

# Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#2/3 [65/67] 06 / 2020 / StatusPraesens

тема  
№

## Контраверсии как норма нашей жизни



ISSN 2074-2347



20065



ISSN 2074-2347



20067

60 лет таблетке, изменившей мир • Геропротекторы — коммерция или «лекарства от старости»? • Герпесное повреждение митохондрий — фактор бесплодия и невынашивания • «Практические маяки» при назначении МГТ • Дефицит витамина D ассоциирован с тяжестью ХТБ и эндометриозом • Врач-андролог и детский гинеколог — нужны ли России новые специальности?  
• Клинический случай беременности, осложнённой перипартальной кардиомиопатией



## Дорогие коллеги!



Каждая пациентка уникальна. И если бы мы записывали истории всех женщин, проходящих к нам на приём, можно было бы выпустить не один том собраний сочинений или снять сериал о непростых буднях акушеров-гинекологов. И, что особенно радостно, немало историй со счастливым концом: **бесплодные пары** становятся родителями, хирургическое вмешательство позволяет сохранить жизнь, МГТ и anti-ageing-программы обеспечивают **активное долголетие** и **высокое качество жизни** возрастным пациенткам... И в этом особенность нашей профессии — быть проводником **Новорождённого** в мир и своего рода оберегом благополучия и хорошего самочувствия женщины в любом возрасте.

К сожалению, в последнее время всё чаще приходится сталкиваться с негативным отношением к медикам. Словно в обществе начали забывать о тех качествах, которые всегда были присущи людям в белых халатах, — профессионализме, преданности делу, самопожертвованию, ведь каждый врач **пропускает чужую боль через свою душу**. Иски к медицинским учреждениям, жалобы в правоохранительные органы на докторов стали печальной приметой наших дней. Именно поэтому нам ещё больше необходимо сосредоточиться на обеспечении **качества подготовки** медицинских кадров и вопросах **саморазвития**, разработке и повсеместном применении клинических протоколов, расширении кругозора за рамки акушерства и гинекологии, в том числе на повышении **правовой грамотности**.

По данным Росстата, к началу текущего года популяция женщин в нашей стране составила **78,6 млн**. Это наши с вами пациентки, наша забота и ответственность. Я хочу пожелать всем нам здоровья, профессиональной удачи, слаженной работы в коллективах и огромного человеческого счастья.

Главный внештатный специалист  
по акушерству и гинекологии  
Комитета здравоохранения Курской области,  
главный врач Курского областного  
перинатального центра **В.И. Крестинина**

# StatuS

## гинекология акушерство

#2/3 [65/67] 06 / 2020 / StatusPraesens

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

Официальное печатное издание Междисциплинарной  
ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)



**Главный редактор:** засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Виктор Евсеевич Радзинский

**Директор журнала:** канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

**Креативный директор:** Виталий Кристал (vit@liu.ru)

**Редакционный директор:** Александр Васильевич Иванов

**Заместители редакционного директора:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская,  
Хильда Юрьевна Симоновская

**Ответственный редактор номера:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

**Аппарат ответственного секретаря редакции:** Надежда Михайловна Васильева,

Мария Викторовна Кириченко, Ольга Викторовна Еремеева

**Научные эксперты:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев,  
канд. мед. наук Сергей Александрович Дьяконов

**Медицинские и литературные редакторы:** Ольга Быкова, Юлия Бриль, Ольга Раевская, Мила Мартынова,  
Сергей Дьяконов, Сергей Князев, Елена Матюхина, Дарья Яцышина, Хильда Симоновская, Сергей Лёкий,  
Диана Павленко

**Препресс-директор:** Анастасия Пушкарь

**Старший дизайнер:** Абдулатип Латипов

**Выпускающие редакторы:** Елена Давыдова, Алёна Кремёнова

**Вёрстка:** Юлия Скуточкина, Галина Калинина

**Инфографика:** Ирина Климова, Юлия Крестьянинова, Вадим Ильин, Елена Шibaева, Жанна Грачёва

**Корректор:** Елена Сосегова

**Руководитель отдела взаимодействия с индустрией:** Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

**Отдел продвижения издательских проектов:** Ирина Громова (ig@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала: журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3) / 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 7000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 июня 2020 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: info@praesens.ru. Отпечатано в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №3667/20 / 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: Абдулатип Латипов. Фото на обложке: © Francesco Scatena / Shutterstock/FOTODOM. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock / FOTODOM, iStock, ТАСС-фото, Фотобанк Лори.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «Медиабюро Статус презенс»

© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

# raesen

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

### Рагзинский Виктор Евсеевич

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)  
Апресян Сергей Владиславович (Москва)  
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)  
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)  
Газазян Марина Григорьевна (Курск)  
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)  
Гомберг Михаил Александрович (Москва)  
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)  
Гус Александр Иосифович (Москва)  
Гущин Александр Евгеньевич (Москва)  
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)  
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)  
Зазерская Ирина Евгеньевна (С.-Петербург)  
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)  
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)  
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)  
Кира Евгений Фёдорович (Москва)  
Коган Игорь Юрьевич (С.-Петербург)  
Козлов Роман Сергеевич (Смоленск)  
Костин Игорь Николаевич (Москва)  
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)  
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)  
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)  
Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)  
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)  
Манухин Игорь Борисович (Москва)  
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)

Милованов Андрей Петрович (Москва)  
Олина Анна Александровна (С.-Петербург)  
Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)  
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)  
Пасман Наталья Михайловна (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)  
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)  
Савельева Галина Михайловна (Москва)  
Савичева Алевтина Михайловна (С.-Петербург)  
Сахаутдинова Индира Венеровна (Уфа)  
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)  
Серов Владимир Николаевич (Московская обл.)  
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)  
Сидорова Ираида Степановна (Москва)  
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)  
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)  
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)  
Тотчиев Георгий Феликсович (Цхинвал, Южная Осетия)  
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)  
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)  
Уварова Елена Витальевна (Москва)  
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)  
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)  
Хамошина Марина Борисовна (Москва)  
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)  
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)  
Шалина Раиса Ивановна (Москва)

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

9 СЛОВО ГЛАВНОГО  
РЕДАКТОРА

## Бой с тенью

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Рагзинский о работе врачей сегодня и завтрашнем дне

12 НОВОСТИ

17 МЕДПОЛИТ

## Не звони мне больше...

Интервью с руководителем акушерского дистанционного консультативного центра Свердловской области Николаем Олеговичем Анкудиновым

Иванов А.В.



Уже 6 лет в Свердловской области функционирует система дистанционного акушерского мониторинга, позволяющая специалистам перинатального центра отслеживать состояние каждой беременной в режиме «реального времени» и быстро принимать решения о дальнейших действиях. Для оценки риска COVID-19 потребовалось лишь добавить несколько новых критериев — к тем, что давно используют для других угрожающих ситуаций.

22

## Об определённости и неопределённости в акушерстве при коронавирусной пандемии

Интервью с засл. деятелем науки РФ, членом-корр. РАН, проф. Виктором Евсеевичем Рагзинским

25 ШКОЛА  
ЮРИДИЧЕСКОЙ  
САМООБОРОНЫ

## Что наша жизнь — игра?

Интервью с доц. кафедры судебной медицины и медицинского права МГМСУ им. А.И. Евдокимова Иваном Олеговичем Печереем и ответственным секретарём комиссии по правовым аспектам медицинской деятельности МАРС Александром Васильевичем Ивановым

Маклецова С.А.

33 VIA SCIENTIARUM

## А мы пойдём другим путём...

Интервью с засл. деятелем науки РФ, членом-корр. РАН, проф. Виктором Евсеевичем Рагзинским

Яцышина Д.В.



Систематизация знаний и обобщение рекомендаций относительно ведения женщин с патологическими выделениями из половых путей — задача непростая, а классическую врачебную тактику «от синдрома к диагнозу» нельзя считать валидной без добавления важнейшего шага с первого же визита пациентки к врачу, а именно от синдрома — через эмпирическую терапию — к диагнозу.

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

42

## Спасти торопыжку

Потенциал микронутриентной поддержки беременных в профилактике акушерских и перинатальных рисков

Ордянец И.М., Бриль Ю.А.



Преждевременные роды — пока что не решённая проблема акушерства, от которой никто не застрахован. Их количество не снижается, несмотря на усилия медицинского сообщества. Принять этот факт как данность — не значит опустить руки в поисках надёжного способа предупреждения этого события. Надо планировать меры первичной и вторичной профилактики, позволяющие снизить вероятность недонашивания и риски для ребёнка. Одна из мер — поддержание адекватного микронутриентного статуса у матери.

