов матки обеспечили несомненное **улучшение маточно-плацентарного кровообращения**. После этого был сделан вывод о возможной перспективности метода при плацентарной недостаточности у людей¹⁸ (и даже получен соответствующий патент¹⁹), а также о перспективах метода в нефрологии (хотя клинических результатов мы ждём до сих пор).

Механизмы эффективной физиотерапии

Сотрудники медицинского факультета РУДН в ГКБ №29 оценивали эффективность **магнитолазерной терапии** в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита. В группу исследования вошли 123 женщины в возрасте от 16 до 43 лет со сроком беременности 20–37 нед и диагнозом «острый пиелонефрит». Все они были разделены на две группы. В комбинированном лечении, предложенном 62 пациенткам основной группы, антибактериальную терапию — полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II и III поколений — усиливали **магнитолазерными сеансами**. При этом на проекцию поражённой почки по передней и задней аксиллярным линиям направленно действуют два поля с частотой импульсов 1000 Гц в течение 5 мин; курс лечения — пять процедур.

В контрольной группе женщин лечили только антибактериальными средствами. Восстановление пассажа мочи путём катетеризации лоханки поражённой почки потребовалось в общей сложности 70 участницам с сопоставимой частотой в обеих группах.

Всем участницам на фоне терапии проводили УЗИ и лабораторные исследования, в том числе **бактериологическое исследование мочи**. Оцениваемые параметры при комплексной терапии пришли в норму **раньше**, чем это случилось в контрольной группе.

Чтобы оценить динамику в состоянии обследуемых при поступлении в стационар и при выписке, методом иммуноферментного анализа определяли **уровни аутоантител** к белковым субстанциям в сыворотке крови.

[Первичная профилактика пиелонефрита эффективна в 72%, вторичная — в 21%, третичная профилактика у 7% пациенток позволяет переломить нежелательный ход событий.]

В группе комбинированного лечения результаты исследования у 95% беременных **на старте терапии** демонстрировали снижение титра антител (**гипореактивность**), у 5% — избыточное содержание исследуемых антител (**гиперреактивность**). В контрольной группе у всех беременных зарегистрировали иммунную гипореактивность. В целом различия были малозначимыми и обусловлены лишь тем, что разделение участниц на группы произошло ранее, чем их углубленное обследование, и три участницы с избыточной активацией иммунной системы случайно попали в основную группу исследования.

Общая тенденция такова — значимое преобладание иммунной гипореактивности у женщин с гестационным пиелонефритом. Это означает, что иммунитет женщин, заболевших гестационным пиелонефритом, угнетён даже в сравнении с эмпирической нормой для беременных (а она достоверно ниже, чем в среднем для популяции). По **окончании курса** лечения иммунная реактивность у 26% женщин, получавших физиотерапию, от исходно низких значений достигла нормы, а вот в контрольной группе гипореактивность даже несколько усугубилась: у 43% пациенток титр аутоантител опустился ниже значений, зарегистрированных при поступлении в стационар.

Для оценки **отдалённых** результатов применения физиотерапевтического метода в лечении острого пиелонефрита анализировали данные, полученные после рождения детей пациентками обеих групп. Практически все женщины из основной группы (**98,4%**) родили **доношенных детей**. А в группе без физиотерапии этот показатель составил 88,5%, что почти на 10% меньше!

Средние баллы по **шкале Апгар** также достоверно различались в пользу основной группы (**7,46 vs 7,1** балла на 1-й минуте и **8,29 vs 7,9** балла на 5-й минуте); аналогичные различия наблюдали и в массе тела новорождённых. Более благоприятные показатели, зафиксированные у новорождённых от матерей из основной группы, указывают на **лучшие адаптивные возможности** и более благоприятный прогноз для здоровья этих детей.

Распутывая логический клубок

Результаты процитированного исследования наводят на мысль о том, что успешное лечение острого пиелонефрита беременных напрямую связано с коррекцией **иммунного статуса**. При этом важно различать **физиологическую иммуносупрессию** как неотъемлемую часть успешной беременности (фактор риска обострения при хронической форме нефрологических нарушений, но не более того) и клинически значимый иммунодефицит, первый этап патогенеза заболевания.

Чтобы избежать труднопреодолимого соблазна (методами иммуномодуляции

предотвратить гестационный пиелонефрит), следует помнить о недопустимости необоснованных вмешательств в иммунную систему вообще и при беременности особенно. Профилактические возможности магнитолазерной терапии в качестве отдельного иммуномодулирующего мероприятия до настоящего времени изучены недостаточно хорошо, а для масштабных эпидемиологических исследований существует много вполне рациональных препятствий, выдвигаемых этическим комитетом. Тем не менее для отдельных клинических ситуаций уже накоплены практический опыт и массив рекомендаций — наиболее распространён сценарий беременности, отягощённой **папилломавирусной инфекцией**. В этом

случае терапия иммуномодуляторами обеспечивает реальный шанс предупреждения инфицирования плаценты и плода, а попутно сдерживает манифестации заболевания на фоне гестации.

Частота инфицирования папилломавирусом в первое десятилетие XXI века достигала 30%¹. Когда носительница ВПЧ встаёт на учёт по беременности, указание на пиелонефрит в анамнезе даёт врачу редкую возможность «убить двух зайцев»: борясь с осложнениями папилломавирусной инфекции, заодно снизить вероятность инфекционного эпизода в почках и мочевыводящих путях, пресекая патогенетический алгоритм. Для этой цели наиболее часто используют суппозитории и гель, содержащие **рекомбинантный человеческий интерферон-α2**, в комбинации с комплексом антиоксидантов²⁰. И без необходимости системно влиять на иммунную систему беременной всё же не стоит.

[Снижение pH и увеличение объёма мочи (мочегонные сборы, клюквенные морсы и т.д.) препятствуют восходящему инфицированию мочевыводящих путей.]

Посторонним В!

Весьма специфическое явление отечественной подростковой медицины — так называемые **дефлорационные циститы**, возникающие вследствие поступления непривычной микрофлоры в начале половой жизни. Соответствующая клиническая картина развивается у 58% современных девочек-подростков, преимущественно в корреляции с ранним сексуальным дебютом. Проникновению возбудителей в мочевыводящую систему восходящим путём способствует **незрелость влагалищного эпителия**. Если коитархе происходит раньше окончательного становления менструального цикла, то рассчитывать на защитные свойства молочной кислоты в вагинальном секрете не стоит — лактобацилл, её вырабатывающих, в половых путях ещё попросту слишком мало. Достаточный пул влагалищной микрофлоры, способный реализовать защитную функцию, формируется только при адекватной эстрогенной насыщенности, иначе эпителиоциты не накапливают достаточного количества гликогена (питательного субстрата для лактобактерий). Совместно со стрессами и кризисами роста, неблагоприятно сказывающимися на иммунитете в подростковый период, раннее коитархе повышает вероятность инфекционного процесса⁶.

Деликатно скорректировать отклонившиеся от физиологических значений показатели можно и в этом случае, если учесть детали имеющегося **гормонального дисбаланса**. По причине юного возраста пациентки возможны различные сложности с назначением гормональных контрацептивов. Гипоэстрогенизм может быть относительным — на фоне гиперпролактинемии нередко наблюдают сбои менструального цикла. В этом случае наиболее целесообразна фитотерапия препаратами витекса священного («Циклодинон»): коррекция содержания пролактина в крови благотворно сказывается на содержании яичниковых гормонов. Достаточная эстрогеновая насыщенность обеспечивает питательный субстрат для вагинальных лактобактерий — богатые гликогеном слущенные эпителиоциты. Нормофлора вытесняет условные патогены из микробиологической ниши, тем самым ликвидируя потенциальный очаг инфекции.

Аксиома профилактики

Реорганизовать тактику ведения беременной с усилением **профилактической активности** никогда не поздно, и это справедливо как для любого срока беременности, так и для различных клинических ситуаций. Впечатляющие данные проф. О.И. Аполихина и соавт. не просто оправдывают превентивную стратегию, но даже заставляют пересмотреть своё отношение к ней. Первичная профилактика (у беременных **групп риска** по заболеваниям почек) эффективна в 72%, вторичная (у пациенток с хроническим пиелонефритом для предотвращения **рецидива**) — в 21%. И даже третичная профилактика (попытка предотвратить **осложнения заболевания**) у 7% пациенток позволяет кардинально переломить нежелательный ход событий²¹. Даже если первичная профилактика не удалась, есть немало возможностей для коррекции нежелательного сценария: по данным Европейской урологической ассоциации, у 25–40% женщин, перенёсших инфекцию мочевых путей, в течение 6–12 мес происходит рецидив заболевания²².

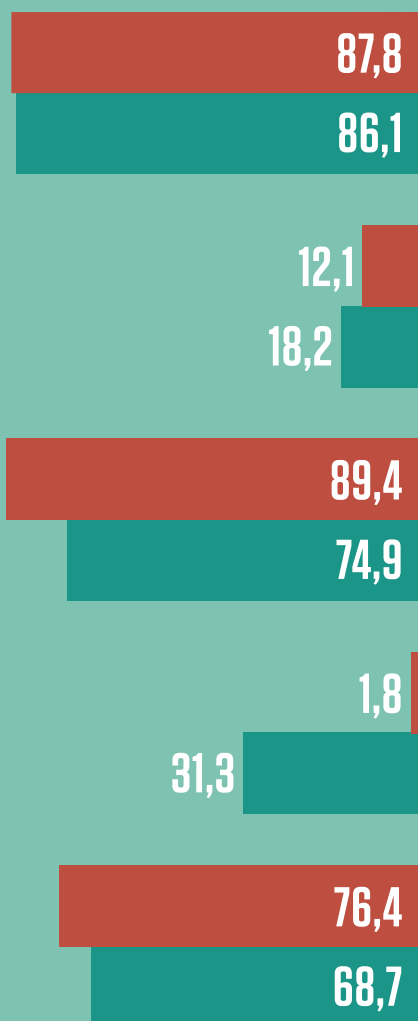
Безусловно, идеальный вариант — **первичная профилактика** в рамках прегравидарной подготовки, однако подобный сценарий в нашей стране труднореализуем. И дело даже не в том,

БАКТЕРИУРИЯ, ЭРАДИКАЦИЯ, РЕЦИДИВЫ*

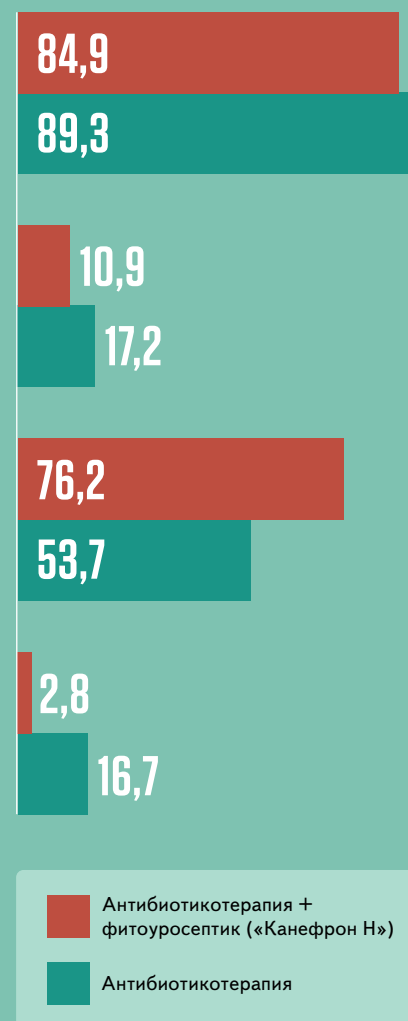


ЧТО ДАЁТ ФИТОУРОСЕПТИК В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ?

ГРУППА ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (n=56)



ГРУППА ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (n=132)




ДИНАМИКА БАКТЕРИУРИИ, %
До лечения

После лечения


НОРМАЛИЗАЦИЯ АНАЛИЗОВ МОЧИ
через 7 дней терапии, %


ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ
гестационного и повторных
обострений хронического
пиелонефрита (p<0,001), %


ЭРАДИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ
по окончании курса лечения,
суммарно для обеих групп, %

 Антибиотикотерапия +
фитоуросептик («Канефрон Н»)
 Антибиотикотерапия

Вывод: Использование комплексного фитопрепарата («Канефрон Н») позволяет сократить риск рецидива, кратность курсов антибиотикотерапии и вероятность хронизации пиелонефрита. По всем перечисленным критериям в основной группе показатели достоверно лучше.

* Серов В.Н., Баранов И.И., Ткаченко Л.В. и др. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) // Акушерство и гинекология. 2013. №9. С. 105–112.

что значительная часть будущих матерей в нашей стране имеют весьма ограниченный доступ к медицинской помощи по географическим причинам. Гораздо хуже то, что зачатие в наши дни слишком редко бывает запланированным. Как правило, беременная впервые попадает в поле зрения врача лишь при постановке на учёт — и необходи-

ма, поскольку его назначение разрешено при беременности, в том числе в ранние сроки*. Терapeutическое действие этого фитопрепарата было подробно суммировано в обзоре научных публикаций, объединившем 17 клинических исследований, описанных в 18 публикациях из России, Украины, Белоруссии, Молдавии и Узбекистана².

[«Игры в прятки» с участковым акушером-гинекологом — незрелая позиция, подпитываемая слабой информированностью женского населения.]

мо стремиться к сближению этой даты с началом профилактики гестационного пиелонефрита в **группе высокого риска**. Если до наступления беременности очаги инфекции не были санированы, необходимо разумным минимумом действий помешать инфекции «поднять голову». К примеру, по мнению проф. В.Е. Радзинского, «...совсем нехитрыми методами — назначением мочегонных сборов, клюквенных морсов, киселей (снижение рН мочи) — можно предупредить редкие во время беременности обострения воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей»⁶. Помимо этого в качестве эффективной профилактики можно использовать фитопрепарат «Канефрон Н», содержащий экстракты любистока, розмарина и золототысячни-

Авторы цитируемого обзора стремились оценить **безопасность и эффективность** лекарственного растительного препарата на основе экстрактов любистока, розмарина и золототысячника («Канефрон Н») в терапевтической практике у взрослых, детей и беременных с различными урологическими заболеваниями.

В исследованиях, посвящённых профилактике и лечению инфекций мочевых путей у **взрослых**, применение этого фитотерапевтического препарата заметно снижало **частоту рецидивов** хронического цистита и пиелонефрита, в том числе у больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне метаболического синдрома. Весьма ценным оказалось антипротеинурическое действие — была подтверждена способность препарата

устранить микроальбуминурию, как низкую, так и умеренную, что можно рассматривать как результат нефропротективного действия. В лечении мочекаменной болезни «Канефрон Н» способствовал снижению риска рецидива заболевания, положительно влиял на состояние почек и мочевых путей после удаления конкремента.

Подтверждённую исследователями эффективность и хорошую переносимость «Канефрона Н» в лечении неосложнённых инфекций нижнего отдела мочевыводящих путей **необходимо использовать** для сокращения частоты назначений антибиотиков — таков один из наиболее рациональных и практичных вариантов **профилактики пиелонефрита**, соответствующий при этом общемировой политике демедикализации, что особенно актуально для лечения беременных²³.

Ключевое преимущество описываемого препарата — его безопасность, позволившая провести исследования **с участием детей** без возражений со стороны этического комитета. В лечении и профилактике инфекций и других патологических состояний мочевых путей у пациентов этой возрастной группы комбинация перечисленных растительных экстрактов значительно снижает **частоту рецидивов** пиелонефрита после антибиотикотерапии². Отмечена довольно **хорошая переносимость** терапии. На фоне фитотерапевтической поддержки хирургическая коррекция пороков мочевыводящей системы происходила более гладко: авторы отметили скорость восстановления диуреза, адекватность почечного кровотока, уменьшение сосудистого сопротивления и раннее восстановление функции мочевого пузыря.

Собственно инфекциям мочевых путей у беременных были посвящены три исследования. При гестационном пиелонефрите на фоне сахарного диабета 1-го типа либо при обострении хронического пиелонефрита дополнение стандартной схемы лечения «Канефроном Н» позволило быстрее элиминировать **возбудителей**, ликвидировать **пиурию**, никтурию и дизурические

Время искать камни

Большинство пиелонефритов беременных — так называемые **первичные пиелонефриты**, формирующиеся вследствие гормональных сдвигов или из-за компрессии мочеточников беременной маткой. Совсем другое дело — **вторичные пиелонефриты**, развившиеся на фоне других заболеваний мочевыводящих путей²⁴. Тактика в случае вторичного пиелонефрита, например, на фоне мочекаменной болезни должна быть совершенно особой, поскольку клиническая картина заболевания будет связана уже не с компрессией или гипотонией мочеточника, а с **обструкцией** мочевых путей конкрементом. Во избежание трагических ошибок следует тщательно собирать анамнез, проводить весь необходимый и регламентируемый минимум клиничко-лабораторного и инструментального обследования с **обязательным УЗИ** органов забрюшинного пространства, строго по показаниям назначать антибиотики. Именно нерациональная тактика по **ошибочно сформулированному диагнозу** часто приводит к осложнениям: например, без специфической профилактики гестационное обострение вторичного хронического калькулёзного пиелонефрита с повышенным риском тяжёлых осложнений происходит у 80% больных²⁵.

* Апресян С.В., Симоновская Х.Ю. Роль фитотерапии в профилактике и лечении заболеваний мочевыводящих путей у беременных. Доказательные данные // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 69–72.

явления, уменьшить **болевые ощущения**, заметно снизить количество рецидивов и обострений по сравнению с данными контрольной группы. Кроме того, выяснилось, что нефропротективный и диуретический эффекты, восстанавливая функции почек, **препятствуют нарастанию отёков**¹⁶. Этот аспект весьма значим на амбулаторном этапе, поскольку избавляет врача и пациентку от необоснованной «борьбы с весом», а также снижает накал фармацевтической агрессии, направленной на профилактику преэклампсии.

Перечисленные выше положительные эффекты терапии обусловлены удачной комбинацией взаимно потенцирующих друг друга биологически активных веществ: **противомикробный эффект** обеспечивают эфирные масла розмарина и карнозиновая кислота, противовоспалительное действие — розмариновая кислота. Экстракты розмарина и золототысячника препятствуют инвазии возбудителя в ткани, инактивируя гиалуронидазу бактерий, тем самым обеспечивают **антиадгезивное действие**^{26,27}. Эфирное масло любистока и горечей золототысячника способствуют расширению почечных сосудов, тем самым улучшая кровоток и увеличивая диурез²⁸. Таким образом, потенциал комбинированного фитопрепарата «Канефрон Н» подходит к проблеме рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей так же, как магнитолазерная терапия («как ключ к замку»), но в контексте широкой доступности и **профилактических возможностей** потенциал фитотерапии всё же шире. В настоящее время продолжается накопление данных о клинических ситуациях, когда эффективность комбинации любистока, розмарина и золототысячника позволяет добиться целей терапии без включения в схему антибактериальных средств вообще^{29,30}. Среди таковых — собственно неосложнённый гестационный пиелонефрит, обострения хронического пиелонефрита и цистита, а также потребность в профилактике при бессимптомной бактериурии и хронических инфекциях мочевыводящих путей вне обострения²².



Актуальные акушерские тренды — демедикализация и натурализация беременности — реализуемы лишь в комплексе с прегравидарной подготовкой и при условии ранней явки на учёт. Учитывая гинекологическое нездоровье в популяции и значительную соматическую отягощённость, не приходится рассчитывать на физиологическое течение гестации, особенно если беременность незапланированная и возраст беременной приближается к «старшему репродуктивному». Тезис о приоритете профилактики несомненен, но для его реализации необходим врачебный контроль. Следует убеждать пациенток в том, что «игра в прятки» с участковым акушером-гинекологом в надежде на то, что без вмешательства врачей удастся родить «легко, как это делали наши прабабки», — опасная и необдуманная тактика. Применительно к профилактике и лечению любых осложнений беременности между словами «хороший» и «ранний» нужно ставить знак равенства. Только такая натурализация минимизирует риски для женщины и её будущего ребёнка⁸. **SP**

Библиографию см. на с. 146—150.



Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01;
П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

РЕКЛАМА



www.bionorica.ru



укротить дракона

Микробиологические и иммунологические предпосылки
кандидозного вульвовагинита



Авторы: Алексей Борисович Яковлев, канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии УНМЦ Управления делами Президента РФ; Елена Валериевна Липова, зав. той же кафедрой (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бриль, Татьяна Рябинкина

После Второй мировой войны, с началом эпохи антибиотиков, распространённость грибковых инфекций в мире возросла. Вероятно, причин тому сразу несколько. Во-первых, некоторые антибиотики (например, стрептомицин, пенициллин, гентамицин, ванкомицин) напрямую способствуют росту грибов¹. А во-вторых, иммунологическая защита организма ослабевает по мере ухудшения экологических условий, распространения химических зависимостей и снижения качества продуктов питания, особенно у жителей мегаполисов. Когда естественный баланс комменсалов в организме нарушен, ослабленных представителей микробиоты вытесняют более сильные, эволюционно гибкие и выносливые микроорганизмы, в частности грибы рода *Candida*. Что же напрямую касается гинекологической специфики, то вульвовагинальный кандидоз хотя бы единожды переносят три женщины из четырёх, а каждой десятой приходится мириться с регулярными (порой ежемесячными) рецидивами заболевания².

Грибы практически всегда присутствуют в человеческом организме. У здоровых людей иммунный ответ выступает в роли строгого укротителя микроскопических грибов, и потенциальные агрессоры ведут себя тихо и мирно. Однако малейшего «провала» в защитных силах организма (лёгкий или транзитный иммунодефицит на фоне

антибиотикотерапии, после вагинальных орошений) достаточно для активизации *Candidae*^{3,4}. Группа исследователей из Бирмингема (Великобритания) показала, что 92% кандидемий возникают после курсов антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия⁵.

Candidae, клетки гигантского размера с толстой стенкой и значительной

кислотоустойчивостью, в условиях иммунодефицита способны застелить слизистую оболочку влагалища сплошным ковром, нарушая любые взаимоотношения между эпителием и нормофлорой. Принцип простой межвидовой конкуренции: наиболее сильный вид оттесняет «от кормушки» ослабленную лактофлору. Именно поэтому вульвовагинальный кандидоз необходимо рассматривать в рамках общей концепции **вагинальной микроэкологии**. Такие представления имеют и практическую основу: у трети женщин с бактериальным вагинозом обнаруживают вдобавок кандидозную инфекцию*. Кроме того, клиницисты нередко сталкиваются с ситуацией, когда лечение кандидоза оборачивается бактериальным вагинозом и наоборот, что существенно осложняет терапию и того, и другого.

Кому «отлично» за кислотность?

Здоровый вагинальный эпителий противостоит микробному нападению (в том числе агрессии кандид) благодаря следующим механизмам⁶:

- гликогену, депонированному в зрелых эпителиоцитах, — питательному субстрату для лактобактерий;
- постоянному слущиванию поверхностных слоёв эпителия — «мёртвых» клеток, лишённых ядра и органелл, слабо связанных между собой; многие возбудители (в том числе ВИЧ, ВПЧ, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea*, *Mycoplasma genitalium*) способны проникнуть в поверхностный слой, однако затем они могут быть эвакуированы вместе с этим слоем⁶;
- взаимодействию компонентов врождённого и приобретённого иммунитета.

В поддержании сложной архитектоники влагалищной микроэкосистемы участвуют симбионтные микроорганизмы, в частности молочнокислые бактерии. Синтез молочной кислоты может

проходить двумя способами — бактериальным и эпителиальным. В первом случае вагинальные лактобактерии метаболизируют гликоген, который содержится в слущенных эпителиоцитах, в лактат посредством анаэробного гликолиза (брожения). Также закислению влагалища — важнейшему противоинфекционному фактору репродуктивной системы — способствует и собственная **активность эпителиоцитов** (второй путь образования молочной кислоты).

Оказалось, что в апикальном слое эпителиоцитов образуются активные

протоны (H⁺), закисляющие вагинальное содержимое. По мнению исследователей, этот процесс похож на выделение соляной кислоты обкладочными клетками желудка — такой же скоординированный транспорт ионов через апикальную мембрану⁷.

Проведя эксперимент на цервико-эпителиальных и эндоцервикальных культурах клеток, коллеги из США подтвердили эту гипотезу, обнаружив эстрогензависимый протонный механизм секреции кислоты апикальными мембранами эпителиоцитов влагалища за счёт активации H⁺-АТФазы⁸.

[Кандиды, клетки с толстой стенкой и кислотоустойчивостью, при иммунодефиците способны застелить слизистую оболочку влагалища, нарушая взаимоотношения между влагалищным эпителием и нормофлорой.]