51

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

## Время, назад!

Геропротекция: химера или реальный инструмент против старения?

Бриль Ю.А.



Средняя продолжительность жизни человека приближается к 80-летнему рубежу — невиданному для наших предков. Сегодня известны факторы риска и механизмы хронических неинфекционных заболеваний, опробованы действенные профилактические меры, которые, по расчётам учёных, в будущем позволят удлиннить людскую жизнь ещё лет на десять. Казалось бы, остался последний шаг, и 100-летние юбилеи станут не редкими инфоповодами для газетных новостей, а ожидаемыми событиями в большинстве семей.

59

ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ  
ДОКАЗАТЬ

## Уроки здравого смысла

Юбилей комбинированной гормональной контрацепции

Протасова А.Э., Дьяконов С.А.

68

## Два эксперта: единство и противоположность мнений

Генитальные инфекции: возможен ли консенсус между гинекологами и венерологами?

Бриль Ю.А.



В XXI веке стали известны более 300 микроорганизмов, обитающих в вагинальной среде в норме и при патологических процессах. Однако мы не знаем, где баланс между открывшимися возможностями выявления и их клинической важностью. Например, можно при исследовании так и не выявить патоген или, выявив несколько, не понять, какой же из них виновен в воспалении. Смешанный характер, постоянная смена микробиологического состава, невозможность на 100% верифицировать возбудителя, отсутствие юридической ясности в вопросах оказания медицинской помощи — всё это затрудняет рутинную практику врача.

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

79 ТЕХНОБУДУЩЕЕ



## Не для протокола...

Особенности ведения пациенток с подозрением на внутриутробную инфекцию

Емельяненко Е.С., Олина А.А.

Для обеспечения качества диагностики и оптимальной тактики ведения беременных с подозрением на ВУИ необходимо чёткое взаимодействие врача УЗ-диагностики и акушера-гинеколога. Достичь взаимопонимания легче, когда пациентке из группы высокого риска по ВУИ выполняют УЗИ в учреждении III уровня с целью исключения/подтверждения эхографических признаков мальформаций, характерных для той или иной нозологической формы. Однако кто должен предоставить разъяснения и комментарии по результатам УЗИ?

89 РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

## Кодекс безопасности

МГТ: инструкция по применению

Бриль Ю.А.

100

## КОК при эндометриозе: исключить off-label

КОК, эндометриоз и тазовая боль: современная парадигма

Хамошина М.Б., Раевская О.А., Волкова С.В., Абитова М.З.

В публикациях последнего десятилетия так или иначе обсуждается ниша применения КОК при эндометриозе. Однако есть нюанс, который нельзя игнорировать в эпоху клинических рекомендаций и правовой медицины: ни один из зарегистрированных в РФ и в мире КОК не имеет в инструкции по применению этого показания, а значит, огульное назначение попадает в категорию off-label, что делает врача юридически уязвимым. Разберёмся в нюансах.

107 CONTRA-VERSION

## Второй не лишней?

Нужен ли акушерам-гинекологам партнёр — андролог?

Посисеева Л.В.

112

## Наша Таня громко плачет...

Правовые аспекты оказания акушерско-гинекологической помощи несовершеннолетним

Артымук Н.В., Черняева В.И., Черняева М.А., Шемет Я.И., Артымук В.А.



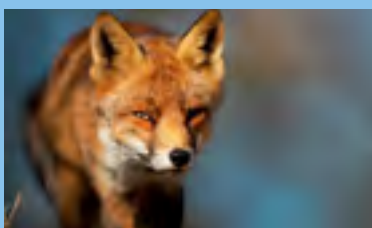
Согласно Конституции РФ, материнство и детство находятся под защитой государства. Однако, когда речь заходит о диагностике и лечении заболеваний органов репродуктивной системы девочек, выясняется, что ни специальности, ни должности «детский гинеколог» в нашей стране нет. Вопрос о знании не только клинических, но и этических и правовых нюансов работы с несовершеннолетними пациентками и их родителями остаётся открытым.

# Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

116



## Хитрости воспаления

Иммуновоспалительные нарушения в патогенезе бесплодия

Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю., Гзгзян А.М.,  
Копылова А.А.

Инфекты, и в особенности вирусы, научились изменять ход воспалительной реакции в удобном для себя направлении и ускользать от гибели, ловко манипулируя иммунными клетками. В этой ситуации классических клинических признаков воспаления может вовсе не быть. Если же инфицированы половые пути, то нарушенной функцией может стать репродуктивная...