Генетические причины кандидоза

О том, что кандидоз особо опасен для лиц с ослабленным иммунитетом, известно давно. Однако в последние годы молекулярно-генетические исследования выявили ещё и гены, полиморфизм которых может сопровождаться недостаточностью каких-либо звеньев иммунной системы^{9,10}. Наследственность вкуче с условиями внешней среды определяет пресловутую «предрасположенность» к грибковым инфекциям.

- Дефектный ген *dectin-1* (разновидность CLR) проявляется подавлением синтеза интерлейкинов IL-1β и некоторых Т-хелперов⁹.
- Дефект гена, ответственного за синтез интерлейкинов IL-4, сопровождается угнетением выработки антимикотического комплекса: монооксида азота (NO) и лектина, связывающего маннозу (mannose-binding lectin — MBL), результатом чего становится склонность к рецидивам заболевания¹⁰.
- «Неудачный» вариант полиморфизма TLR нарушает синтез провоспалительных агентов и Т-лимфоцитарный ответ. Исследователи из Нидерландов продемонстрировали взаимосвязь между нуклеотидными полиморфизмами гена, кодирующего TLR, и риском **кандидемии**¹⁰.
- Крупный метаанализ (n=704), проведённый в Италии в 2014 году, показал, что при «невыгодном» гене, ответственным за устойчивость организма к инвазии грибов снижена. Этот вариант присутствует у 62% пациенток с упорными рецидивами вульвовагинального кандидоза².

Таким образом, **упорство и злокачественность** течения кандидозной инфекции вполне могут быть связаны с наличием в генотипе мутантных аллелей. Клиническое значение этих открытий до сих пор ещё не оценено полностью. Тем не менее практикующему гинекологу, вооружённому этими знаниями и простой логикой, следует ещё больше внимания уделять врождённому, неспецифическому иммунитету пациентки. И в первую очередь это касается поддержания оптимальной микроэкологии половых путей — просто потому, что альтернативного пути нет.

* Савичева А.М., Рыбина Е.В., Ипастова И.Д. Бактериальный вагиноз и смешанные вагинальные инфекции: возможно ли одно без другого? // StatusPraesens. 2014. №6 [23]. С. 39–46.

Микробные диверсанты

У здоровой женщины небольшая популяция грибов-комменсалов мирно уживается (и взаимодействует) с другими представителями вагинальной микробиоты¹¹, вяло конкурируя за пищевой субстрат с соседями. Сохранить за собой место во влажном биотопе кандидам помогает потрясающая морфологическая пластичность, метаболическая гибкость и выживаемость¹¹. Кажется, они могут адаптироваться к чему угодно! Недаром их родственники — плесневые грибы — выживают даже в космическом пространстве^{12,13}. Самые важные факторы вирулентности грибов рода *Candida* — адаптация к плохому питанию, выработка адгезинов и протеолитических ферментов, способность «отращивать» псевдогифы (часть гриба, обнаруживаемая только на инвазивной стадии инфицирования) и возможность биоплёнкообразования¹¹.

[При дефиците глюкозы в окружающей среде кандиды начинают продуцировать её сами из несбраживаемых источников углерода (уксусной кислоты, лактата, жирных кислот), используя реакции глюконеогенеза и глиоксилатного цикла.]

Дополнительный риск

При эндокринопатиях, в частности при **сахарном диабете**, патологический процесс может оказаться весьма стойким. Так, избыток глюкозы в крови создаёт идеальные условия для размножения «сладкоежки» кандиды, а сопровождающее гипергликемию смещение pH ещё более ослабляет молочнокислые бактерии во влагалище.

Не менее весомый вклад вносит **дисбаланс половых стероидов**: даже у здоровых женщин снижение концентрации эстрадиола во время овуляции и сразу после неё подавляет синтез дендритными клетками цитокинов Th₁₇, обладающих антиспермальным действием. Это предусмотрено природой для того, чтобы наступила беременность, однако иммунная система оказывается временно уязвимой перед генитальными инфекциями¹⁶. В условиях же, когда продукция эстрогенов у женщины ниже физиологической, путь для кандидозной инфекции и вовсе свободен. Так же и прогестерон — он в норме стимулирует синтез противовоспалительного пула лейкоцитов (для иммунной маскировки полуаллогенного плода), однако попутно подавляет защитный воспалительный ответ на внедрение патогенов.

К дефициту глюкозы в окружающей среде кандиды приспособились: они продуцируют её сами из несбраживаемых источников углерода (уксусной кислоты, лактата, жирных кислот), используя реакции глюконеогенеза и глиоксилатного цикла¹⁴. А самым неприхотливым представителем рода можно считать *C. glabrata* — этот гриб способен формировать «города» практически в блокадных условиях: при плохом питании и низком уровне гликемии¹⁵.

Паразитировать на поверхности эпителиоцитов дрожжевым клеткам помогают особые клейкие белки (поверхностные протеины, глико- и полисахариды, «интегриноподобные» поверхностные протеины, маннопротеины клеточной стенки гриба). В благоприятных для кандиды условиях адгезия получается сверхкрепкая.

При сдвиге pH, осмолярности и непременно следующем за этим нарушении микроценоза указанные «факторы агрессии» предоставляют грибам воз-

можность взять реванш — занять опустевшую нишу в биотопе. Они не только увеличивают численность своей популяции (одного этого недостаточно для заболевания!), а **колонизируют поверхность слизистой оболочки** и проникают внутрь эпителиального слоя. На этом этапе *Candida spp.* окончательно меняет роль с синантропа на паразита.

Противогрибковый иммунитет: защита или попустительство?

Слизистые оболочки — граница между внешней и внутренней средой организма, именно здесь реализуется **врождённый (неспецифический) иммунитет**⁶. Защиту обеспечивают сам физический барьер для микробов (неповреждённые ткани), бактерицидные вещества (лизозим, лизоцины), секреторные IgA и IgM, фагоцитоз и кислая среда влагалищного содержимого.

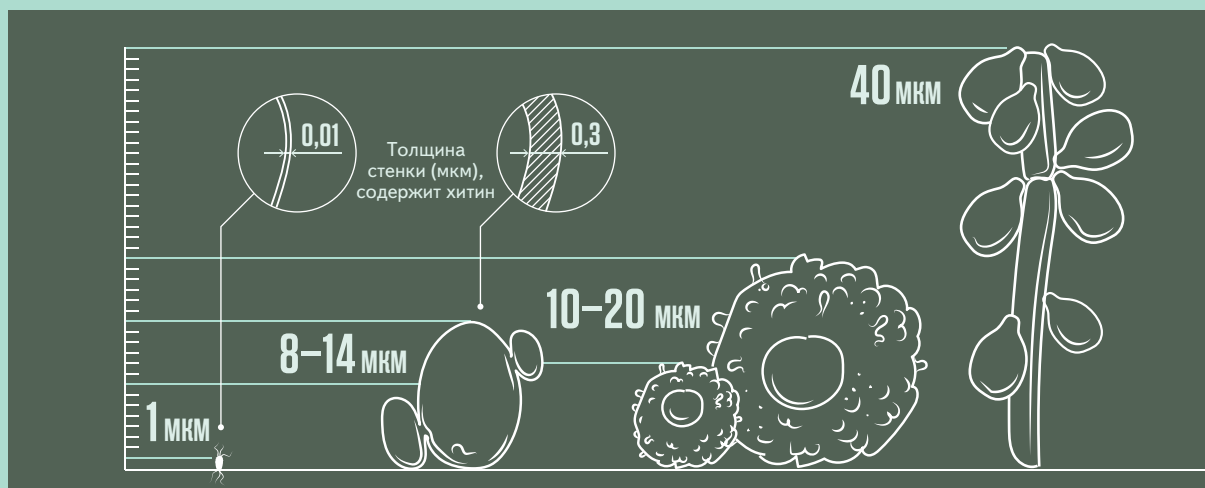
Первыми на борьбу с возбудителем направляются **дендритные клетки** (в частности, клетки Лангерганса), роль которых в защите урогенитального эпителия от инфицирования двойная.

- Фагоцитоз. На поверхности дендритоцитов расположены рецепторы семейства лектинов C-типа (CLR); они «подцепляют» инфекционные клетки, облегчая и ускоряя их поглощение.

- Антигенная презентация патогенов с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR опознают возбудителя, активируют специфические киназы, синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) и интерферона. Это, в свою очередь, привлекает в очаг инфекции регуляторные Т-лимфоциты и полиморфноядерные нейтрофилы.

В большинстве случаев фагоцитарный и нейтрофильный механизмы достаточны для предотвращения многих инфекций, но грибковая способна извернуться и здесь. Макрофаги могут поглощать грибы **лишь в одноклеточной форме**, в нитевидной же возбудитель приобретает слишком внушительные размеры и оказывается фагоциту «не по зубам». И более того, даже «съеденная»

КАК КАНДИДЫ ПРОТИВОСТОЯТ КЛЕТОЧНОМУ ИММУНИТЕТУ: КИСЛОУСТОЙЧИВОСТЬ, ТОЛЩИНА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ, СПОСОБНОСТЬ К ТРАНСФОРМАЦИИ



Бактерия
(*E. coli*)



Candida spp.,
дрожжевая форма



Макрофаг



Candida spp.,
нитевидная форма



Макрофаг и бактерия



ТИПИЧНЫЙ ФАГОЦИТОЗ



Макрофаг
и дрожжевая форма кандиды



ФАГОЦИТОЗ ВОЗМОЖЕН



Макрофаг
и нитевидная форма кандиды



ФАГОЦИТОЗ НЕВОЗМОЖЕН



Candida может выбраться на свободу, трансформировавшись в нитевидную форму^{11,16}.

Если первая линия обороны (лейкоцитарная реакция и фагоцитоз) не в состоянии сдержать микробную агрессию, то за дальнейшую защиту организма отвечают уже не врождённые, а приобретённые факторы иммунитета: чем глубже инвазия, тем специфичнее иммунитет.

Однако дальнейший иммунный ответ при углублении инвазии грибов куда слабее, чем при других инфекциях. В-лимфоцитарная реакция крайне недостаточна и не приводит к массовому превращению В-клеток в плазмоциты. Соответственно, антитела почти не вырабатываются, а те, что всё же созданы, лишь дополнительно сенсибилизируют организм¹⁷. Из активного стражника иммунная система постепенно превращается в «безмолвного свидетеля» микотической атаки на организм. Именно поэтому главную «крепостную стену» при кандидозе формируют всё-таки механизмы местной защиты, главным образом здоровая микрэкосистема влагалища.

Грибковый триггер аллергии

Основной симптом, по-настоящему беспокоящий женщин при кандидозном вульвовагините, — **выраженный зуд**. Это результат аллергической реакции, вызванной свободными кислородными радикалами (их вырабатывают нейтрофилы) и ферментами-медиаторами воспаления:

- базофилы и тучные клетки повышают проницаемость мембран, выделяя гистамин, серотонин, гепарин, лейкотриены (C4, D4, E4, B4);
- эозинофилы продуцируют простагландины, лизосомальные гидролазы, кислую фосфатазу, пероксидазу.

Таким образом, адаптивный иммунный ответ при кандидозной инфекции происходит на фоне сенсибилизации — вплоть до тяжёлых аутоиммунных нарушений.

Факторами аллергии могут выступать антигены грибковой клетки: различные ферменты, такие, как протеаза, эластаза, коллагеназа, фосфолипаза, гиалуронидаза гриба, а также пигменты, токсины⁴.

[Основной симптом, по-настоящему беспокоящий женщин при кандидозном вульвовагините, — выраженный зуд. Это результат аллергической реакции, вызванной свободными кислородными радикалами (их вырабатывают нейтрофилы) и ферментами-медиаторами воспаления.]

ХОЧЕШЬ МИРА? ГОТОВЬСЯ К ВОЙНЕ

АНТИСЕПТИК

АНТИМИКОТИК

ПРЕБИОТИК

Вывод:

Сбалансированный трёхкомпонентный состав, позволяющий санировать половые пути и оптимизировать условия развития собственной лактобациллярной микрофлоры, — залог эффективности «тактики сдерживания».

Воспользовавшись слабостью иммунного контроля и брешью в физиологическом барьере, грибы всё более развивают свои патогенные свойства. Образуется **порочный круг**: «нарушение барьера — активация гриба и переход в паразитарную форму — прогрессирующее повреждение тканей». Однако разрыв патогенетической цепи возможен, притом в идеале терапевтическое воздействие необходимо нацелить **одновременно на несколько звеньев**.

Выбор общего знаменателя

Главным принципом терапии кандидоза должна быть **максимально ранняя элиминация возбудителя**, прежде чем иммунные механизмы будут окончательно дезориентированы. Устранить клинические проявления здесь и сейчас — задача, несложная в воплощении даже для самих пациенток, вооружённых рекламными лозунгами. Однако этого не достаточно! Главная беда кандидозного вульвовагинита — рецидивы, особенно после неоднократного самолечения и/или в результате преобладания видов *Candida non-albicans*.

На прошедшем весной 2015 года в Москве III Междисциплинарном форуме «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» **проф. В.Е. Радзинский** ёмко выразил концепцию современного лечения кандидозного вульвовагинита: «...При таких масштабах заболеваемости мы должны не просто устранять кандид, но сразу же проводить лечение неминуемо возникающего вагинального дисбиоза с двумя классическими этапами: избавление женщины от избыточных условно-патогенных бактерий и восстановление нормоценоза. Идеальное средство должно быть многокомпонентным (иметь в своём составе антимикотик, антисептик и пребиотик), эффективным, безопасным и удобным для использования».

На данный момент о такой многокомпонентности одного препарата остаётся лишь мечтать, однако на практике всё шире применяют **комплексную терапию**: сначала — уничтожение патологической микробиоты влагалища, а затем — восстановление нормоценоза. Возможности иммунокорректирующих средств при кандидозе пока находятся под пристальным изучением.

Этиотропная тактика при кандидозе половых путей подразумевает применение местных (интравагинальных) или системных антимикотиков. Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Британской ассоциацией по вопросам сексуального здоровья и ВИЧ, к **топическим** средствам первого выбора при кандидозе относят **производные имидазола**^{18,19}.

- клотримазол — вагинальные таблетки по 200 мг один раз в сутки перед сном в течение 3 дней или вагинальная таблетка 500 мг однократно перед сном;
- миконазол — вагинальные капсулы по 1200 мг однократно перед сном;
- фентиконазол — 2% вагинальный крем (в 1 г крема — 20 мг препарата) или свечи по 600 или 1000 мг.

Фентиконазол («Ломексин») — сравнительно новое производное имидазола для местного применения. При остром кандидозном вульвовагините лечебный эффект **сверхкоротких курсов** флуконазола либо фентиконазола в 2012 году

ЛОМЕКСИН

Фентиконазол

Оригинальный
противогрибковый препарат
с широким механизмом
действия



Умейте
выбрать
лучшее

- Для местного лечения вульвовагинального кандидоза
- Двойной механизм противогрибкового действия
- Длительная антирецидивная защита
- Короткий курс терапии



Для медицинских работников
и специалистов здравоохранения

RECORDATI
www.rusfic.ru

подтвердили итальянские специалисты. Эффективность терапии оказалась сопоставимой — 77,5 и 80% соответственно, однако у принимавших фентиконазол раньше проходил зуд — 2,3 vs 4,5 дня²⁰.

В российском рандомизированном многоцентровом исследовании с участием шести центров²¹ была подтверждена терапевтическая целесообразность двух разных схем приёма «Ломексина»:

образом, мы можем наблюдать некоторый перевес в пользу двукратного режима применения препарата.

Фентиконазол отличается **двойным механизмом действия** — фунгицидным и фунгистатическим. Более того, он способен противостоять не только грибам, но также **бактериям и простейшим** (*Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus subtilis*, *Trichomonas vaginalis*), а так-

тов, в первую очередь нарушений в работе пищеварительного тракта. Местные побочные эффекты возможны, впрочем, весьма умеренные: крапивница, папулёзная сыпь, эритема.

Что касается **системных** препаратов, то здесь также предпочтительны азолы:

- флуконазол по 100–150 мг внутрь один-два раза в неделю;
- итраконазол по 200 мг внутрь один раз в сутки в течение 3–6 дней.

Роль системных препаратов следует ограничить лечением **крайне опасных случаев** (частое рецидивирование, глубокий инвазивный микоз, кандидемия*), в частности из-за риска серьёзных побочных эффектов. Кроме того, использование «тяжёлой артиллерии» в рутинной практике может провоцировать **рост лекарственной устойчивости у грибов**, а нам вовсе ни к чему оставаться в перспективе «с пустыми руками» при глубоком инвазивном процессе.

[Согласно современным клиническим рекомендациям, разработанным Британской ассоциацией по вопросам сексуального здоровья и ВИЧ, к топическим средствам первого выбора при кандидозе (этиотропная терапия) относят производные имидазола.]

- пациенткам I группы назначено 1200 мг фентиконазола (по 600 мг интравагинально через 3 сут);

- пациенткам II группы — 600 мг однократно.

Выздоровели 94% участниц, получивших 600 мг препарата дважды, и 88% женщин, применивших эту дозу однократно. Микробиологическая картина нормализовалась, соответственно, у 92 и 61% пациенток. Сами пациентки оценили результаты лечения ещё выше — субъективное улучшение самочувствия отметили 97 и 85%. Таким

же проявляет **противовоспалительные свойства**^{22–25}. Подтверждённая активность фентиконазола против *Candida* и гарднерелл делает его почти безальтернативным у пациенток с сочетанием кандидозного вульвовагинита и баквагиноза, а это, согласно концепции единого дисбиотического процесса, происходит всегда или почти всегда.

Препарат практически не имеет системной абсорбции — при длительном местном применении концентрация в крови не определима, благодаря чему нет генерализованных побочных эффек-



Приспособляемость грибов феноменальна: они одними из первых появились на Земле, пережили динозавров и, вероятно, способны пережить всё человечество (если представители рода *Homo* не будут в достаточной степени эволюционной мудрости» грибов вульвовагинальный кандидоз так нелегко победить. И вариантов пока немного, практически единственный — это поддержание барьерной функции влагалищной среды. То есть необходимо не просто устранить инфекции (уничтожить коалицию агрессоров), но ещё и скорректировать вагинальный дисбиоз (создать во влагалище условия для процветания «мирных жителей»). Получается, что устойчивость биотопа на всех 360 см² площади вагинального эпителия⁶ — свидетельство врачебного профессионализма. **SP**

Страна «-оз»

Дискуссия о том, какой же термин следует считать правильным — «вульвовагинальный кандидоз» или «кандидозный вульвовагинит», — продолжается. Согласно общепринятой медицинской терминологии суффикс «-оз» употребляют для обозначения процесса невоспалительного или инфекционного характера. А это значит, что для инфекции, вызванной *Candida spp.*, он подходит меньше, чем «кандидозный вульвовагинит». Тем не менее есть и специфическая **микологическая терминология**, а по ней названия всех (в том числе и воспалительных) патологических процессов, инициируемых грибами, образуют добавлением суффикса -оз/-ёз к латинскому родовому названию патогена²⁶, например: *Aspergillus* — аспергиллёз, *Candida* — кандидоз, *Penicillium* — пенициллиоз и т.п.

МКБ-10 поставила окончательную точку в дискуссии, узаконив диагноз **«кандидоз вульвы и вагины»** (шифр B37.3). Конечно, термин «кандидозный вульвовагинит» точнее передаёт характер патологического процесса при грибковой инвазии, однако *dura lex sed lex*, и во избежание разночтений всё же следует использовать законное название этой нозологической единицы.

* Оргиянц И.М., Бриль Ю.А., Побединская О.С. Почему при лечении неосложнённого кандидозного вульвовагинита следует отдавать предпочтение местным препаратам? // Status Praesens. 2015. №1 (24). С. 65–70.

АКЦИЯ СЧАСТЛИВЫЙ ПОДПИСЧИК 2015

Каждый оформивший и оплативший годовую подписку на журнал StatusPraesens до 21 декабря 2015 года автоматически становится участником розыгрыша суперлотереи, победитель которой получает БЕССРОЧНУЮ БЕСПЛАТНУЮ подписку на все номера StatusPraesens начиная с 2017 года, а также **награждается поездкой в Сочи на IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (10-13 сентября 2016 года)**. Все расходы на транспорт, проживание, питание берёт на себя редакция журнала StatusPraesens.



**№1 в России по читаемости
для акушеров-гинекологов***

* По версии исследования MEDI-Q компании Synovate Comcon, весна 2015 года



Виктория Лукинцова – победитель акции «Счастливый подписчик-2014»

КАК ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В АКЦИИ?

Заполните анкету на подписку на сайте журнала StatusPraesens. Оплатите квитанцию в любом удобном банке. Пришлите заполненную анкету по факсу: +7 (499) 558 0253, или по электронной почте: umb@praesens.ru.

Желаем удачи!

Срок окончания акции – 21 декабря 2015 года. Подробная информация об организаторе и правилах проведения акции доступна на сайте www.praesens.ru.

Контактный телефон: +7 (499) 346 3902.



как выманить бактерии из биоплёнки?

Новые варианты терапевтической тактики при бактериальном вагинозе



Авторы: Алексей Николаевич Стрижаков, докт. мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Павел Валерьевич Буганов, докт. мед. наук, доц той же кафедры; Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Елена Акуленко

«...Нет ничего проще, чем бросить курить! Я делал это сотню раз!» — заявлял Марк Твен. Точно так же гинекологу несложно вылечить пациентку от бактериального вагиноза — совсем просто, если не учитывать, что в ближайшие **полгода** у половины пациенток заболевание возвращается¹.

Удивительно, но даже рекомендации CDC по лечению инфекций, передаваемых половым путём, не могут предложить ничего эффективнее метронидазола и клиндамицина², хотя уже 10 лет³ научная пресса пополняется публикациями о частых рецидивах бактериального вагиноза после терапии этими препаратами. Исследователи пытаются отталкиваться от концепции разрушения **патологической биоплёнки**, однако даже подходящие для этого антисептики не оправдывают надежд — происходит до 67% рецидивов в течение 6 мес⁴. По всей вероятности, биоплёнки устроены ещё сложнее, чем принято думать. А значит, и тактика их элиминации должна быть более изобретательной. Именно поэтому принципиально новая схема лечения, подразумевающая закисление влагалищной среды **до и после** курса антибиотикотерапии, интересна с практической точки зрения. Как это работает и насколько результативно?

Бактерии могут существовать в различных ипостасях, и в изучении их приспособленческих хитростей современная наука продвинулась не слишком далеко. В частности, по словам

проф. **А. Свидзинского**, одного из наиболее информированных мировых учёных по вопросу изучения биоплёнок, одна бактерия — лишь крошечная часть общей картины и в естественной среде подобна

инфузории-туфельке в целостном биоценозе лесного озера. Более того, если микроорганизм включён в биоплёнку, то окружающий его микросоциум защищает своего участника от опасных для него изменений внешней среды. **Консервация возбудителя в глубоких слоях** этой структуры становится причиной упорных рецидивов того или иного заболевания, в частности — инфекций мочевыводящих путей и бактериального вагиноза⁵.

Политика микробной республики

Биоплёнку характеризуют три ключевых признака: наличие самих микробов, окружающего их гликокаликса и «арены действия» — какой-либо поверхности на границе водной и условно воздушной среды (слизистая оболочка, поверхность зуба и т.д.). Первые бактерии, закрепившись на субстрате, экспрессируют специальные белки адгезии — сигнальные молекулы (адгезины, сигнальные пептиды, аутоиндуктор-2, бактериоцины), привлекающие в сообщество одни бактерии и изгоняющие другие. В устоявшихся микробных объединениях царит «демократия»: они «ведут диалог» и вырабатывают общую модель поведения с помощью сигнальных молекул — аутоиндукторов⁶. Этот феномен, впервые описанный четверть века назад, носит название «чувство кворума» (quorum sensing). Так реализуются механизмы выживания, бактерии словно распределяют между собой функциональную «нагрузку»⁷.

Интересный и крайне малоизученный факт — у бактерий в составе описываемой сложной микроструктуры могут быть активны гены, обычно «выключенные» у единичных микроорганизмов; в наблюдениях низкие или даже терапевтические концентрации антибиотиков лишь стимулируют рост биоплёнок, «сотканых» из представителей рода *Staphylococcus*^{8,9}.

Микросоциум в целом нередко **устойчив** даже не к одному, а сразу к нескольким антибиотикам. И причин для этого несколько.

Во-первых, этому способствует существование особых клеток-персистеров на поверхностных слоях биоплёнки — их

метаболическая активность сильно замедлена, поэтому антибиотики не могут им навредить. Персистеры существуют только в биоплёнках, в планктонных культурах их нет¹⁰, однако они также могут «прятаться» в фагоцитах, не поддаваясь «перевариванию»¹¹. Многократное применение антибиотиков может выполнить роль эволюционного фактора — под таким модулирующим влиянием субпопуляция персистирующих клеток возрастает^{12,13}.

Во-вторых, плотный внеклеточный матрикс значительно замедляет проникновение антибиотика. **В-третьих**, существует даже специальный эффлюксный насос — механизм, используемый бактериями для «выкачивания» попавших в них антимикробных средств^{14,15}. И **в-четвёртых**, горизонтальный перенос

[Биоплёнку характеризуют три ключевых признака: наличие самих микробов, окружающего их гликокаликса и «арены действия» — какой-либо поверхности на границе водной и условно воздушной среды.]

генов антибиотикорезистентности наиболее реален именно в биоплёнке, где бактерии располагаются довольно близко друг к другу⁵. Неудивительно, что антибактериальная терапия сама по себе часто оказывается перед биоплёнками бессильной.

Главный зачинщик и его команда

Большая масса плёнки при бактериальном вагинозе (60–95%) представлена видами *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (1–40%)¹⁶. Они работают в тандеме: *A. vaginae* крайне редко выделяют в отсутствие *G. vaginalis*. Чаще всего первичным колонизатором влагалища выступают именно гарднереллы, создавая условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов. Проф. А. Свидзинский сравнивает такую структуру с лесом: гарднереллы — это деревья, а прочие обитатели — звери и птицы, живущие в этой биологической системе*. Лишь 5% биоплёнки состав-

ляют виды *Lactobacillus spp.* Примечательно, что присутствие отдельных микроорганизмов *G. vaginalis* в посевах далеко не всегда свидетельствует о наличии заболевания, тогда как присутствие бактериальной плёнки — гораздо чаще¹⁷, а совместное обнаружение гарднерелл и *A. vaginae* ещё более специфично для бактериального вагиноза. Именно такое сочетание наблюдают у 83% больных с часто рецидивирующей формой заболевания¹⁷.

Поскольку *G. vaginalis* может присутствовать и в микробиоте здоровых женщин, возникает множество споров относительно вклада этой бактерии в этиологию заболевания. Принципиальный нюанс, вероятно, состоит в том, что гарднереллы весьма разнообразны как фено-, так и генотипически. Суще-

ствует две группы представителей этого вида: ассоциированные и не ассоциированные с бактериальным вагинозом, и расшифровка их генома показала некоторые различия¹⁸ — **ассоциированные с дисбиозом** гарднереллы вырабатывают агрессивные ферменты цитолитического характера и, скорее всего, обладают дополнительными, пока ещё не изученными механизмами вирулентности^{19,20}.

Задел на будущее и опыт настоящего

Довольно досадно в XXI веке, владея атомными технологиями, поселившись в виртуальных сетях и компьютеризировав свой быт, не иметь возможности взять под контроль неразумные биоплёнки. Приходится признать сложность их устройства и красоту идеи, после чего направить усилия на раз-

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

работку более продуманной стратегии, чем традиционная «взять новый антибиотик».

Одним из вариантов решения проблемы устойчивых биоплёночных инфекций может оказаться использование ферментных препаратов, таких как ДНКаза, бактериоцин, субтилозин А и др. В эксперименте было показано, что клиндамицин и субтилозин, так же как метронидазол и субтилозин, синергично работают против *G. vaginalis*^{21,22}. Тем не менее эти результаты пока не стали основой клинических рекомендаций и требуют дальнейшего научного осмысления, в том числе с позиций рецидивирования инфекции.

Интересно, что матрикс биоплёнки, созданной гарднереллами, содержит экстрацеллюлярную ДНК, и её разрушение способствует распаду структуры — микроорганизмы из биоплёночных становятся планктонными

аскорбиновой кислоты. Дело в том, что большинство бактерий, принимающих участие в формировании бактериального вагиноза, не способны размножаться при $\text{pH} \leq 4,7$. А лактобактерии нормального биотопа, наоборот, в подкисленной среде становятся активнее. Однако действие витамина С при топическом применении не ограничено лишь созданием дискомфорта для возбудителей среды.

Перфоратор биоплёнок

По мере роста pH нарушаются взаимоотношения лактобактерий с эпителием — симбионты теряют способность адгезии к слизистой оболочке, а значит, не могут образовывать протективные лактобациллярные биоплёнки²⁵. Добавление в среду закисляющих агентов

[Сочетание *G. vaginalis* и *A. vaginae* в составе биоплёнки характерно для 83% женщин с частыми рецидивами бактериального вагиноза, тогда как изолированная *G. vaginalis* — не всегда болезнь.]

(а значит, подверженными уничтожению, например, метронидазолом). Так, группа авторов из США показала, что воздействие ДНКазы 10-кратно снижает способность *G. vaginalis* строить колонии. Терапевтический потенциал этого фермента весьма перспективен, но для его включения в список лекарственных средств необходимы дополнительные исследования²³. Качества, ценные в борьбе с биоплёночной инфекцией, демонстрируют также некоторые кислоты. Например, борная кислота обладает бактерио- и фунгистатической активностью, хотя точный механизм её действия до сих пор не разгадан. Исследователи предполагают, что соединение не только меняет pH влажной среды, но и нарушает структуру бактериальной плёнки, в том числе проникает сквозь цитоплазматические мембраны дрожжевых клеток^{4,22,24}.

Довольно много публикаций, посвящённых лечению бактериального вагиноза, обосновывают механизм действия

снижает pH и восстанавливает нормальные адгезивные свойства лактобацилл.

Важный механизм действия аскорбиновой кислоты — конкурентное взаимодействие с рецепторами некоторых медиаторов, нужных для quorum sensing, посредством которых «общаются» патогены в биоплёнке, в частности с рецепторами аутоиндуктора-2. Отсутствие «кворума» разрушает микробную республику²⁶. Подобные результаты были получены, в частности, на культуре *Pseudomonas aeruginosa*: было показано, что аскорбиновая кислота действительно подавляет «чувство кворума» в бактериальных плёнках. А опыты с *E. coli* демонстрируют способность этого вещества нарушать работу эффлюксной помпы, выкачивающей из биоплёнки посторонние вещества и продукты метаболизма²⁷.

Изучая биоплёнки на примере микробных сообществ ротовой полости, мексиканские исследователи пришли к выводу, что аскорбиновая кислота

успешнее хлоргексидина справляется с колонизацией поверхностей такими микроорганизмами, как *S. mutans*, *S. aureus*, *P. gingivalis*, *C. albicans* и *E. faecalis*. Минимальная подавляющая концентрация витамина С — 10 мг/мл. По всей вероятности, заключили авторы, фунгицидный механизм витамина С аналогичен бактерицидному. Однако поскольку до сих пор неизвестно, как именно аскорбиновая кислота разрушает биоплёнку, авторы предположили, что таким интересным образом реализуются антиоксидантные свойства этого вещества — аскорбиновая кислота проникает сквозь клеточную мембрану и изменяет окислительно-восстановительные реакции внутри микробной клетки²⁸.

Как бы то ни было, разрушение внеклеточного матрикса биоплёнки — ещё одно свойство аскорбиновой кислоты. Окружённые «пуховым одеялом» гликозаминогликанов и белков, бактерии биоплёнки существуют в поддерживающей их среде. Саморегуляция количественного состава микроорганизмов происходит за счёт уменьшения или увеличения питательного субстрата, а вот уже его поступлением к бактериальным клеткам управляет внеклеточный матрикс биоплёнки. Увеличение питательных элементов обуславливает планктонный вариант существования биоплёнки — отсев её участков и миграцию.

Назначение только антибиотиков (монотерапия) подавляет рост микроорганизмов, находящихся на поверхности биоплёнки, но не разрушает её внеклеточный матрикс и не элиминирует устойчивую ассоциацию бактерий. Сегодня накоплен опыт комбинированного применения аскорбиновой кислоты и антибиотика местно. Так, в сочетании с левофлоксацином (5 мг/мл) витамин С (1000 мг/мл) категорически препятствует микробной адгезии к поверхности, то есть не даёт биоплёнке сформироваться и уверенно разрушает уже сформировавшиеся бактериальные сообщества²⁹. С практической точки зрения синергизм действия антибиотика и аскорбиновой кислоты может оказаться весьма действенным в борьбе с патологическими биоплёнками — в этом направлении, как выяснилось, работает мысль многих исследователей из разных точек планеты. Есть научные результаты по этой теме и в России.

Брешь в глухой обороне

В 2012–2013 годах на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были проведены два исследования, призванных проанализировать эффективность **новых схем терапии** бактериального вагиноза по сравнению с монокомпонентным антибактериальным лечением^{30,31}. Для участия в них были отобраны пациентки вне гестации с рецидивирующим (3–4 раза в год) бактериальным вагинозом и жалобами на бели (38%), выделения с неприятным запахом (13%), зуд (8%), болезненное мочеиспускание (8%) и дискомфорт при половом акте (8%). У всех женщин были исключены инфекции половых путей с экстравагинальной локализацией первичного очага, генитальный хламидиоз, микоплазменная и трихомонадная инфекции, сифилис, гонорея и кандидозный вульвовагинит. У 61% обследованных заболевание **было ассоциировано с папилломавирусной инфекцией**, а частота эктопии цилиндрического эпителия шейки матки была вдвое выше, чем в популяции. Бактериальный вагиноз диагностировали с помощью бактериоскопического исследования мазка вагинального со-

держимого, окрашенного по Граму, и рН-метрии (патологическим считали уровень рН выше 4,7).

В **первом исследовании** были выделены три группы пациенток³¹.

- 62 женщины с диагнозом «бактериальный вагиноз». Им назначали схему «1+3+5»: 1 интравагинальная таблетка препарата «Вагинорм-С», содержащая 250 мг аскорбиновой кислоты, на ночь, затем 3 дня антимикробной терапии (в сутки по 5 г клиндамицина в форме 2% крема) и ещё 5 дней топического применения аскорбиновой кислоты.
- 57 пациенток использовали схему «3+3+3»: трёхкратное применение аскорбиновой кислоты интравагинально на ночь, затем 3 дня антибактериальной терапии и 3 дня восстановления влагалищной среды с помощью витамина С.
- Группу сравнения составили 36 женщин, получавших только антибактериальную терапию интравагинально (в сутки по 5 г клиндамицина в форме крема на протяжении 3 дней).

УМНЫЙ В ГОРУ НЕ ПОЙДЁТ

Частота рецидивов бактериального вагиноза после монокомпонентной противомикробной терапии и при нормализации рН влагалищной среды*

Без коррекции рН бактериальный вагиноз **рецидивирует** в течение года почти у всех пациенток, поскольку патогенетический фактор не устранён.



Дополнительное назначение аскорбиновой кислоты («Вагинорм-С») позволяет **снизить риск рецидива** в течение года в 2–3,6 раза. Для этого после завершения антимикробной терапии назначают по одной вагинальной таблетке (250 мг аскорбиновой кислоты) на ночь в течение 6 дней.



* Буданов П.В. и др. Эффективная борьба с патогенными биоплёнками: восстановление нормоценоза влагалища // Гинекология. 2013. №155. С. 88–91; Machado A. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis by a new multiplex peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization method // PeerJ. 2015. Vol. 3. P. e780. [PMID: 25737820.]

[Комплексные схемы лечения бактериального вагиноза, в которых антибактериальной терапии предшествовала атака на биоплёнки аскорбиновой кислоты, характеризовались в 2–3 раза меньшей частотой рецидивов заболевания на протяжении года.]

Сразу после терапии для первичной оценки результата проводили микроскопию мазка, окрашенного по Граму, и рН-метрию. Дальнейший клинический и лабораторный контроль назначали через 2 и 6 нед, но в течение полугода после лечения пациентки оставались под наблюдением: основным поводом для обращения к врачу стало самостоятельное выявление повышенного уровня рН влагалища с помощью тест-полосок.

Исчезновение симптомов бактериального вагиноза было отмечено у 95%, а лабораторное излечение — у 93% женщин всех групп. Однако частота рецидивов баквагиноза в обеих группах, получавших аскорбиновую

кислоту, была ниже в 2–3 раза, чем в группе сравнения, где в течение срока наблюдения отмечено прогрессирование частоты рецидивов (см. инфографику). Статистически достоверных отличий между схемами терапии «1+3+5» и «3+3+3» не было установлено.

Участниц **второго исследования** разделили следующим образом³⁰.

- 82 пациентки с бактериальным вагинозом получали только местное лечение антибиотиком (2% крем клиндамицина вагинально) с последующим назначением «Вагинорма-С» на 6 дней.
- 37 женщинам группы сравнения была назначена стандартная антибактериальная терапия.

Клиническая эффективность лечения, как и в предыдущем исследовании, в обеих группах составила 95%, а микробиологическая — 92–93%. Пациенток наблюдали в течение года, ежемесячно контролируя состояние вагинального биотопа. Частота рецидивов заболевания после комбинированной терапии оказалась ниже минимум в 3,6 раза. После проведённого комбинированного лечения не было отмечено воспалительных заболеваний половых органов.

Уникальный принцип позволяет аскорбиновой кислоте на начальном этапе лечения «пробить брешь» в глухой обороне биоплёнок, подставив бактерии под удар антибиотика. А после курса антибактериальной терапии это же вещество «наводит порядок» в вагинальном биотопе, нормализуя кислотность и реализуя другие, малоизученные, но вполне эффективные механизмы.



Бактерии живут на планете почти 4 млрд лет, а люди, по самым смелым подсчётам, — лишь 5 млн лет, то есть в 800 раз меньше. За свою историю микроорганизмы сталкивались с самыми разнообразными изменениями внешней среды, эволюционно выработав высочайшую, беспрецедентную приспособляемость. Чтобы противостоять бактериальной агрессии в медицине, приходится постоянно наращивать арсенал научных знаний и применяемых механизмов действия. Вот и ещё одна удача: открытие способов воздействия на среду, в которой обитают возбудители, позволяет изменить свойства биоплёнок, добраться до микробов и помешать слаженному их взаимодействию. Тактика выманивания бактерий из биоплёнки (а точнее — разрушения «крыши» над ними) подтверждает свою эффективность.

А если само действующее вещество разрушительно для патогенов и способно запускать саморегуляцию вагинального биотопа, активируя лактобактерии оптимальным рН, шансы на безрецидивное будущее значительно возрастают.



Библиографию см. на с. 146–150.

Преждевременные роды — инфекционный синдром

Глобальная и пока ещё не решённая сегодня проблема — преждевременные роды. В качестве причины 48–79,2% случаев манифестации преждевременных родов и излития околоплодных вод выступают инфекции. При этом наибольшие риски реализации этого неблагоприятного сценария ассоциированы с бактериальным вагинозом.

В частности, корреляция баквагиноза и преждевременного завершения беременности уже настолько очевидна, что после 2007 года, когда был выполнен и опубликован последний метаанализ по данной теме³², в исследовательской среде словно бы поставили точку в обсуждениях. Да, бактериальный вагиноз в разы повышает вероятность позднего выкидыша или преждевременных родов, причём чем раньше происходит манифестация заболевания, тем выше риск: до 20 нед — в 4 раза, до 16 нед — в 7,55 раза^{33,34}. Однако даже в контексте очевидного новые данные всё же изумляют: в 2013 году А. Свидзинский и соавт.¹⁶ обнаружили в биоптатах эндометрия, полученных при кюретаже после замершей беременности, плотную биоплёнку, организованную *Gardnerella vaginalis*, что, безусловно, подтверждает негативную роль дисбиоза половых путей в патогенезе репродуктивных неудач.

Высокий риск осложнений, связанных с вульвовагинальными инфекциями во время беременности, требует качественного мониторинга микробиоценоза влагалища, что на практике может обеспечить использование рН-метрии.

Современный вариант обеспечения здоровой микробиоты влагалища — пролонгированное поддержание нормальной кислотности вагинальной среды. При наличии бактериального вагиноза интравагинальное применение аскорбиновой кислоты позволяет «агрессивно» разрушить внеклеточный матрикс биоплёнки и создать «комфортные» условия для адгезии лактобацилл. При беременности дискретное длительное введение во влагалище кислотных агентов (1–2 раза в неделю) поддерживает нормальные значения рН и предупреждает формирование планктонной стадии существования биоплёнки. Это позволяет на 21% уменьшить риск преждевременных родов³⁵.

Формирование нормальной лактобациллярной биоплёнки на протяжении всей беременности, по всей видимости, может также снизить частоту травм во время родов.



Вагинорм-С® Инновационный путь лечения дисбиоза влагалища



- ✓ Восстанавливает естественную кислую среду во влагалище¹
- ✓ Блокирует рост условно-патогенной флоры²
- ✓ Способствует укреплению местного иммунитета³
- ✓ Разрешен с первых дней беременности²

ЛСР-005889/08 от 23.07.2008

На правах рекламы



Вагинорм-С®

МНН: аскорбиновая кислота.

Регистрационный номер: ЛСР-005889/08

Лекарственная форма: таблетки вагинальные. Фармакологическое действие: снижает pH влагалища, ингибируя рост бактерий, и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и флоры влагалища. Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры. Показания: хронический или рецидивирующий вагинит (бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит), обусловленный анаэробной флорой (вследствие измененного pH влагалища). Для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов; кандидозный вульвовагинит. Применение при беременности и лактации: не противопоказан во время беременности и лактации. Способ применения и дозы: интравагинально, 1 вагинальную таблетку вводят во влагалище 1 раз вечером перед сном. Курс лечения – 6 дней. Возможны повторные курсы лечения. Курс терапии возможно продлить на более длительный срок. Побочное действие: препарат хорошо переносится. Очень редко – гиперчувствительность к одному из компонентов препарата. Редко возможно жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы. Передозировка: случаи передозировки не описаны. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: салицилаты стимулируют процесс выведения витамина С из организма. Эстрогены улучшают биодоступность витамина С. Витамин С снижает активность антикоагулянтов. Особые указания: препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища. Такие проявления, как жжение и зуд, могут быть обусловлены сопутствующей грибковой инфекцией. Перерывы в применении Вагинорма-С в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: без рецепта. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом, ИМП от 30.07.2010.

1. Polatti F et al "Vaginal pH-lowering effect of locally applied Vitamin C and subjects with high vaginal pH." Gynecological Endocrinology, 2006, 22(4):230-234

2. Инструкция по применению от 30.07.2010.

3. Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. – Гинекология, том 12, №6, с. 36-41.

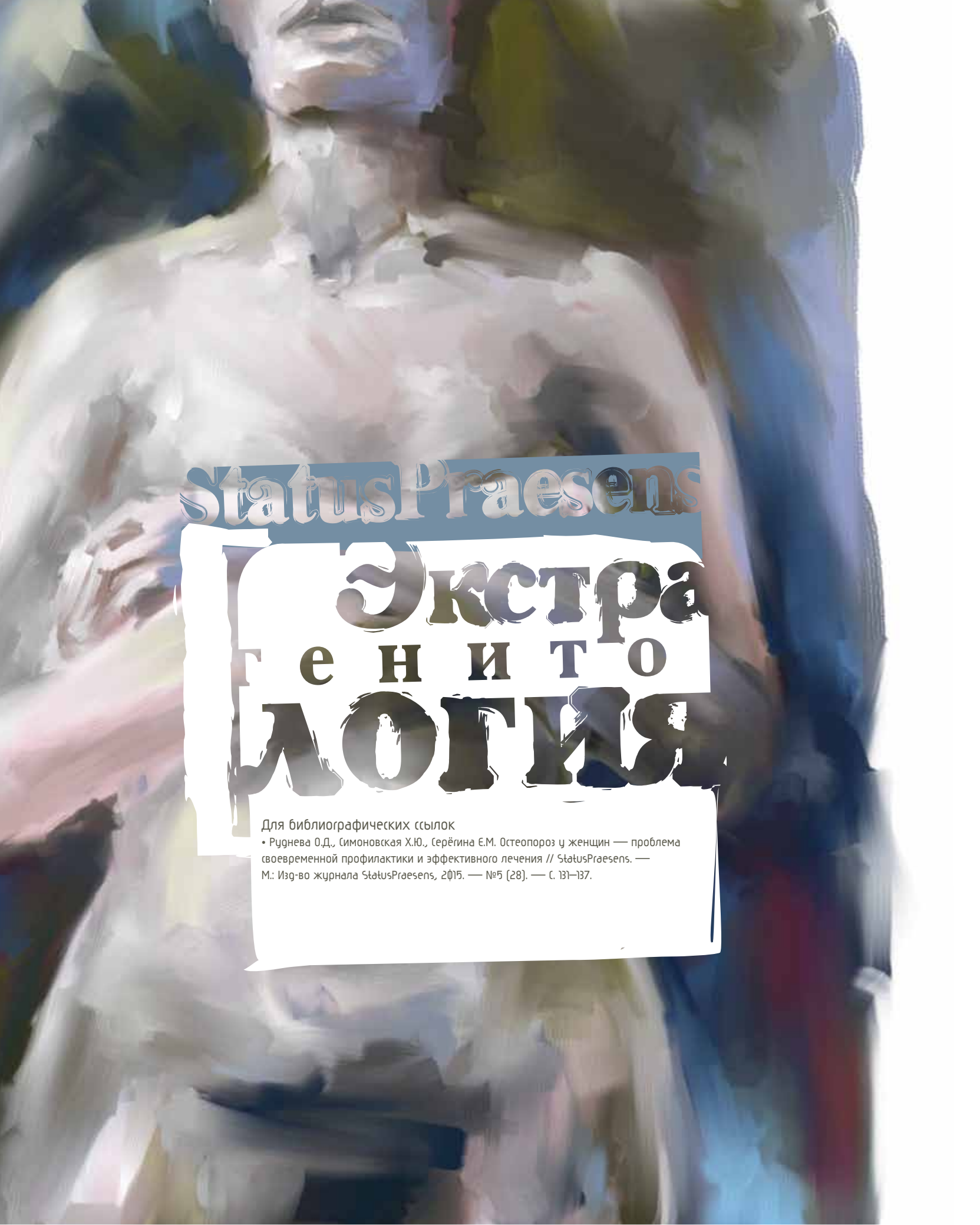
ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис», 6 этаж
Тел./факс: (495) 258 42 80/81
www.abbott-russia.ru



Abbott

A Promise for Life

RUVCN151382
26.10.2015



StatusPraesens

Генитология

Экстра

Для библиографических ссылок

• Руднева О.Д., Симоновская Х.Ю., Серёгина Е.М. Остеопороз у женщин — проблема своевременной профилактики и эффективного лечения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 131–137.

тихая бомба внутри

Остеопороз у женщин — проблема своевременной профилактики и эффективного лечения



Авторы: Ольга Дмитриевна Руднева, Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва); Екатерина Михайловна Серёгина, StatusPraesens (Bolnisorrag)

«...Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и онкологическими процессами **остеопороз** занимает **ведущее** место в структуре заболеваемости и смертности населения» — так сформулирована актуальность проблемы в материалах Всемирного конгресса по остеопорозу и X Европейского конгресса, посвящённого клиническим и экономическим аспектам остеопороза¹.

Согласно Международному фонду остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF), от этого недуга страдают **более 200 млн женщин по всему миру**². Каждые 3 сек у одной из трёх женщин и одного из пяти мужчин, страдающих остеопорозом, происходит перелом, чаще всего травмам подвержены кости предплечья, позвонки и проксимальные отделы бедренной кости. Именно переломы шейки бедра отличаются наиболее тяжёлыми исходами: 40% больных не могут самостоятельно передвигаться, 60% нуждаются в помощи в течение года, 33% полностью зависимы от сестринского ухода в течение года после перелома бедренной кости. Однако и это не самое грозное: перелом в анамнезе свидетельствует о **возросшем на 86% риске новых переломов**. (Смертность в течение 1 года после получения травмы у женщин и мужчин составляет 28 и 35% соответственно³).

Лечить женщин с остеопорозом при их большой численности придётся всем. И акушерам-гинекологам, как представителям действительно массовой специальности, в первую очередь.

Ежегодно 20 октября Международный фонд остеопороза подводит итоги своей работы. 2015 год не стал исключением: специалисты фонда настаивают на продолжении систематической профилактической активности.

В соответствии с международными рекомендациями основной упор в решении масштабной проблемы остеопороза необходимо сделать на **информировании населения** о существующих способах ранней диагностики, лечения и, главное, профилактики этого заболевания. И причина понятна: болезнь

опасна отсутствием симптомов, пациенты живут в «счастливом неведении», пока минимальная или неадекватная по силе травма (чаще падение с высоты собственного роста) не приведёт к перелому. Важно, что ко времени такой манифестации, как правило, **потеря костной массы весьма значительна**. Эти тяжёлые формы остеопороза гораздо сложнее лечить, а терапия направлена преимущественно на облегчение текущего состояния пациента, то есть носит откровенно **паллиативный** характер. Выход один — в профилактике.