123

BACK-UP

## Бактериальный мегаполис

Лекарственная резистентность биоплёночных сообществ: пути преодоления  
Хрянин А.А.

Концепция микробных сообществ гласит: наряду с отдельными инфектами большое клиническое значение имеют объединения патогенов. Их организация в биоплёнки нередко обуславливает неэффективность терапии и хроническое течение заболеваний, ведь функционирование «участников» сообщества так же принципиально отличается от существования самостоятельных микроорганизмов, как жизнь в мегаполисе от скитаний охотника-одиночки.

131

ИНСТРУМЕНТАРИЙ

## Доказательная фитотерапия

Мастодион. Руководство продвинутого пользователя (досяе)

135

РОДЗАЛ

## Будьте добры...

Отказ от акушерской агрессии как критерий качества медицинской помощи  
Буцкая Т.В., Симоновская Х.Ю.



Показатели материнской и младенческой смертности — основные критерии, по которым судят об эффективности охраны здоровья женщин и детей в целом; куда меньше внимания обычно уделяют оценке качества помощи при родоразрешении самими пациентками. В то же время те, кто считает, что с ними «плохо обошлись», впоследствии стараются избегать обращения к врачам.

143

CASUISTICA

## Нестандартная ситуация

Клинический случай беременности, осложнённой перипартальной кардиомиопатией

Иванова О.Ю., Тугаринова М.С., Мальцева Н.В., Тимофеев А.И.

146

ЛИТЕРАТУРА  
И ИСТОЧНИКИ



# бой с тенью

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Рагзинский  
о работе врачей сегодня и завтрашнем дне



Главный редактор  
член-корр. РАН, проф. Виктор Рагзинский

Существует легенда о том, что однажды у знаменитого американского боксёра-тяжеловеса Джеймса Джона Корбетта (James John Corbett, 1866–1933) спросили, в чём заключался секрет его победы в бою с действующим чемпионом мира Джоном Салливаном (John Lawrence Sullivan). Оказалось, что свои фирменные удары Корбетт **многokrатно оттачивал** перед зеркалом, представляя себе образ противника. С тех пор фирменный приём «бой с тенью» вошёл в тренировочный арсенал различных видов единоборств и даже оказался далеко за пределами спорта, например в психологии. Позволю себе заметить, что и в нашей с вами работе во многом эта методика применима. Особенно ярко это заметно сегодня, когда пандемия COVID-19 — тема №1 новостных ресурсов всего мира, точка приложения научных изысканий и настоящая фронтовая передовая медицинских работников самых разных специальностей.

Наш с вами «бой с тенью» — **поиск оптимальных методов** ведения беременных с коронавирусом, несколько не умаляющий значимости всех ранее обозначенных акушерских проблем; сохранность репродуктивного здоровья женщин вне периода гестации; внедрение anti-ageing-стратегий и многое другое, что составляет ежедневную практику каждого врача.

**Р**ежим самоизоляции сменился режимом самосохранения, однако проблема COVID-19 остаётся на первом месте. И весь мир по-прежнему занят решением этой непростой клинической задачи. Всё, что сейчас происходит, происходит **практически впервые**. Отрадно понимать, что врачи многих стран **оказались выше** политических предрассудков и всевозможных санкций, активно обмениваясь полученным опытом и знаниями, проверяя теории практикой, **оперативно реагируя** на изменения ситуации. И вот уже вслед за мировыми новостями об особенностях течения беременности и родов у инфицированных пациенток появляются клинические рекомендации. Пусть даже с пометкой «временные»<sup>1</sup>, но ведь они есть, а это чёткий навигатор для акушера-гинеколога.