Кто рискует?

Согласно определению ВОЗ, не теряющему актуальности с 1991 года, остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, что приводит к значительному **увеличению хрупкости костей** и возможности их переломов. Основные факторы риска суммированы в Международных клинических рекомендациях по остеопорозу, адаптированных в том числе под российские реалии⁴:

- низкая минеральная плотность костной ткани;
- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- наличие остеопороза и/или переломов при небольшой травме у близких родственников в возрасте 50 лет и старше;
- предшествовавшие переломы;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, ревматоидный артрит, гипогонадизм и др.);

- ранняя (в том числе хирургическая) или преждевременная менопауза;
- низкий индекс массы тела;
- приём глюкокортикоидов;
- длительная иммобилизация (постельный режим более 2 мес);
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- недостаточная физическая активность.

Чтобы сделать объективную информацию о последствиях остеопороза доступной, ВОЗ разработала **программу-калькулятор FRAX** (Fracture Risk Assessment Tool), существует полностью русифицированная версия с критериями отбора для России). Программа позволяет определить вероятность перелома проксимального отдела бедренной кости и других связанных с остеопорозом переломов в течение ближайших 10 лет у конкретного больного.

Более 13 млн человек⁴ (около 9000 в день) уже воспользовались этой системой на протяжении 4 лет её работы. FRAX представляет собой анкету, где

помимо физиологических особенностей пациента (вес, рост) и некоторых клинических факторов риска необходимо указать **минеральную плотность костной ткани (МПКТ)** в шейке бедренной кости.

Денситометрия — наше всё

В данный момент «золотым стандартом» измерения МПКТ считают двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) — **денситометрию**, позволяющую оценивать количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см²). Преимущество методики — не только в удобстве интерпретирования результатов, но и в **минимальной лучевой нагрузке на организм** (всего 2–3 миллирентгена). Показатели денситометрии обычно представляют в виде Т-критерия, демонстрирующего разницу плотности костной ткани испытуемого по сравнению с пиковой (максимальной) костной плотностью, обычно отмечаемой в возрасте 30 лет⁵. Нормальные значения Т-критерия соответствуют значениям от +2,5 до –1 SD*. Если значения Т-критерия меньше –1 SD, но выше –2,5 SD, диагностируют остеопению. При снижении Т-критерия меньше –2,5 SD диагностируют остеопороз**.

Показания к костной денситометрии таковы:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в период постменопаузы в возрасте до 69 лет при наличии факторов риска;
- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины старше 45 лет и мужчины после 60 лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- необходимость мониторинга эффективности лечения остеопороза⁶.

* SD — standard deviation, стандартное отклонение.

** Новикова В.А., Пенжоян Г.А. Невыносимая хрупкость бытия // StatusPraesens. 2012. №4 (10). С. 78–84.

[Упор в решении проблемы остеопороза необходимо сделать на информировании населения о существующих способах ранней диагностики, лечения и профилактики.]

Стойте, куда же вы?

Костная ткань состоит из минерализованного основного вещества, волокнистых коллагеновых структур, костных клеток и системы интерстициальных каналов. Формирование скелета и дальнейшее его обновление происходит при участии особых клеток — остеобластов и остеокластов: первые отвечают за построение новой костной ткани, а вторые — за её разрушение (резорбцию)⁵. Пик костной массы наблюдают к 20 годам, впоследствии скорость костной резорбции и образования новой ткани находятся в равновесии приблизительно до 45–50 лет (если нет соматических заболеваний)⁷.

После наступления менопаузы недостаток эстрогенов ускоряет процессы резорбции — костные балки рассасываются быстрее, чем формируются новые. Потеря костной ткани включает две фазы: быструю и медленную⁵. Быстрая фаза происходит в **первые 5 лет постменопаузы**, когда ежегодно убывает около 3% костной массы. Медленная фаза начинается с **55 лет** (или позже), ежегодная потеря составляет 0,5–1% костной ткани — в зависимости от участка скелета. К тому же у женщин после 65 лет дополнительную роль в патогенезе остеопороза играют **дефицит витамина D**, транзиторное падение содержания кальция, сокращение его абсорбции в кишечнике, нарушение действия паратиреоидного гормона.



© andern / Shutterstock.com

[Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, что приводит к увеличению хрупкости костей и возможности их переломов.]

Плюсом к денситометрии

Дополнительный диагностический метод — **рентгенография позвоночника** с использованием как стандартных методик, так и ДРА. Её следует выполнять всем женщинам 70 лет и старше в случае, если значение Т-критерия $-1,0$ SD и менее. В возрасте от 65 до 69 лет показанием будет служить значение Т-критерия $-1,5$ SD и менее.

Безотносительно Т-критерия рентгенографию следует выполнять женщинам в постменопаузе при наличии следующих факторов риска:

- перелом, не соответствовавший силе травмирующего воздействия, в анамнезе;
- снижение роста на 4 см и более по сравнению с пиковыми ростовыми показателями в молодости;
- снижение роста на 2 см и более по сравнению со значением, полученным при предыдущем измерении;
- длительная терапия глюкокортикоидами в настоящее время или ранее^{6,8}.

Несмотря на то что обсуждаемый метод относительно малоинформативен (снижение костной массы можно визуализировать, когда потери превышают 30–40%⁹), рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника может повлиять на дальнейшее лечение и **может быть использована в качестве основного метода диагностики**, если нет возможности оценить МПКТ.

Для диагностики и контроля эффективности терапии при остеопорозе используют также показатели, характеризующие процессы резорбции кости и костеобразования. Основные маркеры костной резорбции — концентрации пиридинолина или дезоксипиридинолина в моче¹⁰. Эти соединения образуют **прочные химические связи** между молекулами аминокислот,

входящих в состав коллагенового матрикса, тем самым укрепляя костную ткань. Соответственно, при резорбции костной ткани эти связи разрываются, а пиридинолин или дезоксипиридинолин подвергается **экскреции с мочой**. Лечение считают эффективным, если содержание указанных метаболитов снижается на 25% и более в течение 3–6 мес после назначения терапии по поводу остеопороза.

Что касается маркеров костеобразования, тут стоит обратить внимание на активность **щелочной фосфатазы** и её костного изофермента⁹, а также на уровень остеокальцина. Изменения уровня последнего характеризуют метаболическую активность остеобластов.

В **гинекологической практике** изменения костной ткани, характерные для остеопороза, чаще всего формируются у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Однако приведённый выше алгоритм позволяет врачу любой специальности самостоятельно сориентироваться в конкретной клинической ситуации, опираясь на данные лабораторного обследования. И если с коррекцией менопаузальных расстройств компетентный акушер-гинеколог, безусловно, разберётся, то как обстоят дела с **лечением остеопороза и профилактикой переломов?**

Не позволим распылить

Согласно Международным клиническим рекомендациям по лечению остеопороза⁶, фармакотерапия **показана** женщинам постменопаузального периода и мужчинам старше 50 лет, если: **1)** в анамнезе фигурируют переломы бедренной кости или позвонков (даже при асимптоматическом течении, т.е. последствия перелома выявлены только рентгенографически);



© Tspider / Shutterstock.com

2) показания Т-критерия по данным денситометрии составляют от $-1,0$ до $-2,5$ SD в шейке бедренной кости, проксимальном отделе бедренной кости или позвоночнике;

3) по данным FRAX 10-летняя вероятность перелома шейки бедренной кости составляет более 3% или вероятность остеопороз-ассоциированного перелома другой локализации — более 20%.

Основная задача лечения остеопороза — **нормализация костного ремоделирования**, то есть подавление костной резорбции и стимуляция костеобразования. Успешное перенаправление этих процессов позволяет стабилизировать и даже увеличить МПКТ, улучшить качество кости и снизить вероятность переломов.

К немедикаментозным (профилактическим) методам относят адекватную возрасту и подготовке физическую активность, сбалансированное питание, предупреждение падений, информирование общества о проблемах остеопороза и др.^{2,6,11}. Фармакологическая поддержка включает назначение препаратов с выраженным патогенетическим действием¹².

- Ингибиторы резорбции кости: эстрогены, кальцитонин, активные производные витамина D, бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.
- Стимуляторы костеобразования: фториды, анаболические стероиды, прогестины, паратиреоидный гормон, соматотропный гормон, факторы роста кости.
- Лекарственные средства многопланового действия: стронция ранелат, соли кальция, витамин D, главным образом его активные метаболиты, и др.

В отношении **эстрогенов** доказана возможность предотвращать переломы, в том числе компрессионные повреждения тел позвонков¹³. Согласно Международным рекомендациям, опубликованным Национальным фондом по остеопорозу (National Osteoporosis Foundation), использование **эстрогенов и гестагенов** в терапии может снизить риск переломов бедренной кости и позвоночника на 34%, а общей частоты переломов — на 23%⁶. Этот **дополнительный ценный эффект** средств, назначаемых преимущественно для контрацепции или заместительной терапии, обусловлен системным регулирующим влиянием эстрогенов на клеточные и биохимические процессы в костной ткани (поддержка баланса в костном ремоделировании).

Преимущества терапии эстрогенами — предотвращение потерь костной массы и даже некоторое её увеличение, снижение частоты переломов костей, уменьшение или исчезновение других перименопаузальных симптомов, снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера¹⁴. Однако у эстрогеновой терапии есть и негативные стороны: значительный спектр противопоказаний, побочные эффекты, нежелание пациентки лечиться «гормонами»; кроме этого после отмены препаратов их положительное влияние на костную ткань прекращается.

При доказанном постменопаузальном остеопорозе препараты первого выбора — **азотсодержащие бисфосфонаты**^{15–18}. Механизм их действия направлен на ослабление функций остеокластов путём ингибирования фермента **фарнезилпирофосфатсинтетазы**. Блокировка фермента приводит к дезорганизации цитоскелета, нарушению внутриклеточного движения везикул и, соответственно, к апоптозу остеокластов^{15–17}.

К тому же бисфосфонаты способны лишать клетки-предшественники остеокластов **способности к дифференцировке** и созреванию, выключение их функций способствует снижению костной резорбции⁵. Предполагают, что эффективность лечения остеопороза повышается при длительном приёме азотсодержащих бисфосфонатов: у лиц с установленным остеопорозом частота вертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости сокращается примерно на 50%⁶. Однако по поводу **безопасности длительного использования** бисфосфонатов в последнее время исследователи высказывают некоторую озабоченность^{19,20}. Систематический обзор, датированный 2010 годом, продемонстрировал возможную связь между приёмом алендроната (наиболее часто назначаемого представителя этой фармакологической группы) и частотой возникновения **атипичных переломов**¹⁹. Менее распространённым (2–3 случая на 100 тыс. эпизодов остеопороза^{21,22}) побочным результатом лечения азотсодержащими бисфосфонатами считают **остеонекроз челюсти**. Учитывая такие грозные последствия, необходимы дополнительные исследования, подтверждающие, что преимущества терапии бисфосфонатами превалируют над рисками²⁰.

Ещё один перспективный метод профилактики и лечения остеопороза у женщин менопаузального возраста — **селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ)**. Результаты длительной (3-летней) терапии свидетельствуют о достоверном увеличении МПКТ позвоночника и шейки бедренной кости, а риск переломов позвонков удалось снизить на 30–55%^{6,23}. Уникальность фармакологии СЭРМ состоит в том, что в одних тканях-мишенях они действуют как эстрогены (кости, сердечно-сосудистая система), но одновременно оказывают антагонистический эффект в других (молочная железа, эндометрий). Эти лекарственные средства назначают больным, перенёвшим терапию по поводу онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, — для **альтернативной** коррекции климактерических расстройств. Также СЭРМ назначают пациенткам с выраженным отрицательным отношением к МГТ или при наличии противопоказаний к ней²³.

В качестве побочных эффектов больные могут отмечать приливы жара и сухость во влагалище²⁴. Также возможны венозные тромбозы и офтальмологические осложнения (катаракта, отложение кристаллов в сетчатке, отёк макулы и изменения роговицы)²⁵.

Medicines Agency, EMA) **не рекомендует** использовать кальцитонин для лечения системного остеопороза, поскольку при длительном его использовании зарегистрировано небольшое (0,7% при использовании пероральной формы и 2,4% — при использовании назаль-

[Основная задача лечения остеопороза — нормализация костного ремоделирования, то есть подавление костной резорбции и стимуляция костеобразования.]

Основной эффект **кальцитонина** — торможение резорбции кости вследствие первичного угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества, что и обуславливает гипокальциемическое действие¹³. Кальцитонин обладает **выраженным анальгетическим эффектом** в отношении болей в костях²⁶, благодаря чему особенно любим пациентами с болевым синдромом на фоне компрессионных переломов тел позвонков.

Под влиянием кальцитонина происходит также **небольшое повышение МПКТ**, но достоверное снижение частоты переломов отмечено преимущественно для вертебральной локализации (до 30%)²⁷. Однако в настоящее время Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами (European

ной) увеличение риска онкологических заболеваний²⁸.

Патогенетическая коррекция нарушений при остеопорозе с использованием **паратиреоидного гормона** связана со стимуляцией костного обмена: физиологичным образом усиливается превращение преостеобластов в остеобласты, попутно возрастает срок их жизни. Данный гормон — единственный препарат из группы **стимуляторов остеогенеза**, для которого продемонстрировано достоверное снижение как позвоночных (на 65%), так и внепозвоночных (на 53%) переломов, а также повышение МПКТ на 10–13% за 2 года лечения¹³. Однако в отношении метода накоплены данные о разнообразных побочных эффектах, весьма обширен и список противопо-

Одним выстрелом — двух зайцев

Низкие показатели денситометрии могут уже в ближайшее время стать **вспомогательными маркерами**, позволяющими прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца²⁹, инфаркта миокарда или гипертонической болезни. Такой вывод сделали эксперты из Великобритании и Германии, основываясь на 9-летнем исследовании с участием более 13 тыс. пациентов^{30,31}. Годом спустя тема получила продолжение: в августе 2015 года группа исследователей из Тегерана (Иран) представила результаты своей работы, главной целью которой стало изучение взаимосвязи между дозацией препаратов кальция и значениями артериального давления. Для определения практических возможностей изучаемой зависимости 75 нормотензивных добровольцев разделили на две группы: группа лечения получала дополнительный кальций в дозировке 1000 мг/день, контрольная группа получала плацебо. По истечении 30 дней было выявлено **достоверное снижение диастолического давления** на 4,9 мм рт.ст., а систолического — на 1,46 мм рт.ст.

Возможно, дальнейшие исследования в данной сфере позволят выделить оптимальную схему **комбинированной профилактики**, позволяющую предупредить не только нарушения, связанные с остеопорозом, но и многие сердечно-сосудистые заболевания.

казаний (избыток массы тела, метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы, молочной железы, мочевыделительной системы, злокачественные новообразования и др.), что значительно уменьшает терапевтический потенциал применения паратиреоидного гормона.

Для интенсивного восстановления потерянной массы кости и усиленного формирования новой костной ткани возможно применение солей **фтора**. Однако терапевтическое окно этих препаратов весьма узкое, а при накоплении **токсического уровня содержания фтора** в костях возникают дефекты минерализации, происходит диффузная или локальная остеомалация. Фторидные комплексы накапливаются в мягких тканях (голов-

ной мозг, щитовидная железа и почки), включаются в атеросклеротические бляшки в коронарных сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях³².

Без профилактики — никуда

К средствам профилактики остеопороза можно отнести приём кальция, цинка, магния и витамина D, поэтому эти препараты часто добавляют к базисной терапии³³ — невозможно «построить» новую костную ткань без фундаментального субстрата.

Активные метаболиты **витамина D** способствуют улучшению абсорбции

кальция в кишечнике и активизируют костное ремоделирование. Значительного прироста массы кости терапия не даёт (не более 3%), но **снижает частоту переломов** (до 70%) и вполне универсальна — в комплексе с другими препаратами широко применяется при лечении первичного и вторичного остеопороза¹⁴. Недостаток кальциферола³⁴ увеличивает риск преждевременных родов, кесарева сечения, приводит к первичному невынашиванию и, главное, провоцирует развитие преэклампсии*.

Магний участвует в регуляции метаболизма кальция, стимулирует рост и минерализацию костей, способствует вторичному укреплению костной ткани. Роль этого элемента особенно важна при **длительном приёме кальцийсодержащих препаратов**: добавление магния в мультивитаминный комплекс препятствует образованию кальций-оксалатных камней в почках, нормализует моторику желудочно-кишечного тракта (при использовании препаратов кальция, не сбалансированного магнием, возникают запоры и метеоризм)¹³.

Стимулятором синтеза ДНК в остеocyтах выступает **цинк**³⁵. Он входит в состав более 300 ферментов, участвует в процессах синтеза и распада углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот. Недостаточное потребление цинка приводит к анемии, вторичному иммунодефициту, циррозу печени, половой дисфункции, порокам развития плода во время беременности³⁶.

Контраверсии безопасной дозировки

Здоровые люди в день потребляют до 1000—1200 мг кальция. В пубертатный период **возросшая секреция гормонов** (соматотропного, половых стероидов и др.) влияет на костный баланс значительно сильнее, чем препараты кальция. Однако ежедневное потребление 1200—1400 мг кальция в подростковый период создаёт условия для **формирования более высокого пика костной массы**.

* О физиологической роли витамина D₃, до сих пор в недостаточной степени учитываемой российскими клиницистами, читайте в одном из следующих выпусков журнала SP.

[скорость резорбции костной ткани резко возрастает в пери- и менопаузальный период параллельно со снижением концентрации половых гормонов в крови.]

В поисках «правильного кальция»

Источников кальция, пригодного для восстановления физиологических запасов, довольно много, среди них хлорид кальция, цитрат кальция, глицерофосфат и др.³⁰ **Карбонатную форму** считают оптимальным источником кальция, поскольку именно это соединение обладает **максимальной биодоступностью**, что позволяет оперировать минимальными дозировками для достижения желаемого результата. К тому же карбонат кальция практически не влияет на поглощение железа из кишечника (если принимать его отдельно от пищи*). Вот почему специалисты всё чаще назначают именно эту форму для лечения и профилактики нарушений ремоделирования костной ткани у пациентов различных возрастных групп.

В России мультивитаминный комплекс с **карбонатом кальция** зарегистрирован под названием «Остеокеа» («Витабиотикс», Великобритания). Одна таблетка содержит кальция 400 мг (в форме кальция карбоната 1000 мг), магния 150 мг (магния гидроксид 372 мг), цинка 5 мг (цинка сульфат 22 мг), витамина D 2,5 мкг (холекальциферола 100 МЕ). Фармакологическое действие обусловлено сбалансированным составом: препарат способствует восполнению дефицита и регулирует обмен микроэлементов. «Остеокеа» не содержит гормонов, жиров, сахара, искусственных красителей, консервантов, безопасен при длительном применении, может быть назначен детям старше 5 лет и взрослым в различные периоды жизни. Препарат ускоряет минерализацию костной ткани и сращивание переломов, поддерживает физиологическое состояние костей, зубов, миокарда, мышц, нервов³⁷. Наиболее эффективно применение препарата в дозировке 1—2 таблетки (или 2—3 чайные ложки раствора) в день в течение 3—6 мес непрерывно³⁸.

* Все кальциевые препараты подавляют поглощение железа из лекарственных форм при одновременном приёме.

Беременность и лактация увеличивают потребность организма в солях кальция: около 30 г кальция из материнского скелета откладывается в скелете плода. Во время лактации 160–300 мг материнского кальция ежедневно (и безо всяких кавычек) уходит в молоко. На протяжении этого периода жизни женщинам необходимо **до 1500 мг** микроэлемента в день, а после прекращения лактации и при возобновлении менструаций — **1200 мг**^{6,33}.

Скорость резорбции костной ткани резко возрастает в пери- и менопаузальный период параллельно со снижением концентрации половых гормонов в крови. Оптимальное потребление кальция к 65 годам должно быть не менее 1000–1200 мг в день. Таким образом, препараты кальция необходимы человеку **во все периоды жизни**, а дозировка зависит от рациона питания, климата, экологической обстановки, стрессовых ситуаций, экстрагенитальных заболеваний и других факторов^{6,33}.



Тенденцию увеличения возраста значительной части населения можно легко проследить во всём мире, однако особенно отчётлива она в развитых странах. По прогнозам аналитиков к 2050 году абсолютное число людей в возрасте 60 лет увеличится до 2 млрд человек³⁹. Одновременно возрастает и доля хронических заболеваний, манифестирующих у пожилых, причём **остеопорозу** (вернее, наиболее грозному его осложнению — перелому шейки бедренной кости) в этом перечне принадлежит **неоспоримое лидерство**. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными остеопорозом, в клиниках Европы превышает €3 млрд ежегодно, в США — \$17 млрд⁴⁰.

Каждую минуту в РФ происходит семь переломов позвонков и 17 внепозвонковых переломов у людей старше 50 лет, каждые 5 мин диагностируют перелом шейки бедренной кости. Травмы костей приводят к хроническим болям, потере трудоспособности, инвалидизации и смертности (до 45–52% в течение первого года после перелома)⁴¹.

Профилактика остеопороза заключается не только в поддержании своего здоровья правильным образом жизни и питания, адекватной физической активностью и отказом от вредных привычек, но и приёмом необходимых для построения костной массы элементов.

И чем раньше начать эту профилактику, тем крепче пациент будет стоять на ногах (в прямом и переносном смысле) в старости. Задача специалистов всех областей медицины, а особенно акушеров-гинекологов, — объяснить пациенту **важность комплексного подхода** к профилактике остеопороза.

И хотя заниматься остеопорозом должны ревматологи, их небольшая численность (чуть более 1500 человек на всю страну) не позволяет нам надеяться на то, что их хватит для профилактики и решения самой распространённой проблемы со здоровьем у всех россиян старше 50 лет. А таких к 2020 году будет около 48 млн. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.

VITABIOTICS
SCIENCE OF HEALTHY LIVING

Остеокеа
Препарат кальция последнего поколения

**КАЛЬЦИЙ
МАГНИЙ
ЦИНК
ВИТАМИН D3**

Osteocare
ОСТЕОКЕА Таблетки

Osteocare
ОСТЕОКЕА Раствор

**кальций
магний
цинк
витамин D**

Для укрепления
костной ткани

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА. СР. №RU.77.99.11.003.E.051912.12.11 01.07.12.2011 RU.TIN009722.01.23.03.2012.

Для библиографических ссылок

• Сидоров А.Е., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Клинический случай запоздалой диагностики беременности в рубце после кесарева сечения. Анализ причин, выводы и бесценный опыт // StatusPraesens, М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. — №5 (28). — С. 139–145.

не открывайте ящик Пандоры!

Клинический случай запоздалой диагностики беременности в рубце после кесарева сечения. Анализ причин, выводы и бесценный опыт



Авторы: Анатолий Евгеньевич **Сигоров**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова; Алла Владимировна **Самойлова**, засл. врач, министр здравоохранения Чувашской Республики, докт. мед. наук, проф., зав. той же кафедрой; Андрей Германович **Гудин**, докт. мед. наук, проф. той же кафедры (Чебоксары)

«Конвейер» — слово, всё более точно описывающее организацию акушерской и гинекологической помощи в крупных учреждениях. Кесарево сечение, превратившееся из редкого вмешательства в акушерскую повседневность, ультразвуковое исследование малого срока беременности, выполняемое в невероятной спешке **на потоке пациенток**, прерывание беременности, ставшее рутинной в отделениях гинекологии. Какие тайны и опасности может скрывать кажущаяся обыденность этих процедур на медицинском конвейере? Что ждёт врача, который в конце этого пути, сам того не желая, случайно или вынужденно открыл ящик Пандоры?

Представленный в настоящей статье клинический случай мог произойти почти в **любом** гинекологическом стационаре. «Умный учится на своих ошибках, мудрый — на чужих».

Несоблюдение рекомендаций ВОЗ об оптимальной частоте кесаревых сечений в 10–15% приводит к ничем не обоснованному росту интра- и постоперационных осложнений*. О первых акушеры имеют некоторое представление, часто подкреплённое негативным опытом, и потому стараются выработать меры, направленные на **исключение летальных исходов**, — используют аппараты реинфузии ауто-

эритроцитов, методики остановки послеродовых кровотечений (в том числе хирургические), настаивают на повышении оснащённости анестезиологического и операционного отделений. С тех пор как широкое распространение получили качественный шовный материал и антибактериальные препараты широкого спектра действия, несостоятельность рубца стала редкостью в первые сутки после операции.

* Радзинский В.Е., Князев С.А. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений // StatusPraesens. 2015. №3 (26). С. 11–20.

[При неразвёрнутом нижнем сегменте качественное восстановление стенки матки однорядным швом — практически невыполнимая задача.]

Однако рубец на матке опасен не только в послеродовом периоде, он даёт о себе знать и гораздо позже: любую внутриматочную манипуляцию при таком анамнезе сопровождает **повышенный риск перфорации**, а наступившая беременность может привести к несостоятельности рубца и **разрыву матки**. Чрезвычайно опасный сценарий — имплантация плодного яйца непосредственно в рубец на матке. В такой ситуации труднее и важнее всего **быстро сориентироваться** (в условиях потока пациенток) и отступить от шаблонных действий, которые могут привести к непоправимым последствиям, включая гибель пациентки. О том, что может произойти, если признаки аномальной имплантации не были замечены вовремя (тактика «прерывание беременности у женщины с рубцом на матке как рутинная процедура»), показывает клинический случай, произошедший у наших чебоксарских коллег.

Из досье пациентки

Пациентка А., 27 лет, 7 февраля 2013 года обратилась в гинекологический стационар для прерывания нежелательной беременности.

Анамнез. Последняя менструация — 10 ноября 2012 года, положительный результат домашнего теста на беременность от 9 декабря. В женскую кон-

сультацию для постановки на учёт по беременности пациентка не приходила. 21 декабря 2012 года появились ноющие боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей, однако за медицинской помощью женщина обратилась только **через 16 дней** — 6 января 2013 года, когда кровянистые выделения усилились, приобрели характер кровяных сгустков. Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение с диагнозом: «Беременность 5–6 нед, угрожающий выкидыш».

Репродуктивная функция. Менархе в 14 лет, менструации регулярные, через 28 дней, по 4–6 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 16 лет, последние 4 года — в гражданском браке. Методы контрацепции никогда не использовала. Первая и вторая беременности в 2009 году закончились самопроизвольными выкидышами с последующим **выскабливанием стенок полости матки**. По поводу потерь беременности женщина не обследовалась. В 2011 году — оперативное родоразрешение в сроке 41–42 нед; показанием к кесареву сечению стала «незрелость» родовых путей при доношенной гестации. Плановое кесарево сечение проведено поперечным разрезом в нижнем сегменте матки без технических затруднений. Метод ушивания гистеротомного разреза — **однорядный мышечно-мышечный шов с перитонизацией** полигликоли-

довыми нитями. Послеоперационный период протекал без осложнений, женщину выписали домой на 6-е сутки.

Четвёртая беременность в мае 2012 года закончилась инструментальным абортom в 10–11 нед гестации без осложнений. Прочие гинекологические заболевания пациентка отрицает.

Соматический анамнез

- Наследственный эритроцитоз с детства — содержание гемоглобина повышено до 220 г/л. Консультирована гематологом республиканской клинической больницы, рекомендованы приём ацетилсалициловой кислоты и диспансерное наблюдение. Рекомендации женщина не выполняла.

- Заглочный абсцесс в возрасте 16 лет (оперативное лечение).

- Выкуривает около 10 сигарет в день с 17 лет.

Наследственный анамнез. У отца гипертоническая болезнь, у брата эритроцитоз.

Комментарий экспертов. Во время кесарева сечения следует обращать внимание на состояние нижнего сегмента матки. При неразвёрнутом нижнем сегменте, как правило, мы видим **значительную толщину миометрия** в месте рассечения матки. В этом случае **качественное восстановление** стенки матки однорядным швом — сложная и практически невыполнимая задача (классическим двухрядным швом гораздо эффективнее), поскольку ткани недостаточно хорошо сопоставляются и заживают, и возникают условия для формирования «ниши», где впоследствии **возможны имплантация blastocysts** и развитие плодного яйца¹. Таким образом, указание в анамнезе на однорядный шов на матке при прошлом кесаревом сечении — яркий фактор риска будущих осложнений.

У пациентки был ещё один фактор риска — врождённый наследственный эритроцитоз, часто выступающий в роли маркера, демонстрирующего **повышенный риск** других генетических аномалий. На сегодняшний день известно², что в этиологии некоторых форм эритроцитоза задействованы мутации в 3-й паре хромосом 3p25. Генетические мутации в аналогичных локусах становятся причиной синдрома Лойса–Дитца (Loeys–Dietz), ранее известного как синдром Марфана II типа. Эта аномалия сопровождается нарушением развития соединительной ткани, что можно расценивать как **генетическую предрасположенность** к неполноценности рубца на матке³.

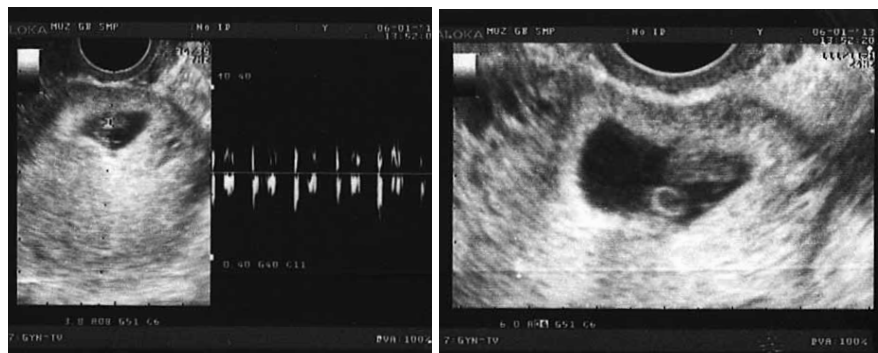


Рис. 1. Беременность 5–6 нед. В протоколе УЗИ отмечено необычное расположение плодного яйца в области внутреннего зева, а также неправильная форма плодного яйца, однако в заключении указаны лишь срок беременности (5 нед) и признаки угрожающего выкидыша.



© Josep M Penalver Rufes / Shutterstock.com

Из истории предыдущей госпитализации. **Общее состояние** при поступлении удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, пульс — 78 ударов в минуту, АД 110/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет.

При **осмотре в зеркалах** шейка матки конической формы, без патологических образований. При бимануальном исследовании тело матки отклонено кзади, подвижно, безболезненно, несколько больше нормы, поверхность гладкая. Придатки не определяются. Своды свободные, безболезненные. Выделения кровянистые, умеренные.

В **общем анализе крови** гемоглобин 204 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: общий белок 59,8 г/л, АЛТ 12 ЕД/л, АСТ 12 ЕД/л, креатинин 83 мкмоль/л, мочевины 3,6 ммоль/л, билирубин (общий) 22,2 ммоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ 36,2 сек, протромбиновый индекс 80%, фибриноген 2,8 г/л.

При **ультразвуковом исследовании** органов малого таза с использованием трансвагинального датчика в полости матки визуализировано одно плодное яйцо неправильной формы, расположенное в области **внутреннего зева** (рис. 1). Средний внутренний диаметр 21 мм, копчико-теменной размер (КТР) эмбриона 11 мм, размер желточного мешка 6 мм. Сердцебиение определяется. Хорион кольцевидный. Длина цервикального канала 39 мм.

Заключение: «Беременность соответствует сроку 5 нед. Угроза невынашивания».

Опираясь на данные обследования, лечащий врач назначил терапию, направленную на сохранение беременности: хорионический гонадотропин — 500 ЕД внутримышечно 1 раз в день, этамзилат натрия 12,5% — 2 мл внутримышечно дважды в день; папаверин 2% — 2 мл внутримышечно дважды в день, фолиевая кислота, витамин Е. После 9 дней стационарного лечения женщину выписали домой с прогрессирующей беременностью сроком 6–7 нед.

Комментарий экспертов. За малопримечательным на первый взгляд случаем угрожающего самопроизвольного выкидыша скрывается гораздо более серьезная проблема — **беременность в рубце на матке**. На самом деле ситуация весьма типична для соответствующего анамнеза — по данным литературы, большинство случаев имплантации беременности в рубец на матке протекает с симптомами, характерными для угрожающего аборта. 39% пациенток отмечают кровянистые выделения из половых путей, 25% — боли в животе (причём 16% жалуются на боли и кровянистые выделения, а 9% — только на боли), и всего треть — 37% таких беременностей — протекает без жалоб⁴.

Диагностика беременности в рубце на матке может вызывать определённые трудности. Проще всего определить локализацию плодного яйца в толще рубца (вне полости матки) при помощи трансвагинального УЗИ. Чувствительность этого метода в диагностике беременности в рубце на матке составляет 84,6%⁴. Характерными признаками будут:

- пустые полость матки и просвет цервикального канала;
- обнаружение хориона и/или плодного яйца в ткани рубца на матке;
- на ранних сроках беременности (не более 8 нед) треугольная форма плодного яйца, заполняющего «нишу» в рубце; после 8 нед форма может стать круглой или овальной;
- тонкий (1–3 мм) или отсутствующий слой миометрия между плодным яйцом и мочевым пузырём;
- закрытый цервикальный канал;
- наличие эмбриона с сердечной деятельностью и без таковой и/или желточного мешка;
- наличие интенсивного кровотока в области рубца после кесарева сечения при положительном тесте на беременность. Часть этих признаков нивелируется после 8 нед гестации⁵.

Ретроспективно анализируя снимки проведённого УЗИ, можно отметить наличие и этих типичных признаков, на которые, к сожалению, никто не обратил внимания.

По поводу лечения следует обратить внимание на несоответствие приказу №572н — при лечении угрожающего самопроизвольного аборта **обязательно назначение гестагенов** (производных прегнена и прегнадиена), тогда как назначение ХГЧ и уж тем более папаверина этим приказом не регламентировано.

Комментарий экспертов. Из положительных юридических моментов можно было бы отметить соблюдение приказа №572н: «Искусственное прерывание беременности при сроке до 12 нед у женщин с отягощённым акушерским анамнезом (**рубец на матке**, внематочная беременность)... **...производится в условиях стационара**»⁶. Однако в этом случае «беременность в рубце на матке» необходимо было выносить в направительный диагноз, так что, вероятнее всего, этой клинической особенности не было уделено должного внимания. Таким образом, на грядущую катастрофу указывали только некоторые УЗ-признаки, главный из которых — расположение плодного яйца в области внутреннего зева шейки матки (остальные сонографические признаки можно было заметить, только если их прицельно искать). Тем не менее вкпе с анамнестическим указанием на рубец после кесарева сечения это могло навести на мысль о необходимости диагностического поиска, что, к сожалению, обычно сильно затруднено высокой плотностью потока пациентов.

Что касается локализации плодного яйца, своевременно не замеченной при помощи УЗИ, то признаки беременности в рубце на этом сроке **уже исчезают**, поэтому поставить диагноз при помощи этого метода стало невозможно. К тому же в данном случае УЗИ только запутало диагностическую картину: в протоколе УЗИ указано расположение хориона «преимущественно по **задней** стенке» (!), что внесло свою отрицательную лепту в дальнейшее развитие событий.

Через 23 дня, 7 февраля 2013 года, пациентка повторно поступила в стационар для прерывания нежеланной беременности, при этом жалобы на кровянистые выделения из половых путей сохранялись. Диагноз при поступлении: «Беременность 11 нед. Начавшийся самопроизвольный выкидыш». Состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, температура тела 36,6 °С, АД 120/80 мм рт.ст., пульс 80 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. При **бимануальном исследовании**: тело матки увеличено до 11–12 нед беременности, мягковатой консистенции, несколько болезненное при пальпации. Придатки и своды без особенностей. Выделения кровянистые, мажущие.

При трансвагинальном **ультразвуковом исследовании** органов малого таза от 5 февраля 2013 года в полости матки визуализировано одно плодное яйцо правильной формы, средним внутренним диаметром 56 мм. Сердцебиение определяется. КТР — 57 мм. Хорион кольцевидный, преимущественно по задней стенке. Структура не изменена. Тонус матки нормальный. Количество околоплодных вод нормальное. Жёлтое тело в правом яичнике. Заключение: «Беременность 11 нед».

Учитывая нежелание женщины сохранять беременность, было принято решение о её прерывании.



[Большинство случаев имплантации беременности в рубец на матке протекает с симптомами, характерными для угрожающего аборта. 39% пациенток отмечают кровянистые выделения из половых путей, 25% — боли в животе, и всего треть — 37% таких беременностей — протекает без жалоб.]

Приоткрыли крышку ящика Пандоры

В тот же день, 7 февраля, в 9:25 под внутривенным кетаминным наркозом проведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. Продолжительность операции 15 мин, кровопотеря около 100 мл. Внутривенно введён 1 мл окситоцина струйно. После операции установлен катетер в локтевую вену, начато капельное введение инфузионных и утеротонических средств — изотонический раствор хлорида натрия 500 мл, окситоцин 1 мл, 100 мл кальция хлорида 1%.

11:00. Женщина пожаловалась на тошноту, однократная рвота. Внутривенно введён метоклопрамид 2 мл.

12:00. У пациентки появились боли в животе, продолжается тошнота и рвота. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. АД 90/60 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в надлонной области. Над лонном пальпируется увеличенная матка. При бимануальном исследовании: тело матки увеличено до 10–11 нед беременности, болезненное. Придатки не увеличены, своды влагалища пастозны. В общем анализе крови: гемоглобин 164 г/л, эритроциты 5×10^{12} /л, лейкоциты $15,8 \times 10^9$ /л. Сформулирован диагноз: «Гематометра после искусственного аборта». Решено продолжить инфузионную терапию.

13:30. При попытке встать пациентка почувствовала слабость, головокружение, упала на пол. АД 90/50 мм рт.ст. Пульс 100 ударов в минуту. Для стабилизации АД внутривенно струйно введены 60 мг преднизолона и 4 мг дексаметазона. Продолжена инфузионная терапия изотоническим раствором хлорида натрия (ещё 500 мл).

14:00. АД 100/60 мм рт.ст. Пульс 90 ударов в минуту. К инфузионной терапии добавлено 500 мл раствора гидроксизилхлорида внутривенно капельно.

15:00. Жалобы на слабость, боли в нижних отделах живота. АД 90/50 мм рт.ст. Пульс 88 ударов в минуту. С целью удаления скопившейся крови решено выполнить вакуум-аспирацию полости матки под внутривенным наркозом (2% тримеперидин — 1 мл, 5% кета-

[Для обнаружения источника кровотечения было принято запоздалое решение выполнить explorативную лапаротомию. По сути, это и спасло пациентке жизнь, потому что оно позволило остановить кровотечение.]

мин — 2 мл, диазепам — 2 мл, 2% хлоропирамин — 1 мл, 1% атропин — 0,3 мл). Объём эвакуированного содержимого — 250 мл жидкой крови и сгустков. Произведена пункция брюшной полости через задний свод влагалища: получено 2 мл тёмной крови.

17:00. Жалобы на тошноту, общую слабость. АД 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, не вздут, болезненный в нижних отделах. Матка над лонном не пальпируется. Выделения кровянистые. В общем анализе крови: гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,98, гематокрит 38%. Назначено 250 мл раствора гидроксизилхлорида внутривенно капельно.

Комментарий экспертов. Постепенно нарастает выраженность картины геморрагического шока, шоковый индекс 1,1 (лёгкая степень). Нормальные показатели гемоглобина — 135 г/л — обманчивы, поскольку снижение от исходного уровня 204 г/л составляет 66% и свидетельствует о потере как минимум четверти ОЦК. Объёмы, полученные при первой и повторной вакуум-аспирации (100 мл + 250 мл = 350 мл), такую кровопотерю не объясняют.

Несмотря на внушительный объём инфузии (1600 мл), состояние прогрессивно ухудшается, при пункции брюшной полости получена кровь. Поиск источника кровотечения не привёл к успеху — при кульдоцентезе получено лишь незначительное количество крови, что было расценено как рефлюкс из полости матки. Согласно истории болезни, УЗИ органов малого таза и брюшной полости в это время не выполняли. Таким образом, долгое время доктора не могли определить природу нарастающего шокового состояния, хотя грамотно проводили противошоковую терапию.

18:30. Для интенсивного лечения и динамического наблюдения пациентку перевели в реанимационное отделение. Больная в сознании, кожа и слизистые оболочки бледные, язык влажный. ЧД

16 ударов в минуту. АД 90/50 мм рт.ст. Пульс 120 в минуту. Живот мягкий, симптомов раздражения брюшины нет.

Начата трансфузия свежезамороженной плазмы (480 мл), продолжена инфузионная терапия (250 мл изотонического раствора хлорида натрия), начата внутривенная антибактериальная терапия (2 г цефазолина, 100 мл метронидазола капельно).

20:00. АД 107/57 мм рт.ст., пульс 126 ударов в минуту. По данным общего анализа крови: гемоглобин 116 г/л, эритроциты $3,75 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,93, гематокрит 33%.

20:30. Пациентка в сознании, жалуются на боли в животе, отмечена рвота с жёлчью. Кожа и слизистые оболочки бледные. Живот вздут, мягкий, болезненный в нижних отделах. Симптом Щёткина–Блюмберга сомнительный.

21:30. АД 85/45 мм рт.ст., пульс 128 ударов в минуту. Общий объём инфузии достиг 2680 мл. Учитывая неэффективность проводимой терапии и ухудшение состояния пациентки, больную переводят в операционную для экстренного хирургического вмешательства.

Комментарий экспертов. За 3 ч динамического наблюдения в отделении реанимации, несмотря на активную инфузионную терапию, состояние продолжает ухудшаться (что свидетельствует о неэффективности принимаемых мер), шоковый индекс растёт с 1,1 до 1,3 и достигает средней степени тяжести — 1,5. Содержание гемоглобина снизилось почти в 2 раза от исходного — до 116 г/л.

Для обнаружения источника кровотечения было принято запоздалое решение выполнить explorативную лапаротомию. По сути, врачи, принявшие это решение, спасли пациентке жизнь, потому что оно позволило обнаружить источник кровотечения и остановить его.

Что же произошло? Скорее всего удаление плодного яйца при вакуум-экстракции окончательно нарушило целостность рубца на матке, «разъедаемого» имплантирующимся хорионом. Возникло внутрибрюшное кровотечение.



Рис. 2. Ампутированная матка. Края дефекта стенки матки неровные, гипертрофированные, напоминающие гранулёзную ткань.

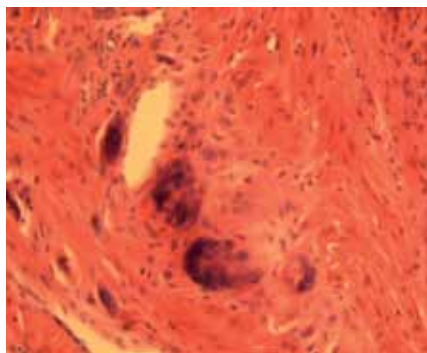


Рис. 3. Гистологический срез области дефекта передней стенки матки: элементы вневорсинчатого трофобласта, окружённые гладкомышечными клетками миометрия и соединительнотканными волокнами.

Решение запоздалое, но не опоздавшее

22:00. Начата диагностическая лапаротомия под эндотрахеальным наркозом. Интраоперационно обнаружены следующие изменения: тело матки увеличено до размеров 5–6-недельной беременности с **дефектом**, закрытым висцеральной брюшиной, по передней стенке в области перешейка **на месте рубца** после кесарева сечения. В момент выведения матки тонкий листок брюшины разорвался. Края дефекта стенки матки неровные, гипертрофированные, напоминающие гранулёзную ткань (рис. 2). В забрюшинном пространстве малого таза и в брюшной полости **более 2 л (!)** жидкой крови. Учитывая массивность кровопотери и тяжёлое общее состояние, принято решение о **гистерэктомии** без придатков. В конце операции через контрапертуры в передней брюшной стенке в малый таз введены две дренажные трубки.

Во время операции продолжена внутривенная инфузионная терапия общим объёмом 1870 мл: 1000 мл изотонического раствора хлорида натрия, 5% раствор глюкозы 250 мл, растворы декстранов 400 мл, эритроцитарная масса 220 мл.

Общий объём кровопотери на момент окончания операции (24:00) составил около 2500 мл.

Комментарий экспертов. Объём крови, обнаруженной в брюшной полости, чётко соответствует тяжести состояния пациентки и указывает на **большое опоздание** в принятии решения о хирургическом вмешательстве. Эти два с лишним литра набирались в течение 11 ч, с момента появления первых жалоб. К счастью, лапаротомия «подоспела вовремя» — женщина была спасена, а ДВС-синдром, хотя и был высоковероятен, развиваться не успел.

Решение о гистерэктомии в целом неоднозначно. С одной стороны, это радикальное вмешательство, в отличие от органосохраняющего, **утяжеляет состояние** вследствие операционной травмы и большей кровопотери⁷, к тому же лишает женщину 27 лет шансов на рождение детей в будущем. С другой стороны, в этом конкретном случае мы не можем судить о технической возможности быстро остановить кровотечение путём ушивания перфорационного отверстия в условиях геморрагического шока и имбиции параметриев кровью. Как бы то ни было, победителей не судят — жизнь пациентки была спасена.

Объём инфузионной терапии составил 4550 мл, однако из препаратов крови интраоперационно перелито только 220 мл эритроцитарной массы. Учитывая отсутствие реинфузии аутоэритроцитов, этого нельзя считать достаточным при столь значимой кровопотере. Состав инфузионной терапии также можно было оптимизировать: применение «агрессивных» сред (декстраны) желательно дополнять гидроксизилированным крахмалом вследствие высокого риска ДВС-синдрома.

Пациентка была переведена в реанимационное отделение и через 2 ч экс-тубирована. В течение трёх последующих суток продолжили интенсивную инфузионную, антибактериальную, антитромботическую терапию, гемо- и плазматрансфузию, затем пациентку перевели в гинекологическое отделение и на 10-е сутки после операции выписали домой.

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе первой вакуум-аспирации: маточная беременность.

Гистологическое исследование удалённой матки: стенка матки с изменениями, характерными для беременности. В препарате, сделанном из срезов в области **дефекта передней стенки матки** (место расположения рубца после кесарева сечения), найдены элементы вневорсинчатого трофобласта, окружённые

Комментарий экспертов. Гистологическое заключение приводит к неутешительному выводу — ситуация была предотвратима с высокой степенью вероятности, если бы врачи **изначально** имели информацию о том, с чем им пришлось столкнуться. Таким образом, дефект ультразвукового исследования поставил специалистов в сложную клиническую ситуацию. Беременность, развивающаяся в рубце после кесарева сечения, — редкая, но **очень опасная** проблема. Тактика ведения должна быть принципиально другой.

Важно понимать, что удалить все элементы плодного яйца и особенно части хориона, проникающие глубоко в фиброзную ткань рубца, при выскабливании полости матки или при вакуум-аспирации было **невозможно**. Любые подобные попытки в такой ситуации в 76% наблюдений завершаются угрожающими жизни состояниями вследствие массивной кровопотери, а удаление матки требуется 71% пациенток^{8,9}.

В современной литературе описаны гистерорезектоскопическое, лапаротомное, лапароскопическое и даже трансвагинальное **иссечение элементов беременности** под визуальным контролем с последующим восстановлением целостности стенки матки либо локальные инъекции метотрексата под УЗИ-контролем с последующим гистерорезектоскопическим удалением остатков плодного яйца и ворсин хориона^{1,5,10–12}. Последний способ, по мнению авторов, сопровождается наименьшим числом осложнений⁸.

гладкомышечными клетками миометрия и соединительнотканными волокнами (рис. 3).



Каждое кесарево сечение повышает **вероятность осложнённого течения** последующих беременностей. Возможны аномалии плаценты (плотное приращение, приращение, вращение), артериовенозные мальформации («немые» разрывы), эктопическая беременность (имплантация плодного яйца в рубец после кесарева сечения). Частота беременностей в рубце — 1:2000 — 2500 кесаревых сечений, которых, кстати, в 2012 году в России было проведено 450 тыс.¹³

Информации по этому виду вне-маточной беременности в отечественной специальной литературе почти нет, вследствие чего врачи попросту бывают **не готовы** к встрече с этим крайне опасным состоянием. Тем не менее современный уровень оснащения в диагностических подразделениях большинства ЛПУ **позволяет** вовремя обнаруживать соответствующие маркеры на самых ранних сроках беременности ещё **до наступления критических состояний**. В данной ситуации произошло по-другому: визуализированные при первом УЗИ признаки грозного заболевания были проигнорированы в диагнозе. Повторное УЗИ в 11 нед уже не помогло бы с выявлением этих признаков (они к этому моменту исчезают), но должно было хотя бы не запутывать картину. Собственно, так и произошло: в протоколе хорион «переместился» с передней на заднюю стенку. В итоге гинекологи столкнулись с критической ситуацией, для выхода из которой пришлось мобилизовать все материальные и интеллектуальные ресурсы, которые и спасли жизнь пациентке.