И всё же немало вопросов до сих пор не решено. Например, если удастся выявить **до родов носителей** вируса, это хорошо, поскольку позволяет направить беременных в своевременно созданные для них родильные отделения. А если это выясняется в процессе родов или чаще в послеродовом периоде, возникает ряд трудностей. И эти задачи сегодня пока **не имеют однозначного** клинического, эпидемиологического, даже формального бюрократического решения. **Надо ли облеговать все** контакты практически здоровой родившей женщины, если уже после выписки приходит ответ, что она COVID-носитель? Контролирующий нашу работу Роспотребнадзор этого не требует. В то же время представители управлений здравоохранения ряда регионов пытаются настаивать на повсеместной проверке всех контактов женщины. Есть ли в этом логика? Безусловно. И в том, и в другом

случае. Какое из решений **окажется стратегически верным** — покажет будущее, ведь сегодня однозначного мнения исследователей нет. В частности, носителей может быть много. Заболеют ли все контактировавшие с ними? Наверное, нет. А кого же обследовать в качестве контактировавших? Врача? Акушерку? Соседку по палате? Вот такие **акушерско-эпидемиологические ребусы** возникают на каждом шагу, и мы приближаем их разгадку исключительно трудом, отточенными навыками, опытом, выполнением клинических рекомендаций. Сегодня задача каждого акушера-гинеколога — быть своего рода инфекционистом, ещё важнее — эпидемиологом, чтобы понимать, что грозит родовспомогательному учреждению при распространении коронавирусной инфекции, а что не вызывает опасений.



Вполне объяснимо, что во время вынужденной самоизоляции **уменьшилось количество пациенток** женской консультации, причём это касается и беременных, и страдающих гинекологическими заболеваниями. Однако **болезни нигде не исчезли**, а возможности для оздоровления, например, в круглосуточных профильных или дневных стационарах в силу эпидемиологического режима стало меньше.

Ограничения на посещения женских консультаций никак не сказались на исходах родов. Кстати, недавно Минздрав России объявил, что 572-й приказ будет отменён с 1 января 2021 года. В проекте нового Порядка предложено ограничить консультации акушера-гинеколога до пяти вместо 7–10 регламентированных ранее. Правда, клинические рекомендации по нормальной беременности содержат иные правила (от четырёх до 10 посещений). Надеюсь, что к новому году медицинское сообщество, объединив усилия, выработает **единые стандарты**.

Однако проблема, конечно, как всегда, гораздо шире. Она заключается в том, что исторически с момента возникновения акушерства как первой медицинской специальности и до настоящего времени максимальная часть научных работ, обобщений, публикаций, учебников были посвящены **вопросам беременности и безопасных родов**. Не удивительно, ведь материнская смертность не просто была критически высока, но ещё и имела значительные медицинские, социальные, экономические последствия. Времена изменились, уровень оказываемой помощи существенно вырос, перемены произошли и в самих женщинах, ведь иными стали их условия жизни и труда, представления об институте семьи и деторождении. **Итоги этих метаморфоз**, далеко не всегда положительных, нам хорошо известны. И вряд ли в ближайшее время картина изменится.

Эту проблему сегодня условно можно назвать «пашней». В отличие от исконного значения этого слова, в основном

[ **Акушерско-эпидемиологические ребусы возникают на каждом шагу, и мы приближаем их разгадку трудом, опытом, выполнением клинических рекомендаций.** ]

определяющего сельскохозяйственные угодья, «пашня» применительно к нашей специальности — состояние репродуктивной системы женщины. Будет пациентка здорова, с большой долей вероятности у неё будут физиологические роды и пуэрперий, а интеркуррентное, в том числе ятрогенное вмешательство не изменит этой установки. Однако на деле мы сталкиваемся с растущей гинекологической заболеваемостью, что в совокупности с прогрессивным «взрослением» женской популяции страны вряд ли создаст **благоприятный фон для беспроblemной** реализации репродуктивного потенциала. Вот лишь несколько цифр, иллюстрирующих вышесказанное: по данным Росстата, средний возраст популяции женского населения страны составляет 42 года<sup>2</sup>, а первого ребёнка в 2017 году россиянки рожали в среднем **в 26 лет** (для сравнения: в 1995–1999 годах — в 21 год)<sup>3</sup>. Резюме экспертов Института социального анализа и прогнозирования РАНХиГС ещё суровее: в своём аналитическом материале они указывают возраст перворождений в 2017 году на уровне **28,5 года**<sup>4</sup>. Можно много рассуждать в поисках ответа на классический вопрос «кто виноват?», однако неблагоприятный демографический фон, который мы наблюдаем сегодня, требует гораздо более активного поиска решений — «что делать?».



Уже не вызывает сомнений тот факт, что контингент наших пациенток не изменится в ближайшее время. **Меняться должны мы**, врачи, адаптируя свою профессиональную деятельность к потребностям нового общества. С чем же мы имеем дело в XXI веке? Безусловно, с увеличившейся распространённостью **«настоящих» гинекологических болезней**, сопряжённых с расстройствами менструации, а также с эндометриозом и бесплодием. Особенно можно выделить синдром хронической тазовой боли, входящий в тройку ведущих причин обращения пациенток к гинекологам.