Вот почему так важно вооружить врача функциональной диагностики и акушера-гинеколога необходимыми знаниями об этом состоянии, что позволит своевременно и без ненужного риска прервать беременность в рубце на матке, а также подготовить пациентку к безопасному вынашиванию последующих беременностей. **SP**

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку
на журнал «StatusPraesens»
Акушерство, гинекология, бесплодный брак»
2016 год!

Стоимость подписки на 2016 год составляет 1200 руб. — 6 номеров для физических лиц и 1440 руб. для юридических лиц. Для оформления подписки на юридическое лицо просьба связаться с менеджером по подписке Митрошенковой Юлией по телефону +7 (499) 346 3902, доб. 503. Подписаться на журнал можно в течение всего года, и мы вышлем вам все номера, которые уже появились в продаже за указанный период. Вы также можете оформить подписку на любой номер журнала, указав в назначении платежа, какой именно номер вы хотели бы получить. Стоимость одного номера составляет 200 руб.*

ВАРИАНТ №1. РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

1. Скачать и заполнить квитанцию на оплату на сайте www.praesens.ru/89.
 2. Оплатив квитанцию в любом банке, следовать инструкции на сайте.
 3. Ожидать получения журнала по почте бандеролью.
- Кроме того, оформить редакционную подписку можно на любом мероприятии StatusPraesens, а также непосредственно в редакции SP по адресу: Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 613–618.

Реклама

ВАРИАНТ №2. ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ПОДПИСНОЙ КАТАЛОГ

Подписаться на журнал StatusPraesens можно на «Почте России»
Каталог Агентства «Роспечать. Раздел «Журналы России»
Номер рубрики: 1022 — «Здравоохранение. Медицина. Научные издания»
Индекс издания: 25135

StatusPraesens — журнал с уникальным форматом подачи информации, ориентированной только и исключительно на практические интересы врача. В 2015 году в рейтинге отраслевых изданий для акушеров-гинекологов, подготовленном аналитической компанией Synovate Comcon, журнал StatusPraesens занял первое место по показателю «Чтение от корки до корки».

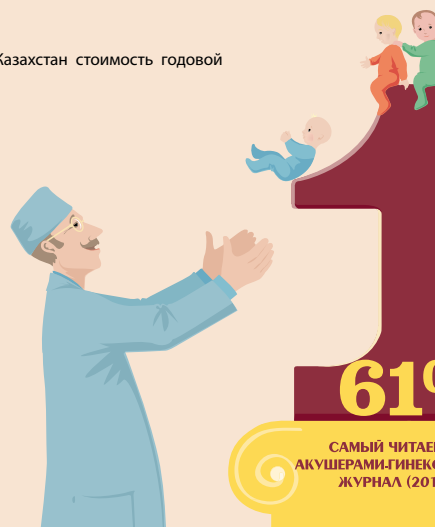
* Для жителей республик Беларусь и Казахстан стоимость годовой подписки составляет 2400 руб.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23.12.2008 г.

Наши контакты

+7 (499) 346 3902
ova@praesens.ru
www.praesens.ru
vk.com/praesens
105005, Москва, а/я 164,
StatusPraesens

StatusPraesens
Profimedia



61%

САМЫЙ ЧИТАЕМЫЙ
АКУШЕРАМИ, ГИНЕКОЛОГАМИ
ЖУРНАЛ (2015)*

Литература и источники:

«Врач посреди микромира» Духанин А.С., Руднева О.Д., Рябиккина Т.С., Алеев И.А.

1. Hewitt K.M. et al. Office space bacterial abundance and diversity in three metropolitan areas // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. №5. P. e37849. [PMID: 22666400.]
2. WHO Healthy Workplace Framework and Model: Background Document and Supporting Literature and Practices. Geneva: WHO, 2010. 123 p.
3. Beamer P.J. et al. Modeling of human viruses on hands and risk of infection in an office workplace using micro-activity data // J. Occup. Environ. Hyg. 2015. Vol. 12. №4. P. 266–275. [PMID: 25436665.]
4. Wilson A.P.R. et al. Laboratory and in-use assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of ergonomic computer keyboards for ward use // Am. J. Infect. Control. 2008. Vol. 36. №10. P. e19–25. [PMID: 19084159.]
5. Pal S. et al. Mobile phones: Reservoirs for the transmission of nosocomial pathogens // Adv. Biomed. Res. 2015. Vol. 4. P. 144. [PMID: 26322292.]
6. Progress on drinking water and sanitation: WHO/UNICEF Joint Water Supply and Sanitation Monitoring Programme. WHO, UNICEF, 2014. 76 p.
7. Eckmanns T. et al. An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated bottled water in intensive care units // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol. 14. №5. P. 454–458. [PMID: 18294245.]
8. Садретдинова О.В., Груздева О.А., Карпова Т.И. и др. Контаминация *Legionella pneumophila* горячего водоснабжения зданий общественного назначения, в том числе в лечебно-профилактических учреждениях // Клини. микробиол. антибиот. химиотер. 2011. Т. 132. С. 163–167.
9. Gomes A.L.C., Galagan J.E., Segrè D. Resource competition may lead to effective treatment of antibiotic resistant infections // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. №12. P. e80775. [PMID: 24349015.]
10. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // PT. 2015. Vol. 40. №4. P. 277–283. [PMID: 25859123.]
11. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010. Vol. 74. №3. P. 417–433. [PMID: 20805405.]
12. Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии: Пост-релиз и материалы научной программы III Конференции с международным участием. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
13. Blair J.M.A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance // Nat. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 13. №1. P. 42–51. [PMID: 25435309.]
14. Carr J.F. et al. Phenotypic Suppression of Streptomycin Resistance by Mutations in Multiple Components of the Translation Apparatus // J. Bacteriol. 2015. Vol. 197. №18. P. 2981–2988. [PMID: 26148717.]
15. Толуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибактериальная терапия — путь к сохранению активности антибиотиков // Поликлиника. 2015. Т. 2. С. 4–9.
16. CDC. Antifungal Resistance. — URL: <http://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html#one>.
17. Ferris M.J. et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // BMC Infect. Dis. 2004. Vol. 4. P. 5. [PMID: 15018635.]
18. Wang K.-D., Su J.-R. Quantification of Atopobium vaginae loads may be a new method for the diagnosis of bacterial vaginosis // Clin. Lab. 2014. Vol. 60. №9. P. 1501–1508. [PMID: 25291946.]
19. Couldwell D.L., Lewis D.A. Mycoplasma genitalium infection: current treatment options, therapeutic failure, and resistance-associated mutations // Infect. Drug. Resist. 2015. Vol. 8. P. 147–161. [PMID: 26060411; PMCID: PMC4454211.]
20. Khosropour C.M. et al. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydial infection: a retrospective cohort study // Sex. Transm. Dis. 2014. Vol. 41. №2. P. 79–85. [PMID: 24413484.]
21. National Strategy for Combating Antibiotic-resistant Bacteria. Washington: The White House, 2014. 33 p.
22. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2015. 20 p.
23. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации // Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафаэлевского, Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014. 121 с.

24. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.
25. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // BJOG. 2008. Vol. 115. №11. P. 1369–1374. [PMID: 18823487.]
26. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 2010. №7. С. 59–67.
27. Rasko D.A., Sperandio V. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2010. Vol. 9. №2. P. 117–128. [PMID: 20081869.]
28. Wilson C.M. *Lactobacillus* Dialogues: The Impact of Cell Signalling on Gene Expression and Ecological Behaviour of a Gut Commensal: a Thesis Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy at the University of Otago, Dunedin, New Zealand. University of Otago, 2011.
29. CDC. Global Handwashing day. Review. — URL: <http://www.cdc.gov/healthywater/observances/ghd.html>.
30. CDC. Record your hand hygiene observations more efficiently. — URL: <https://compeli.cs.uiowa.edu/index.php/Research/IScrub>.
31. В Совете Федерации обсудили проблемы, связанные с условиями труда и безопасностью работы медицинского персонала // Сайт Совета Федерации, 9 июня 2011. — URL: <http://council.gov.ru/press-center/news/17013/>.

«АМК и фертильность: не навреди»
Коннон Р.Д., Алеев И.А.

1. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 274 с.
2. Dölleman M. et al. Reproductive and Lifestyle Determinants of Anti-Müllerian Hormone in a Large Population-based Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. №5. P. 2106–2115. [PMID: 23533229.]
3. Bahamondes L., Ali M. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders // F1000Prime Rep. 2015. Vol. 3. №7. P. 33. [PMID: 25926984.]
4. Munro M.G. Classification of menstrual bleeding disorders // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2012. Vol. 13. P. 225–234. [PMID: 22851041.]
5. Hartmann K.E. Primary Care Management of Abnormal Uterine Bleeding. Comparative Effectiveness Reviews, №96 Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013. [PMID: 23617013.]
6. Munro M.G. et al. FIGO classification system (PALM–COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2011. Vol. 113. P. 3–13. [PMID: 21345435.]
7. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2015. 208 с.
8. Vale B. et al. Menstruation disorders in adolescents with eating disorders—target body mass index percentiles for their resolution // J. Endocrinol. (Sao Paulo). 2014. Vol. 12. №2. P. 175–180. [PMID: 25003922.]
9. Seif M.W., Diamond K., Nickkro-Amiry M. Obesity and menstrual disorders // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015. Vol. 29. №4. P. 516–527. [PMID: 25467426.]
10. Petersen K.B. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan // Human Reproduction. 2015. Vol. 30. №10. P. 2364–2375. [PMID: 26311148.]
11. Van den Berg M.H. et al. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. P. 1520–1527. [PMID: 20348556.]
12. Van Heusden A.M., Fauser B.C. Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives // Contraception. 1999. Vol. 59. P. 237–243. [PMID: 10457868.]
13. Kushnir V.A., Barad D.H., Gleicher N. Ovarian reserve screening before contraception? // Reprod. Biomed. Online. 2014. Vol. 29. P. 527–529. [PMID: 25241057.]
14. Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A., Eshimbetova G. Dydrogesterone treatment for menstrual cycle regularization in routine clinical practice in Russia, Ukraine, Kazakhstan and Uzbekistan: results from a post-marketing, observational study. // Materials of 21st World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. COGI, 2015.

15. Panay N., Pritsch M. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study // Gynecological. Endocrinology. 2007. Vol. 23. №11. P. 611–618. [PMID: 17891596.]
16. Tomic V. et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2015. Vol. 186. P. 49–53. [PMID: 25622239.]
17. Van der Linden M. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 7. Art. No. CD009154. [PMID: 26148507.]
18. Salehpour S., Tamimi M., Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in *in vitro* fertilization (IVF): A randomized clinical trial // Iran. J. Reprod. Med. 2013. Vol. 11. №11. P. 913–918. [PMID: 24639716.]

«Человек и вирусы: трудности взаимопонимания» Минкин Г.И., Добрецова Т.А.

1. Wilkins M.H.F., Stokes A.R., Wilson H.R. Molecular structure of deoxyribose nucleic acids // Nature. 1953. Vol. 171. №4356. P. 738–740. [PMID: 13054693.]
2. Baltimore D. Our genome unveiled // Nature. 2001. Vol. 409. №6822. P. 814–816. [PMID: 11236992.]
3. Venter J.P. et al. The sequence of the human genome // Science. 2001. Vol. 291. №5507. P. 1304–1351. [PMID: 11181995.]
4. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // Nature. 2004. Vol. 431. №7011. P. 931–945. [PMID: 15496913.]
5. Hausen H. zur et al. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus // Int. J. Cancer. 1974. Vol. 13. №5. P. 650–656. [PMID: 4367340.]
6. Gissmann L., Hausen H. zur. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity // ProP. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1976. Vol. 73. №4. P. 1310–1313. [PMID: 177985PMCID: PMC430256.]
7. Eisen J. Some history of hype regarding the human genome project and genomics. — URL: <http://phylogenomics.blogspot.ru/2014/12/some-history-of-hype-regarding-human.html> (дата обращения: 11.02.2015).
8. Markel H. The Day Scientists Discovered the “Secret of Life”. — URL: <http://www.pbs.org/newshour/rundown/the-pub-where-the-secret-of-life-was-first-announced/>.
9. Cullen K.E. Encyclopedia of life science. New York: Facts On File, 2009. 851 p.
10. Little P.F.R. Structure and function of the human genome // Genome Res. 2005. Vol. 15. №12. P. 1759–1766. [PMID: 16339374.]
11. Dunham I. et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome // Nature. 2012. Vol. 489. №7414. P. 57–74.
12. Santos R., Carrapico F., Frank Ryan, Virolution // Symbiosis. 2011. Vol. 53. №2. P. 97–100.
13. Penny D. Molecular Evolution: Introduction. UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. [Published Online: 15 APR 2013.]
14. Mayer J., Blomberg J., Seal R.L. A revised nomenclature for transcribed human endogenous retroviral loci // Mobile DNA. 2011. Vol. 2. №1. P. 7.
15. Palazzo A.F., Gregory T.R. The Case for Junk DNA // PLoS Genetics. 2014. Vol. 10. №5. P. e1004351.
16. Griffiths D.J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence // Genome Biol. 2001. Vol. 2. №6. REVIEWS1017. [PMID: 11423012.]
17. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity // Virology. 2015. Vol. 479–480. P. 2–25. [PMID: 25771806.]
18. Wang Z., Kunze R. Transposons in Eukaryotes (Part A): Structures, Mechanisms and Applications. UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. P. 1–13.
19. Leggett H.P. Developments in Social Evolution and Virulence in Parasites. University of Oxford, 2014. 1412 p.
20. Villarreal L.P., Witzany G. Viruses are essential agents within the roots and stem of the tree of life // Journal of Theoretical Biology. 2010. Vol. 262. №4. P. 698–710.
21. Brooks G.F. Jawetz, Melnick, & Adelberg’s medical microbiology. New York: McGraw-Hill Medical, 2012. 832 p.
22. Lokossou A., Toudic C., Barbeau B. Implication of Human Endogenous Retrovirus Envelope Proteins in Placental Functions // Viruses. 2014. Vol. 6. №11. P. 4609–4627.
23. Black S.G. et al. Endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 64. №4. P. 255–264. [PMID: 20528833.]
24. Oldstone M.B.A. Viruses, plaques, and history: past, present, and future. Oxford: New York: Oxford University Press, 2010. 383 p.
25. Goss P.E. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. №5. P. 489–538. [PMID: 24731404.]
26. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // European Journal of Cancer. 2013. Vol. 49. №6. P. 1374–1403.
27. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. 2014. Т. 8. С. 88–93.
28. Madkan V.K. et al. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors // Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 157. №2. P. 228–241. [PMID: 17553059.]
29. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей // Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.
30. PaVe: Papillomavirus Episteme. — URL: <http://pave.niaid.nih.gov/> (дата обращения: 11.01.2015).
31. Maree J.E., Wright S.C.D. Cervical cancer: Does our message promote screening? A pilot study in a South African context // European Journal of Oncology Nursing. 2011. Vol. 15. №2. P. 118–123.
32. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014 Exit Disclaimer. Atlanta: American Cancer Society; 2014. — URL: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>.
33. Doorbar J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association: Human papillomavirus // Reviews in Medical Virology. 2015. Vol. 25. P. 2–23.
34. Linero F.N. et al. Host cell factors as antiviral targets in arenavirus infection // Viruses. 2012. Vol. 4. №9. P. 1569–1591. [PMID: 23170173PMCID: PMC3499820.]
35. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. Vol. 144. №5. P. 646–674. [PMID: 21376230.]
36. Levine A.J. The common mechanisms of transformation by the small DNA tumor viruses: The inactivation of tumor suppressor gene products: p53 // Virology. 2009. Vol. 384. №2. P. 285–293. [PMID: 19081592.]
37. Nelmark A.I. et al. The role of human papilloma virus in development of chronic urethritis and vulvodynia in females: perspectives of immunomodulating therapy // Urologia. 2012. №2. P. 35–36. [PMID: 22876631.]
38. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 22 с.
39. Елисеева М.Ю. и др. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях // Акушерство и гинекология. 2012. №2. P. 107–114.

«Сбывшиеся мечты: как мы ими распоряжаемся?» Хамошина М.Б., Маклецова С.А.

1. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
2. Овсянникова Т.В. Доклад «Профилактика и лечение осложнений после аборта и невынашивания беременности» // IV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»: Пост-релиз и материалы научной программы. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. С. 11.
3. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2013. №1 (79). С. 70–74.
4. Khamoshina M., Tuckkina I., Vostriкова T. et al. Features of contraceptive choice of students of medical universities in Russia and Ukraine (abstract P097) // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. 2012. Vol. 17 №1. P. 102–103.
5. Хамошина М.Б., Архипова М.П., Руднева О.Д. и др. Репродуктивное поведение студентов вузов: возможности и перспективы коррекции // Современная медицинская наука. 2011. №1. С. 32–43.
6. Савельева И.С., Хамошина М.Б. Контрацепция после аборта: на чьей вы стороне? // Доктор.Ру. Ч. 1. Гинекология. 2011. №9 (68). С. 32–35.

7. Лебедева М.Г. Медико-социальные и социально-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. 189 с.
8. Семятов С.М. Репродуктивное здоровье девушек-подростков московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 346 с.
9. Вострикова Т.В. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Республики Мордовия: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 169 с.
10. Прилесская В.Н., Новикова Е.П. Контрацепция: новые грани профилактических эффектов // Фарматека. 2013. Т. 12. С. 41–45.
11. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014. №3 (35). С. 66–74.
12. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказанные факты / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 16 с.
13. Метафоллин в составе КОК — инвестиция в репродуктивное благополучие. Мировые новости: современная контрацепция как новые возможности преградившей подготовки / Т.В. Галина, Х.Ю. Симонская; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. С. 8. 14. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности: Методическое руководство / М.Б. Хамошина; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 48 с.
- «Надежда на оазис — быть!»
Шестакова И.Г., Беттикер О.А., Алеев И.А.
1. Мировая статистика здравоохранения 2014 г.: значительный рост продолжительности жизни. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/ru/>.
2. Farage M.A. et al. Skin, mucosa and menopause: management of clinical issues. N.-Y.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. 509 p.
3. Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society // Menopause. 2014. Vol. 21. № 10. P. 1063–1068. [PMID: 25179577.]
4. Анохина И.А., Сычева Е.Г. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами // Акушерство и гинекология. 2015. Т. 4. С. 1–5.
5. Сметник В.П. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2011. Т. 3. С. 31–37.
6. Abdelbary A.M. et al. Combined Vaginal Pelvic Floor Electrical Stimulation (PFS) and Local Vaginal Estrogen for Treatment of Overactive Bladder (OAB) in Perimenopausal Females. Randomized Controlled Trial (RCT) // Urology. 2015. Vol. 86. P. 482–486. [PMID: 26135813.]
7. Gardella B. et al. Effect of local estrogen therapy (LET) on urinary and sexual symptoms in premenopausal women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31 (10). P. 828–832. [PMID: 26291799.]
8. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cordero L. The effect of hormones on the lower urinary tract // Menopause Int. 2013. Vol. 19. № 4. P. 155–162. [PMID: 24336244.]
9. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1120 с.
10. Сметник В.П. Видеоконференция «Дни заместительной гормональной контрацепции в России 2015». СЕКЦИЯ III. Доклад «Генито-уринарный менопаузальный синдром (ГМУС)». — URL: http://www.con-med.ru/conferences/91/225802/225797.html?video=225797&type=91&conf=225802¤t_fieldset=SOCSERV.
11. Перепанова Т.С. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложнённой инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС» // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. Т. 2. С. 78–83.
12. Sükür Y.E., Kivançlı I.B., Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2014. Vol. № 3. P. 190–196. [PMID: 25317048.]
13. Подзолкова В.Н., Никитина Т.И., Брагина А.Е. и др. Полиметаболические нарушения послегестероми: случайность или закономерность? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. С. 294–299.
14. Cavallini A. et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina // Maturitas. 2008. Vol. 59. № 3. С. 219–225. [PMID: 18328649.]
15. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 6. P. 606–614. [PMID: 19196677.]
16. Ермакова Е.И., Балан В.Е. Оптимизация методов лечения урогенитальных нарушений у женщин в климактерии // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2011. Т. 53. С. 16–21.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Incontinence: The Management of Urinary Incontinence in Women. London: RCOG Press, 2006.
18. Ермакова Е.И., Балан В.Е., Краснопольская И.В. Оптимизация тактики ведения больных со смешанным недержанием мочи // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 2. С. 67–70.
19. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 334 с.
20. Толкач Ю.В., Шестаев А.Ю., Скиба М.О. и др. Смешанное недержание мочи у женщин: эффективность хирургического лечения // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. 2012. Т. 1. С. 48–54.
21. Руководство по гинекологии / Под ред. проф. Э.К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 510 с.
22. Большой справочник лекарственных средств / Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 3344 с.
23. Weber M.A. et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 9. P. e0136265. [PMID: 26383760.]
- «ИППП: подозревать у всех!»
Симонская Х.Ю., Рыжова Т.Е.
1. Завялов А. Становление и развитие венерологии в России (XIX–XX вв.): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.
2. Постановление Совмина СССР от 27.02.1974 № 139.
3. Подход системы здравоохранения к проблеме контроля за ИППП / ЮНЭЙДС. Технический обзор. Май 1998 г. — URL: <http://www.pubhealth.spb.ru/STDDIST/UNAIDSSTD.htm>.
4. Неофициальное количество молдавских гастрабайтеров в России в два раза превышает цифры властей / Конгресс молдавских diaspora, 07.02.2014. — URL: <http://www.moldova.ms/?a=8&i=1261&i=ru>.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins — Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrical-gynecologists: Vaginitis // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. № 5. P. 1195–1206. [PMID: 16648432.]
6. Репродуктивное здоровье населения России — 2011: резюме отчёта. М.: Информационно-издательский центр «Статистика России», 2012. 44 с.
7. Кубанова А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. Т. 5. С. 4–21.
8. Здоровье населения / Федеральная служба государственной статистики, 2015. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
9. Ross J.D.C., Jensen J.S. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment // Sex. Transm. Infect. 2006. Vol. 82. № 4. P. 269–271. [PMID: 16877571.]
10. Coleman J.S., Gaydos C.A., Witter F. Trichomonas vaginalis vaginitis in obstetrics and gynecology practice: new concepts and controversies // Obstet. Gynecol. Surv. 2013. Vol. 68. № 1. P. 43–50. [PMID: 23322080.]
11. HPV and disease prevention. Geneva: Vaccine, 2012. P. F55.
12. Светлана Башарова. Главная задача — перестроить деятельность участков // Известия.ру, 16.07.2015. — URL: <http://izvestia.ru/news/588847>.
13. Weerasuriya K., Stelling J., O'Brien T. Containing antimicrobial resistance: a renewed effort // Bulletin of the World Health Organization. 2010. Vol. 88. № 12. P. 878–878.
14. Яковлев С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. М.: Престо, 2014. 121 с.
15. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. USA: CDC, 2013.
16. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 257 p.
17. Petersen E. et al. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 61. № 4. P. 260–265. [PMID: 21650086.]
18. Schuyler J.A. et al. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of Gardnerella vaginalis // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26514076.]
19. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. P. 1–137. [PMID: 26042815.]
20. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища // Уральский медицинский журнал. 2008. № 8. С. 160–163.
21. Sanchez S. et al. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. № 6. P. 1898–1906. [PMID: 15592270.]
- «Бактериальное приданое новорождённого»
Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Свирава Э.Г.
1. Tissier H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (État Normal Et Pathologique) // Thesis / Ed. G. Carre, C. Naud. Paris, 1900.
2. Dominguez-Bello M.G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. № 26. P. 11971–11975. [PMID: 20566857.]
3. Николаева И.В. и др. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рождённых естественным и оперативным путём // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90. С. 852–856.
4. Булатова Е.М., Негребенко И.С., Волкова Е.А. и др. Становление и динамика кишечной микрофлоры в младенчестве: факторы влияния и риски нарушений // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 5. С. 112–118.
5. Mshvildadze M. et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques // J. Pediatr. 2010. Vol. 156. № 1. P. 20–25. [PMID: 19783002.]
6. Lee E. et al. The Early Intestinal Microbiota of Healthy Korean Newborns // Iran. J. Pediatr. 2015. Vol. 25. № 5. P. e2079. [PMID: 26495089.]
7. Jimenez E. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? // Res. Microbiol. 2008. Vol. 159. № 3. P. 187–193. [PMID: 18281199.]
8. Funkhouser L.J. Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission // PLoS Biol. 2013. Vol. 11. № 8. P. e1001631. [PMID: 23976878.]
9. Matamoros S. et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health // Trends. Microbiol. 2013. Vol. 21. № 4. P. 167–173. [PMID: 23332725.]
10. Milani C. et al. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child // Appl. Environ. Microbiol. 2015. Vol. 81. № 20. P. 7078–7087. [PMID: 26231653.]
11. Rautava S. et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Neonatology. 2012. Vol. 102. № 3. P. 178–184. [PMID: 22776980.]
12. Satokari R. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. // Lett. Appl. Microbiol. 2009. Vol. 48. № 1. P. 8–12. [PMID: 19018955.]
13. Di Giulio D. et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation // PLoS One. 2008. Vol. 3. № 8. P. e3056. [PMID: 18725970.]
14. Jimenez E. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section // Curr. Microbiol. 2005. Vol. 51. № 4. P. 270–274. [PMID: 16187156.]
15. Еникеева Ю.Д. и др. Влияние способа родоразрешения на процессы постнатальной адаптации новорождённых детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6. № 5. С. 145–150.
16. Васильева Л.И. Микробные биоценозы новорождённых в условиях нормы и септических заболеваний // Педиатрия. 1991. № 5. С. 27–30.
17. Набока Ю.Л., Бондаренко В.М., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. Формирование нормальной микрофлоры у новорождённых. Ростов-на-Дону, 2014. 120 с.
18. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Т. 3. М.: Лабор, 2009. 880 с.
19. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей. М., 2001. 27 с.
20. Donnet-Hughes A. et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education // Proc. Nutr. Soc. 2010. Vol. 69. № 3. P. 407–415. [PMID: 20633308.]
21. Makino H. et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 11. P. e78331. [PMID: 2424304.]
22. Urbaniak C., Burton J., Reid G. Breast, milk and microbes: a complex relationship that does not end with lactation // Womens Health (Lond Engl). 2012. Vol. 8. № 4. P. 385–398. [PMID: 22757730.]
23. Albesharat R., Ehrmann M. et al. Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies // Syst. Appl. Microbiol. 2011. Vol. 34. P. 148–155. [PMID: 21300508.]
24. Prince A.L. et al. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers // J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 104–105. P. 12–19. [PMID: 24793619.]
25. Stout M.J. et al. Identification of intracellular bacterium in the base plate of human placenta in term and preterm pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 208. № 3. P. 226e1–226e7. [PMID: 23333552.]
26. Sotolongo J., Ruiz J., Fukata M. The role of innate immunity in the host defense against intestinal bacterial pathogens // Curr. Infect. Dis. Rep. 2012. Vol. 14. № 1. P. 15–23. [PMID: PMC3273847.]
27. Goto Y., Ivanov I.I. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk // Immunol. Cell. Biol. 2013. Vol. 91. № 3. P. 204–214. [PMID: 23318659.]
28. Hansen R. et al. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 7. P. e0133320. [PMID: 26218283.]
29. Scott A. The relationship between the arts and medicine // Med. Humanit. 2000. Vol. 26. № 1. P. 3–8. [PMID: 23669582.]
- «Молодильные яблоки XXI столетия»
Иловайская И.А., Войташевский К.В.
1. Средняя продолжительность жизни в России и странах мира в 2014 году. — URL: <http://bs-life.ru/makroekonomika/prodolizitelnost-zizni2013.html>.
2. Eckhardt A. Human enhancement. Zürich: Zürich-vor, 2011. 302 p.
3. Калинин С.Ю. и др. Шанс остаться молодой. — URL: <http://www.proandro.ru/publications/49-popular/151-chance>.
4. Антонова А.А. Психологические взаимосвязи неспешных психических расстройств у женщин в перименопаузе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 11. С. 348–351.
5. Buhling K.J., Von Stutdnitz F.S., Jantke A. et al. Use of hormone therapy by female gynecologists and female partners of male gynecologists in Germany 8 years after The Women's Health Initiative Study: results of a survey // Menopause. 2012. Vol. 19. № 10. P. 1088–1091. [PMID: 22692331.]
6. Hays J. et al. The Women's Health Initiative recruitment methods and results // Ann. Epidemiol. 2003. Vol. 13. № 9. P. s18–s77. [PMID: 14575939.]
7. Davis S.R. et al. Menopause // Nat. Rev. Dis. Primer. 2015. С. 15004. [PMID: 26240945.]
8. Юреньева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 21–27.
9. Гинекология: учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
10. Utian W.H., Woods N.F. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause // Menopause N. Y. N. 2013. Vol. 20. № 10. P. 1098–1105. [PMID: 23799357.]
11. Hickey M., Elliott J., Davison S.L. Hormone replacement therapy // BMJ. 2012. Vol. 344. P. e763. [PMID: 22344303.]
12. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболевания и смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в Российской Федерации в 2000–2011 гг. // Терапевтический архив. 2013. № 4. С. 4–10.
13. Четвёртая объединённая рабочая группа Европейского общества кардиологов и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике: Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 4. С. 90–107.
14. Nichols M. et al. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology, 2012. — URL: <http://>

- www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
15. Perk J. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // G. Ital. Cardiol. 2013. Vol. 14. №5. P. 328–392. [PMID: 23612326.]
 16. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М. и др. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. М.: Литера, 2009. 240 с.
 17. Shufelt C. et al. Carotid artery distensibility and hormone therapy and menopause: the Los Angeles Atherosclerosis Study // Menopause N. Y. N. 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26308234.]
 18. Nofer J.-R. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems // J. Mol. Endocrinol. 2012. Vol. 48. №2. P. r13–r29.
 19. Sonigo C., Dray G., Chabbert-Buffet N. Hormone replacement therapy: practical aspects // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2012. Vol. 41. №7. P. 13–112. [PMID: 23062744.]
 20. Mueck A.O., Seeger H., Bühlung K.J. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy // Maturitas. 2009. Vol. 65. №1. P. s51–s60. [PMID: 19836909.]
 21. Schenck-Gustafsson K., Brincat M., Erel C.T. et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease // Maturitas. 2011. Vol. 68. №1. P. 94–97. [PMID: 21156341.]
 22. Davey D.A. Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause // Womens Health (Lond Eng). 2012. Vol. 8. №2. P. 169–189. [PMID: 22375720.]
 23. Kuba V.M., Teixeira M.A., Meirelles R.M. et al. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol // Climacteric. 2013. Vol. 16. №1. P. 54–61. [PMID: 22640483.]
 24. Stevenson J.C., Panay N., Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety // Maturitas. 2013. Vol. 76. №1. P. 10–21. [PMID: 23835005.]
 25. Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // Climacteric. 2014. Vol. 17. №2. P. 191–196. [PMID: 24164272.]
 26. Mueck A.O., Seeger H., Bühlung K.J. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy // Maturitas. 2009. Vol. 65. P. s51–s60. [PMID 19836909.]
 27. Liu J. et al. Cognitive effects of long-term dydrogesterone treatment used alone or with estrogen on rat menopause models of different ages // Neuroscience. 2015. Vol. 290. P. 103–114. [PMID: 25637796.]
 28. Bińkowska M., Woroń J. Progesterone in menopausal hormone therapy // Prz. Menopauzalny. 2015. Vol. 14. №2. P. 134–143. [PMID: 26327902.]
 29. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 3. Art. No. CD002229. [PMID: 25754617.]
 30. Стуров В.Г. Дисгормональные тромбофилии на фоне приема половых стероидов // Вестник НГУ. 2010. Т. 8. Вып. 4. С. 178–187. (Серия: Биология, клиническая медицина.)
 31. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. 2007. Vol. 115. №7. P. 840–845.
 32. Kongnyuy E.J. et al. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. Assessed as up-to-date: 30.06.2005 // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. Art. No. CD001018. [PMID: 10796730.]
 33. Korljan B., Bagatin J., Kokić S. et al. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women // Med. Hypotheses. 2010. Vol. 74. №1. P. 162–163. [PMID: 19665311.]
 34. Goyal S., Baruah M., Devi R. et al. Study on relation of metabolic syndrome with menopause // Indian J. Clin. Biochem. 2013. Vol. 28. №1. P. 55–60. [PMID: 24381422.]
 35. Qazi M.U., Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study // Glob. Heart. 2013. Vol. 8. №1. P. 43–48. [PMID: 23544179.]
 36. United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report // U.S. Cancer Statistics Working Group, 2013.
 37. Causes of Death, 2014. — http://www.keeperstudy.org/why_keeps/keeps_causeDeath.pdf.
 38. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. №1. P. 65–73. [PMID: 19104361.]
 39. Biglia N., Bounous V.E., Sgro L.G. et al. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer // Maturitas. 2015. Vol. 82. №3. P. 296–298. [PMID: 26341044.]
 40. Beral V., Gaijskell K., Hermon C. et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies // Lancet. 2015. Vol. 385. №9980. P. 1835–1842. [PMID: 25684585.]
 41. Trémolieres F., Lopès P., Gompel A. Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal. Hormone therapy and ovarian cancer // Lancet. 2015. Vol. 386. №9998. P. 1038. [PMID: 26382992.]
 42. Panay N. et al. BMS recommendations // Menopause Int. 2013. Vol. 19. №2. P. 59–68. [PMID: 23761319.]
 43. Li D., Ding C.Y., Qiu L.H. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis // Gynecol. Oncol. 2015. Vol. 139. №2. P. 355–362. [PMID: 26232517.]
 44. Stevenson J.C., Panay N., Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety // Maturitas. 2013. Vol. 76. №1. P. 10–21. [PMID: 23835005.]
 45. Bińkowska M., Woroń J. Progesterone in menopausal hormone therapy // Menopausal Rev. 2015. Vol. 2. P. 134–143. [PMID: 26327902.]
 46. Sturdee D.W. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric J. Int. Menopause Soc. 2011. Vol. 14. №3. P. 302–320. [PMID: 21563996.]
 47. Юреньева С.Б., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II: Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы // Акушерство и гинекология. 2014. №4. С. 17–24.
 48. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations // Climacteric. 2009. Vol. 12. №6. P. 514–524. [PMID: 19905903.]
 49. Friis S., Kesminiene A., Espina C. et al. European Code against Cancer 4th Edition: Medical exposures, including hormone therapy, and cancer // Cancer Epidemiol. 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26390952.]
 50. Biliatis I., Thomakos N., Rodolakis A. et al. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. №4. P. 321–325. [PMID: 22519472.]
 51. Delellis Henderson K., Duan L., Sullivan-Halley J. et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study // Am. J. Epidemiol. 2010. Vol. 171. №4. P. 415–425. [PMID: 20679177.]
 52. Wu A.H., Siegmund K.D., Long T.I. et al. Hormone therapy, DNA methylation and colon cancer // Carcinogenesis. 2010. Vol. 31. №6. P. 1060–1067. [PMID: 20064828.]
 53. Simon M.S., Chlebowski R.T., Wactawski-Wende J. et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. №32. P. 3983–3990. [PMID: 23008295.]
 54. Bae J.M. Modifiable Risk Factors of Lung cancer in Never-Smoker Women // Epidemiol. Health. 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26552424.]
 55. **«Ретрохориальные гематомы. Эволюция сознания» Кузнецова И.В., Бриль Ю.А., Симоновская Х.Ю.**
 1. Tower C.L., Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16. №9. P. 2005–2007.
 2. Johns J., Hyett J., Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound // Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 102. №3. P. 483–487.
 3. Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Тетрашвили Н.К. и др. Значение полиморфизма активатора плазминогена I типа при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Акушерство и гинекология. 2012. №5. С. 34–37.
 4. Кирющенко П.А. Гематомы на ранних сроках беременности. Диагностика и прогнозирование // IV Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности — социальная проблема, медицинское решение». Москва, 11 ноября 2014 года.
 5. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. №11. P. e111676. [PMID: 2536906.]
 6. Ковалёва Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII. Вып. 4. С. 37–47.
 7. Тетрашвили Н.К. Беременность ранних сроков. Кровотечение/боль: Алгоритм диагностики // Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности — социальная проблема, медицинское решение». Москва, 11 ноября 2014 года.
 8. Volpe G., Volpe N., Campobasso G. et al. Subamniotic hematoma: 3D and color Doppler imaging in the differential diagnosis of placental masses and fetal outcome // Minerva Ginecol. 2008. Vol. 60. №3. P. 255–261. [PMID: 18547988.]
 9. Кирющенко П.А., Белоусов Д.М., Александрова О.С. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Гинекология. 2010. Т. 12. №1. С. 36–39.
 10. Huettner P.C. Placental pathology. — URL: <http://bpa-pathology.com/uploads/file/docs/placenta.pdf>.
 11. Барнинова И.В., Кондриков Н.И. Массивный субхориальный тромбоз // Архив патологии. 2012. №6. С. 55–58.
 12. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2011. 516 с.
 13. Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 136 с.
 14. Huleihel M., Golani H., Hallak M. Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: Possible mechanisms involved // Reprod. Biol. Endocrinol. 2004. Vol. 2. P. 17. [PMID: 15104793.]
 15. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth // Am. J. Reprod. Immunol. 2012. Vol. 67. №4. P. 287–294. [PMID: 22380481.]
 16. Yuan T.-M. et al. Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling // J. Neuroimmunol. 2010. Vol. 229. №1–2. P. 16–25. [PMID: 20826013.]
 17. Polgár B., Nagy E., Mikó E. et al. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome // Biol. Reprod. 2004. Vol. 71. №5. P. 1699–1705. [PMID: 15269099.]
 18. Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T. Progesterone in pregnancy: receptor-ligand interaction and signaling pathways // J. Reprod. Immunol. 2009. Vol. 83. №1–2. P. 60–64. [PMID: 19880194.]
 19. Hudíć I., Fatušić Z. Progesterone — induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion // J. Perinat. Med. 2009. Vol. 37. №4. P. 338–342. [PMID: 19290853.]
 20. Соловова Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2014. 24 с.
 21. Андреева Е.С. Течение и исход беременности, осложнившейся отслойкой хориона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с.
 22. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кайка И.А. и др. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации // Акушерство и гинекология. 2011. №5. С. 94–98.
 23. Бегова С.В. К вопросу об особенностях цитокиновой регуляции системы гемостаза при угрозе прерывания беременности у многократно беременных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». 2013. Т. LXII. С. 12.
 24. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 1056 с.
 25. Кирющенко П.А. и др. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Гинекология. 2010. Т. 12. №1. С. 36–39.
 26. Siew J.Y.S., Allen J.C., Malhotra R. et al. Progesterone for threatened miscarriage: a randomised controlled trial comparing micronised progesterone and dydrogesterone // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2014. Vol. 27. №S1. P. 243.
 27. Pelinoku-Onchul D. Dydrogesterone in the treatment of subchorial hematoma // Gynecology. 2008. Vol. 10. №2. P. 77–81.
 28. Schindler A.E. et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31. №6. P. 447–449. [PMID: 25976550.]
 29. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Al Zeidan R.A. Progesterone for treating threatened miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 12. Art. No. CD005943. [PMID: 22161393.]
 30. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. P. 983–990. [PMID: 22794306.]
 31. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 13. P. 1–9. [PMID: 25765519.]
 32. Кузнецова И.В., Григорян А.Н., Генне Н.А., Коваль-Зайцев А.А. Особенности психосексуального развития детей, рожденных женщинами, получавшими гормональную терапию во время беременности // Consilium Medicum: Гинекология. 2015. №2. С. 43–49.

«Женщине нужно удобство. А что нужно нам?» Радзинский В.Е., Дикке Г.Б., Манухин И.Б.

1. Федеральная служба государственной статистики, 2015. — URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/IssWWW.exe/Stg/2-45.doc.
2. Радзинский В.Е., Пустотина О.А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
3. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 15. С. 63–71.
4. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родоразмещения в Российской Федерации: Сборник статистических материалов. М.: Минздрав России, 2013. 200 с.
5. Wildemeersch D. et al. Use of frameless intrauterine devices and systems in young nulliparous and adolescent women: results of a multicenter study // Int. J. Womens Health. 2014. Vol. 6. P. 727–734. [PMID: 25125987.]
6. Wildemeersch D. et al. Precision intrauterine contraception may significantly increase continuation of use: a review of long-term clinical experience with frameless copper-releasing intrauterine contraception devices // Int. J. Womens Health. 2013. Vol. 5. P. 215–225. [PMID: 23658502.]
7. Senol T. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 42. №2. P. 224–227. [PMID: 26054124.]
8. Lethaby A. et al. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 4. Art. No. CD001216. [PMID: 25924648.]
9. Dhamangaonkar P.C., Anuradha K., Saxena A. Levonorgestrel intrauterine system (Mirena): An emerging tool for conservative treatment of abnormal uterine bleeding // J. Midlife Health. 2015. Vol. 6. №1. С. 26–30. [PMID: 25861205.]
10. Qiu J. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia: a systematic review and meta-analysis // Med. Sci. Monit. 2014. Vol. 20. P. 1700–1713. [PMID: 25245843.]
11. Дикке Г.Б. Факторы и методы, определяющие приверженность к гормональной контрацепции // PMJ. 2014. Т. 1. С. 1–4.
12. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ». 4-е изд. М., 2012. 178 с.
13. Depyere H., Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy:

- a clinical review // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. №4. P. 470–482. [PMID: 25553775.]
14. Tazegül Pekin A. et al. Depressive symptomatology and quality of life assessment among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an observational study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 290. №3. P. 507–511. [PMID: 24748280.]
15. Bian J. et al. Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia // *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22. №6. P. 758–766. [PMID: 25536958.]
16. Magnay J.L. et al. Menstrual blood loss measurement: validation of the alkaline hematin technique for feminine hygiene products containing superabsorbent polymers // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. №7. P. 2742–2746. [PMID: 20447631.]
17. Branniff K. et al. A randomised clinical trial to assess satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system inserted at caesarean section compared to postpartum placement // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 55. №3. P. 279–283. [PMID: 26053465.]
18. Chen B.A. et al. Postplacental or delayed insertion of the levonorgestrel intrauterine device after vaginal delivery: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 116. №5. P. 1079–1087. [PMID: 20966692.]
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. №1. P. 184–196. [PMID: 21691183.]
20. Breastfeeding, Family Physicians Supporting (Position Paper). USA: American Academy of Family Physician's, 2009. 49 p.
21. Lopez L.M. et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 3. Art. No. CD003988. [PMID: 25793657.]
22. Thompson K.M.J. et al. Contraceptive policies affect post-abortion provision of long-acting reversible contraception // *Contraception*. 2011. Vol. 83. №1. P. 41–47. [PMID: 21134502.]
23. Okusanya B.O., Oduwole O., Effa E.E. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 7. Art. No. CD001777. [PMID: 25101364.]
24. Jacobson J.C. et al. Vaginal microbiome changes with levonorgestrel intrauterine system placement // *Contraception*. 2014. Vol. 90. №2. P. 130–135. [PMID: 24835828.]
25. Socolov D. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine bleeding associated with uterine leiomyoma // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2011. Vol. 16. №6. P. 480–487. [PMID: 21942657.]
26. Shaaban M.M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial // *Contraception*. 2011. Vol. 83. №1. P. 48–54. [PMID: 21134503.]
27. Bitzer J. et al. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2015. Vol. 70. №2. P. 115–130. [PMID: 25671373.]
28. Marjoribanks J., Lethaby A., Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2. Art. No. CD003855. [PMID: 16625593.]
29. Scarselli G. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. №1. P. 420–422. [PMID: 20723889.]
30. Gallos I.D. et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. №6. P. e1–10. [PMID: 20934679.]
31. Инструкция по медицинскому применению препарата «Мирена». ГРЛС, 2015. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?dReg=28052&tr=&isOld=1>.
32. Cho S. et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2014. Vol. 93. №1. P. 38–44. [PMID: 24605384.]
33. Park D.S. et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 54. №4. P. 412–415. [PMID: 26384061.]
34. Dickerson L.M. et al. Satisfaction, early removal, and side effects associated with long-acting reversible contraception // *Fam. Med.* 2013. Vol. 45. №10. P. 701–707. [PMID: 24347187.]
35. Trussell J. Contraceptive efficacy // *Contraceptive technology: nineteenth revised edition* / Ed. R.A. Hatcher, J. Trussell, A.L. Nelson et al. N.Y.: Ardent Media, 2007. P. 747–826.
36. Peipert J.F. et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. №5. P. 1105–1113. [PMID: 21508749; PMCID: PMC3548669.]
37. Intrauterine Contraception Clinical Effectiveness Unit April 2015 (Updated October 2015). — URL: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceIntrauterineContraception.pdf>.
38. Secura G.M. et al. Provision of no-cost, long-acting contraception and teenage pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. №14. P. 1316–1323. [PMID: 25271604; PMCID: PMC4230891.]
39. Дикке Г.Б. Профилактика повторной нежелательной беременности. Выбор метода контрацепции // *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С. 81–87.
40. Römer T., Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international survey // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2009. Vol. 14. №6. P. 391–398. [PMID: 19929641.]
41. Sonalkar S., Kapp N. Intrauterine device insertion in the postpartum period: a systematic review // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2015. Vol. 20. №1. P. 4–18. [PMID: 25397890.]
42. Moreau C. et al. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. №9. P. 2422–2427. [PMID: 17599942.]
43. Hardeman J., Weiss B.D. Intrauterine devices: an update // *Am. Fam. Physician*. 2014. Vol. 89. №6. P. 445–450. [PMID: 24695563.]
44. Moreau C. et al. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. №6. P. 1387–1392. [PMID: 19252195.]
- «Теплый свет второстепенных звёзд»**
Мотин П.И., Федченко В.В., Солях Р.М., Морозов С.Г.
1. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц // *Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
2. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia // *Res Rep Urol*. 2013. Vol. 5. P. 39–46. [PMID: 24400233.]
3. Kazemier B.M. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // *The Lancet Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. №11. P. 1324–1333. [PMID: 26255208.]
4. Фофанова И.Ю., Ледина А.В. Особенности инфекционных процессов мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической практике // *Гинекология*. 2011. Т. 13. №2. P. 38–41
5. Smail F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 8. Art. No. CD000490. [PMID: 26252501.]
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 688 с.
7. Об итогах реализации программы «Родовой сертификат» в Российской Федерации в 2006–2008 гг.: Методическое письмо. Минздравсоцразвития РФ. 23.09.2009 п 15-4/2328-07.
8. Суханова Л.П., Леонян С.А. Родовспоможение в России: состояние, тенденции развития, пути совершенствования // *Информационно-аналитический вестник*. Социальные аспекты здоровья населения. 2010. № 2. С. 11–16.
9. Широкова В.И., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Состояние здоровья женщин и основные направления развития службы родовспоможения в Российской Федерации // *Здравоохранение*. 2009. С. 11.
10. Михин И.В., Бубликов А.Е. Пиелонефрит: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Изд-во ВолгГМУ, 2012. 84 с.
11. Братчиков О.И., Охотников А.И., Михайлов И.В. Диагностическая тактика при остром гнойном гестационном пиелонефрите // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009. № 3. С. 97–105.
12. Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014. http://uro.clan.su/load/rekomendacii-evropejskoj-associacii-urologov_2014/1-1-0-4.
13. Минасян А.М., Дубровская М.В. Беременность на фоне хронического пиелонефрита (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012. №4. С. 920–925.
14. Никонов А.П. и др. Современные аспекты безопасности применения азитромицина и других макролидов во время беременности // *Гинекология*. 2011. № 4.
15. Полонский А.К. Лазерная и магнитолазерная терапия. М.: Медицина, 1985. 112 с.
16. Аристова И.В., Юрьев С.Ю., Барабаш. Магнитолазерная терапия в комплексе лечения анемии у беременных, инфицированных *Helicobacter pylori* // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. № 1. С. 91–96.
17. Терешкин Д.В. Магнитолазерная коррекция микроциркуляторных расстройств в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 134 с.
18. Ordzhonikidze N.V. et al. Experimental validation of the efficacy of laser-magnetic therapy for chronic placental insufficiency // *Akush Ginekolog (Mosk)*. 1994. №1. P. 18–21. [PMID: 8209947.]
19. Цаллагова Л.В., Лазарев В.В., Найфорова А.Н. Способ лечения плацентарной недостаточности: Патент на изобретение №2011104249/14 (005942) от 30.01.2012.
20. Торшина З.В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности иммунокорригирующей терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
21. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Хазан П.Л. и др. Профилактика инфекции нижних мочевых путей согласно принципам доказательной медицины // 2010.
22. Хилькевич Елена Григорьевна. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике // *Акушерство и гинекология*. 2011. В помощь практическому врачу №5. С. 115–119.
23. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women — a pilot study // *Planta Medica. Book of Abstracts of 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal plant and Natural Product Research*, 1–5 of September 2013, Munster. №17. Vol. 79. P. 1140.
24. Серов В.Н., Баранов И.И., Ткаченко Л.В. и др. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) // *Акушерство и гинекология*. 2013. №9. С. 105–112
25. Никольская И.Г., Новикова С.В., Бирюкова Н.В. Мочекаменная болезнь и беременность // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 1. С. 82–86.
26. Pintore G. et al. Rosmarinus officinalis L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity // *Nat Prod Commun.* 2009. Vol. 4. №12. С. 1685–1690. [PMID: 20120107]
27. Meng X. et al. Effects of Various Flavonoids on the Synuclein Fibrillation Process // *Parkinsons Dis.* 2010. Т. Vol. 2010. P. 650794. [PMID: 20976092; PMCID: PMC2957276]
28. Алеев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Возможности применения Канефрона Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни // *РМЖ*. 2007. Т. 15. №13. С. 1–4.
29. Неймарк А.И., Каблова И.В. Комплексное лечение больных нефролитиазом с использованием Канефрона Н // *Урология*. 2008. № 6. С. 11–14.
30. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 224 с.
- «Укротить дракона» Яковлев А.Б., Липова Е.В.**
1. Shankar J. et al. Using Bayesian modelling to investigate factors governing antibiotic-induced Candida albicans colonization of the GI tract // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 8131. [PMID: 25644850.]
2. Nedovic B. et al. Mannose-Binding Lectin Codon 54 Gene Polymorphism and Vulvovaginal Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 1–7. [PMID: 25143944.]
3. Smeekens S.P. et al. Genetic susceptibility to Candida infections: Genetic susceptibility // *EMBO Molecular Medicine*. 2013. Vol. 5. №6. P. 805–813. [PMID: 23629947.]
4. Peters B.M. et al. Fungal Morphogenetic Pathways Are Required for the Hallmark Inflammatory Response during Candida albicans Vaginitis // *Infection and Immunity*. 2014. Vol. 82. №2. P. 532–543. [PMID: 24478069.]
5. Das I. et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK // *Int. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. №11. P. e759–763. [PMID: 21840742.]
6. Anderson D.J., Marathe J., Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014. Vol. 71. №6. P. 618–623. [PMID: 24661416.]
7. Кира Е.Ф., Молчанов О.Л. Семёнова К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микрэкосистемы влагалища // *Акушерство и гинекология*. 2014. №12. С. 31–36.
8. Gorodecki G.I. et al. Estrogen Acidifies Vaginal pH by Up-Regulation of Proton Secretion via the Apical Membrane of Vaginal-Ectocervical Epithelial Cells // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. №2. P. 816–824.
9. De Vries H.S. et al. Genetic Association Analysis of the Functional c.714747G Polymorphism and Mucosal Expression of Dectin-1 in Inflammatory Bowel Disease // *PLoS One*. 2009. Vol. 4. №11. P. e7818. [PMID: 19915667.]
10. Plantinga T.S. et al. Toll-like Receptor 1 Polymorphisms Increase Susceptibility to Candidemia // *J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 205. №6. P. 934–943. [PMID: 22301633.]
11. Lindsay A.K. et al. Farnesol and Cyclic AMP Signaling Effects on the Hypha-to-Yeast Transition in Candida albicans // *Eukaryotic Cell*. 2012. Vol. 11. №10. P. 1219–1225.
12. Horneck G., Klaus D.M., Mancinelli R.L. Space microbiology // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010. Vol. 74. №1. P. 121–156. [PMID: 20197502.]
13. Onofri S. et al. Survival of rock-colonizing organisms after 1.5 years in outer space // *Astrobiology*. 2012. Vol. 12. №5. P. 508–516. [PMID: 22680696.]
14. Kitahara N. et al. Description of the interaction between Candida albicans and macrophages by mixed and quantitative proteome analysis without isolation // *AMB Express*. 2015. Vol. 5. №1. P. 127. [PMID: 26179440.]
15. Serrano-Fuente I. et al. Influence of culture media on biofilm formation by Candida species and response of sessile cells to antifungals and oxidative stress // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 783639. [PMID: 25705688.]
16. Lasarte S. et al. Female sex hormones regulate the Th17 immune response to sperm and Candida albicans // *Human Reproduction*. 2013. Vol. 28. №12. P. 3283–3291. [PMID: 24065277.]
17. Свирицкая Е.В., Карпенкова С.В., Матушевская Е.В. и др. Иммунный статус у больных рубромикозом ногтей // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008. № 2. С. 43–48.
18. RCOG, CDC. UK National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease 2011 (updated June 2011). — URL: <http://www.bash.org/documents/3572.pdf>.
19. Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV: United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis. UK, 2007.
20. Murina F. et al. Short-course treatment of vulvovaginal candidiasis: comparative study of fluconazole and intra-vaginal fenticonazole // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. №2. P. 89–94. [PMID: 22481619.]
21. Радзинский В.Е., Артымук Н.В., Берлев И.В. и др. Рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения 600 и 1200 мг препарата Ломексин в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. 2013. №2. С. 127–132.
22. Ben-Ami R. et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant Candida bloodstream infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56. №5. P. 2518–2523. [PMID: 22314534.]
23. Официальная инструкция по применению препарата Ломексин. ГРЛС, 2015.
24. Da Margarido L.C. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot // *Sao. Paulo. Med. J.* 2014. Vol. 132. №2. P. 127. [PMID: 24714996.]
25. Kabir M.A., Ahmad Z. Candida infections and their prevention // *ISRN Prev. Med.* 2013. Vol. 2013. P. 763628. [PMID: 24977092.]
26. Елинов Н.П. Микологическая терминология, её использование на практике // *Проблемы мед. микологии*. 2001. №3. С. 4–12.

«Как выманить бактерии из биоплёнки?» Стрижаков А.Н., Буданов П.В., Рябинкина Т.С.

- Pirotta M., Fethers K.A., Bradshaw C.S. Bacterial vaginosis – More questions than answers // Aust. Fam. Physician. 2009. Vol. 38. №6. P. 394–397. [PMID: 19521581.]
- Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. №RR-03. P. 1–137. [PMID: 26042815.]
- Bradshaw C.S. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 193. №11. P. 1478–1486. [PMID: 16652274.]
- Swidsinski A. et al. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 291. №3. P. 605–609. [PMID: 25245669.]
- Чиботарь И.В. и др. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. №141. С. 51–58.
- Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. №4. С. 268–275.
- Venkatesan N., Perumal G., Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria // Future Microbiol. 2015. Vol. 10. P. 1743–1750. [PMID: 26517598.]
- Qu Y. et al. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2010. Vol. 9. P. 16. [PMID: 20504376.]
- Cargill J.S., Upton M. Low concentrations of vancomycin stimulate biofilm formation in some clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* // J. Clin. Pathol. 2009. Vol. 62. №12. P. 1112–1116. [PMID: 19640858.]
- Евдокимова Н.В., Чёрнышкая Т.В. Персистирующие клетки микроорганизмов: новый взгляд на старую проблему // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. №3. P. 192–197.
- Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance // Handb. Exp. Pharmacol. 2012. Vol. 211. P. 121–133. [PMID: 23090599.]
- Lewis K. Persister cells // Annu. Rev. Microbiol. 2010. Vol. 64. P. 357–372. [PMID: 20528688.]
- Dörr T., Vulić M., Lewis K. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in *Escherichia coli* // PLoS Biol. 2010. Vol. 8. №2. P. e1000317. [PMID: 20186264.]
- Amaral L. et al. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them // Front. Pharmacol. 2014. Vol. 4. P. 168. [PMID: 24427138.]
- Jolivet-Gougeon A., Bonneure-Mallet M. Biofilms as a mechanism of bacterial resistance // Drug. Discov. Today Technol. 2014. Vol. 11. P. 49–56. [PMID: 24847653.]
- Swidsinski A. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // PLoS One. 2013. Vol. 8. №1. P. e53997. [PMID: 23320114.]
- Bradshaw C.S. et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 194. №6. P. 828–836. [PMID: 16941351.]
- Castro J. et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 11640. [PMID: 26113465.]
- Harwich M.D. et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies // BMC Genomics. 2010. Vol. 11. P. 375. [PMID: 20540756.]
- Jakubovics N.S., Yassin S.A., Rickard A.H. Community interactions of oral streptococci // Adv. Appl. Microbiol. 2014. Vol. 87. P. 43–110. [PMID: 24581389.]
- Algburi A., Volski A., Chikindas M.L. Natural antimicrobials subtilisin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli // Pathogens and Disease. 2015. Vol. 73. №5. P. fttv018–fttv018. [PMID: 25838136.]
- Turovskiy Y. et al. Susceptibility of *Gardnerella vaginalis* biofilms to natural antimicrobials subtilisin, ϵ -poly-L-lysine, and lauramide arginine ethyl ester // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 2012. P. 284762. [PMID: 23024575.]
- Hymes S.R. et al. DNase inhibits *Gardnerella vaginalis* biofilms in vitro and in vivo // J. Infect. Dis. 2013. Vol. 207. №10. P. 1491–1497. [PMID: 23431033.]
- Reichman O., Akins R., Sobel J.D. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis // Sex. Transm. Dis. 2009. Vol. 36. №11. P. 732–734. [PMID: 19704395.]
- Красноженов Е.П., Ахременко Я.А. Колонизационная резистентность организма человека в норме и при патологии: Монография. Киров: МЦНИП, 2013. 115 с.
- Fernandez-Bunster G. et al. Quorum sensing circuit and reactive oxygen species resistance in *Deinococcus* sp // Curr. Microbiol. 2012. Vol. 65. №6. P. 719–725. [PMID: 22965623.]
- Abbas H.A., Serry F.M., EL-Masry E.M. Combating *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by potential biofilm inhibitors // Asian J. Res. Pharm. Sci. 2012. Vol. 2. P. 66–72.
- Isela S.-N. R. et al. Ascorbic Acid on Oral Microbial Growth and Biofilm Formation // Pharma Innovation Journal. 2013. Vol. 24. P. 103–109.
- El-Gebaly E. Effect of Levofloxacin and Vitamin C on Bacterial Adherence and Preformed Biofilm on Urethral Catheter Surfaces // Journal of Microbial & Biochemical Technology. 2012. Vol. 04. №06.
- Буданов П.В., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. №112. С. 22–25.
- Буданов П.В. и др. Эффективная борьба с патогенными биоплёнками: восстановление нормоценоза влагалища // Гинекология. 2013. №155. С. 88–91.
- Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 21. №3. P. 375–390. [PMID: 17241817.]
- Leitich H. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. №1. P. 139–147. [PMID: 12861153.]
- Masseva A., Dimitrov A., Marinov B. et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth // Akush. Ginek. (Sofia). 2013. Vol. 52. №2. P. 15–21.
- Witkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth // BJOG. 2015. Vol. 122. №2. P. 213–218.

«Тихая бомба внутри» Руднева О.Д., Симонова Х.Ю., Сергеева Е.М.

- Abstracts of the IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. May 5–8, 2010, Florence, Italy // Osteoporosis Int. 2010. Vol. 21. №1. P. S1–399. [PMID: 20440604.]
- FACTS AND STATISTICS. — URL: <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics> (дата обращения: 11.12.2015).
- Florence R. et al. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement, 2015. — URL: https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo.pdf.
- Инструмент оценки риска перелома ВОЗ. — URL: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>.
- Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз: патофизиология, диагностика, приверженность лекарственной терапии — оригинальные препараты или дженерики // Медицинский совет. 2013. №8. С. 88–92.
- Cosman F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporosis Int. 2014. Vol. 25. №10. P. 2359–2381. [PMID: 25182228.]
- Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / Ed. A.C. Ross et al. Washington: National Academies Press (US), 2011. [PMID: 21796828.]
- Schousboe J.T. et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry // J. Clin. Densitom. 2013. Vol. 16. №4. P. 455–466. [PMID: 24183638.]
- Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. М., 2015. 36 с.
- Guañabens N., Peris P., Monegal A. Bone Turnover Markers: A Clinical Review // Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism. 2015. Vol. 13. №2. P. 83–97.
- Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis // Osteoporosis Int. 2015. Vol. 26. №7. P. 2045–2057. [PMID: 25986381.]
- Yang R., Liu S. Current Pharmacological Approaches to Prevent and Treat Post-Menopausal Osteoporosis // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. 2009. Vol. 3. №1. P. 42–53.
- Рожинская Л.Я. Современные стратегии профилактики и лечения постменопаузального остеопороза // Медицинский совет. 2012. №7. С. 20–23.
- Беляева Е.А. Рациональный подход к выбору фармакотерапии при остеопорозе и коморбидных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. — URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4032.pdf>.
- Jamal S.A. et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. №8. P. 1829–1835. [PMID: 21491487.]
- Russell R.G.G. Bisphosphonates: the first 40 years // Bone. 2011. Vol. 49. №1. P. 2–19. [PMID: 21555003.]
- Maruotti N. et al. Bisphosphonates: effects on osteoblast // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 68. №7. P. 1013–1018. [PMID: 22318756.]
- Дедух Н.В. Остеопороз: механизм лечебного действия бисфосфонатов и клинические перспективы // Травма. 2013. №42. С. 36–40.
- Giusti A., Hamdy N.A.T., Papapoulos S.E. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies // Bone. 2010. Vol. 47. №2. P. 169–180. [PMID: 20493982.]
- McClung M. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday // Am. J. Med. 2013. Vol. 126. №1. P. 13–20. [PMID: 23177553.]
- Khan A. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c246. [PMID: 20124367.]
- Cooper C. et al. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK // Osteoporosis Int. 2010. Vol. 21. №4. P. 569–577. [PMID: 19547906PMCID: PMC2832873.]
- Ольховская М.А., Сметник В.П. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов // Акушерство и гинекология. 2011. №6. С. 31–35.
- Mirkin S., Pickar J.H. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data // Maturitas. 2015. Vol. 80. №1. P. 52–57. [PMID: 25466304.]
- Nath A., Sitruk-Ware R. Pharmacology and clinical applications of selective estrogen receptor modulators // Climacteric. 2009. Vol. 12. №3. P. 188–205. [PMID: 19387883.]
- Куляев Е.А. и др. Использование кальцитонина (Вепрену) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани и несложными компрессионными переломами тел позвонков // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. №28. С. 8–12.
- Binkley N. et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. №8. P. 1821–1829. [PMID: 22437792.]
- Поворозник В.В., Дедух Н.В., Макогончук А.В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани // Травма. 2014. №154. С. 30–34.
- Paccou J. et al. Ischemic heart disease is associated with lower cortical volumetric bone mineral density of distal radius // Osteoporosis Int. 2015. Vol. 26. №7. P. 1893–1901. [PMID: 25906240.]
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. Does Low Bone Mineral Density Cause a Broken Heart? // JACC: Heart Failure. 2014. Vol. 2. №4. P. 390–391. [PMID: 25023823.]
- Pfister R. et al. Low Bone Mineral Density Predicts Incident Heart Failure in Men and Women // JACC: Heart Failure. 2014. Vol. 2. №4. P. 380–389. [PMID: 25023816.]
- Li Y. et al. Association of vascular fluoride uptake with vascular calcification and coronary artery disease // Nucl Med Commun. 2012. Vol. 33. №1. P. 14–20. [PMID: 21946616.]

- Summaries for patients. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158. №9. P. 1–36. [PMID: 23440177.]
- ACOG Releases Practice Bulletin on Osteoporosis // American Family Physician. 2013. Vol. 88. №4. P. 273–275.
- Seo H.-J. et al. Zinc may increase bone formation through stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells // Nutr. Res. Pract. 2010. Vol. 4. №5. P. 356–361. [PMID: 21103080; PMCID: PMC2981717.]
- Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Наумов А.В. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на неё // PMJ. 2015. №7. P. 388–391.
- Инструкция по применению препарата «Остеокан». ГРЛС, 2015. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmq.aspx?idReg=27799&t=&isOld=1>.
- Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения гидрогестерона для сохранения беременности // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2010. Т. 4. №2. С. 6–10.
- Старение и жизненный цикл. ВОЗ, 2015. — URL: <http://www.who.int/ageing/about/facts/ru/>.
- Harvey N., Dennison E., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6. №2. P. 99–105. [PMID: 20125177.]
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы // Научно-практическая ревматология. 2010. №5. С. 14–18.

«Не открывайте ящик Пандоры!» Сидоров А.Е., Самойлова А.В., Гунин А.Г.

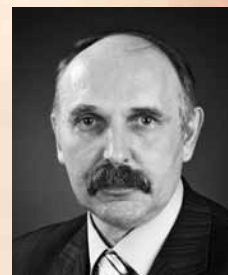
- Rizk B. et al. Cervical and Cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management // Middle East Fertility Society Journal. 2013. Vol. 18. №2. P. 67–73.
- Краснов М.В. и др. Эпидемиология, этно-территориальные, генетические особенности семейного наследственного эритроцитоза у детей Чувашской Республики // Вестник Чувашского университета. 2010. №3. С. 119–125.
- Rienhoff H.Y. et al. A mutation in *TGFB3* associated with a syndrome of low muscle mass, growth retardation, distal arthrogryposis and clinical features overlapping with Marfan and Loey-Dietz syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2013. Vol. 161A. №8. P. 2040–2046. [PMID: 23824657.]
- Rotas M.A., Haberman S., Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. №6. P. 1373–1381. [PMID: 16738166.]
- Timor-Tritsch I.E. et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207. №1. P. 44.e1–13. [PMID: 22607667.]
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 №572н.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
- Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207. №1. С. 14–29. [PMID: 22516620.]
- Osborn D.A., Williams T.R., Craig B.M. Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment // J. Ultrasound. Med. 2012. Vol. 31. №9. P. 1449–1456. [PMID: 22922626.]
- Mollo A. et al. Successful direct bipolar resection of 6th week cesarean scar pregnancy: case report and literature review // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 179. P. 229–231. [PMID: 24835813.]
- Wang G. et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. №5. P. 1501–1507. [PMID: 24658888.]
- Yang Q. et al. Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar // J. Minim. Invasive Gynecol. 2009. Vol. 16. №4. P. 432–436. [PMID: 19573819.]
- Оперативное вмешательство при родах. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2014.



В ПАМЯТИ...

Терять трудно. Особенно когда было столько планов на будущее. Собственно, когда само понятие «будущее» было наполнено желанием жить и добиваться новых высот в профессии, дарить своё внимание семье и коллегам, растить достойную смену, да просто радоваться каждому новому дню. Эта осень оказалась временем потерь.

27 октября 2015 года ушёл из жизни **Уткин Евгений Валентинович** — проф. кафедры акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии. Евгений Валентинович оставил после себя большое профессиональное наследие: более 200 печатных работ, в том числе монографии и методические рекомендации, несколько патентов. Читателям журнала SP он запомнился своей статьёй, заставившей каждого врача в очередной раз задуматься, почему до сих пор многие пациентки, страдающие ВЗОМТ, получают неадекватную терапию. Жаль, что наше сотрудничество оказалось столь недолгим. Путь педагога продолжают его ученики, труды учёного живут в научных достижениях коллег, а все, в чьей жизни был Евгений Валентинович, сохраняют воспоминания о светлом человеке.



14.07.1958 — 27.10.2015

9 сентября 2015 года скоропостижно скончался один из лучших сотрудников редакции — верстальщик **Рябов Роман Андреевич**. С удивительным спокойствием и мастерством Роман выполнял свою работу — сверстаные им книги, брошюры и газеты пополнили копилку полиграфических продуктов StatusPraesens. Он чрезвычайно ответственно относился к работе: начав сотрудничество с нашим издательством в 2012 году, именно Рома верстал один из самых трудных продуктов — научные программы-газеты для всех конференций, проводимых Медиабюро StatusPraesens. Его долгожданный приход в коллектив компании на постоянной основе в 2014 году стал действительно радостным событием: ни один из проектов, что верстались и печатались в издательстве за прошлый год, не обходился без его участия, а многие Рома вёл целиком — с полной отдачей, часто в режиме non-stop, но всегда спокойно и уверенно. Осознание до сих пор не пришло; память цепко удерживает моменты человеческого участия и дружеского общения, которыми Роман щедро делился с коллегами.



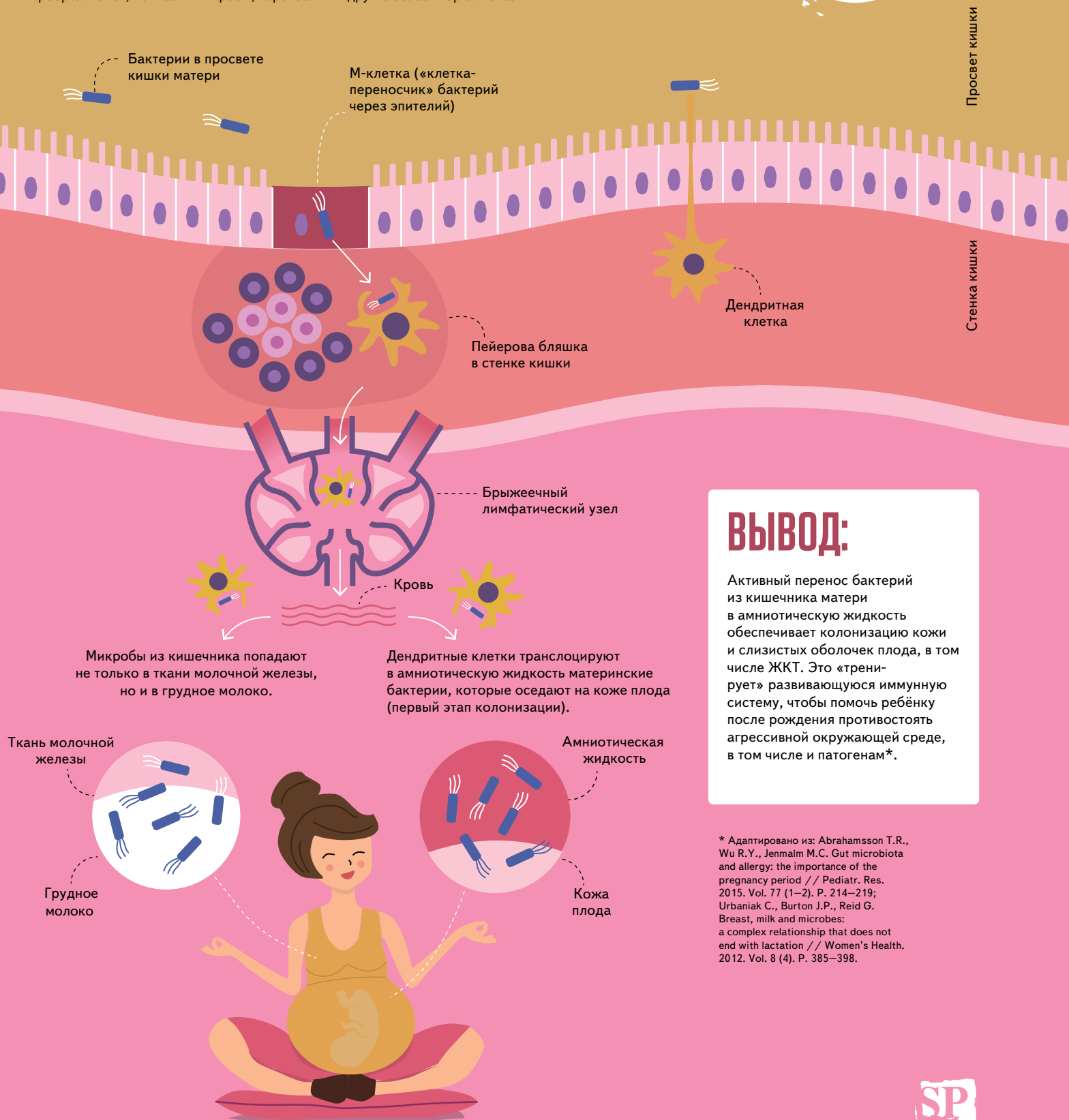
18.12.1982 — 9.09.2015

Все слова кажутся нелепыми. Очень хочется смахнуть их паутину, но уже ничего не изменить. Светлая вам память, коллеги.

ПЛОД НЕСТЕРИЛЕН: ФАКТ ДОКАЗАН

Этапы внутриутробной колонизации плода материнскими бактериями

В кишечнике обитают триллионы бактерий. Дендритные клетки, инспектирующие просвет кишечника, захватывают не только компоненты микроорганизмов, но и сами микробы, перенося их в другие области организма.



ВЫВОД:

Активный перенос бактерий из кишечника матери в амниотическую жидкость обеспечивает колонизацию кожи и слизистых оболочек плода, в том числе ЖКТ. Это «тренирует» развивающуюся иммунную систему, чтобы помочь ребёнку после рождения противостоять агрессивной окружающей среде, в том числе и патогенам*.

* Адаптировано из: Abrahamsson T.R., Wu R.Y., Jenmalm M.C. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period // *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 77 (1–2). P. 214–219; Urbaniak C., Burton J.P., Reid G. Breast, milk and microbes: a complex relationship that does not end with lactation // *Women's Health.* 2012. Vol. 8 (4). P. 385–398.