Изменение позиций классических гинекологических жалоб — боли, бели, кровотечение — в настоящее время выглядит так: на первом месте, бесспорно, **влагалищные выделения**. Этой клинической проблеме посвящено огромное количество работ последнего десятилетия, что было связано с расшифровкой микробиома человека. С момента старта исследовательского проекта в 2007 году уже точно известно, что в каждом из нас вегетирует 10–100 трлн симбиотических микробных клеток<sup>5–7</sup>.

Распространённость болевого синдрома тоже не стала меньше. По данным экспертов ВОЗ, хроническую тазовую боль отмечают от **4 до 43%** пациенток возрастного диапазона 12–70 лет<sup>8</sup>. Отчасти это наша плата за эволюционно закреплённую за человечеством возможность прямохождения. Но лишь отчасти! С ходу можно назвать минимум ещё **14 триггеров тазовой боли**, среди которых особенности менструального цикла, овуляция, цистит и инфекции мочевых путей, ИППП, ВЗОМТ, эндометриоз, синдром раздражённого кишечника, камни в мочевыводящих путях, тазовые спайки, киста яичника, миома матки и злокачественные новообразования, дорсопатии у беременных. С этими проблемами приходится разбираться врачам разных специальностей, в том числе и акушерам-гинекологам.



Дотация витаминов и микронутриентов — одна из самых горячих тем для дискуссий всего медицинского сообщества. И это несмотря на весьма хорошую освещённость данной темы в профессиональных изданиях. Не покривлю душой, если скажу, что появившаяся в начале мая публикация о том, что **дефицит витамина D** может быть непосредственно **связан с высокой смертностью** инфицированных COVID-19, вызвала немало интереса и споров у врачей. В поисках средств и методов борьбы с пандемией мы все, кажется, готовы хвататься за любую «соломинку». И вот анализ эпидемиологической ситуации в **20 странах Европы** наглядно демонстрирует: низкий уровень витамина D (56 ммоль/л) был ассоциирован с увеличением заболеваемости и летальности у пациентов, особенно старшей возрастной категории<sup>9</sup>. Буквально месяцем ранее также была опубликована информация о том, что нормализация концентрации **25(OH)D** в сыворотке крови в среднем **в 7,9 раза повышала шанс пациента на лёгкое** течение коронавирусной инфекции и почти в **19,6** раза уменьшала вероятность летального исхода<sup>10</sup>. Об этой роли витамина D, я уверен, мы ещё увидим немало исследований, возможно, даже противоречивых. В репродуктивной медицине значение этого нутриента также хорошо изучено, не вызывает сомнений у практикующих врачей, требуя лишь тщательно обдуманной программы дотации, позволяющей **избежать эффекта гипердозировок**<sup>11</sup>.

Ещё один витамин **must have** — **V<sub>9</sub>**. В публикациях журнала, на многочисленных семинарах и конференциях мы постоянно поднимаем тему эффективности фолатов в качестве профилактики врождённых пороков развития (ВПР) плода, в том числе дефектов нервной трубки. Однако практика показывает, что **не более 4%** пациенток получают фолаты на этапе прегравидарной подготовки, а отсюда и весьма печальные результаты — **стабильно высокое число детей с ВПР**, а за этим стоит колоссальная эмоциональная и финансовая нагрузка на семьи детей-инвалидов и на государство. К сожалению, до тех пор, пока в нашу повседневность не войдёт **репродуктивное просвещение молодёжи**, в том числе в школе, ситуация не изменится. Здесь видится серьёзная и консолидированная

**[ Более страшная (и умалчиваемая!) дискриминация — эйджизм, возрастная сегрегация. Пожилым отказывают в медицинской помощи, ограничивают в рабочих возможностях, обесценивают их жизнь. ]**

роль родителей, педагогов, медиков по внедрению в сознание подрастающего поколения теорий здорового образа жизни, правильного питания (в том числе дотации фолатов), физической нагрузки, профилактики ИППП и абортов. **Идеальным сценарием** мог бы стать приём фолиевой кислоты девушками на протяжении всего периода взросления. Например, как это уже прописано в рекомендациях ВОЗ, касающихся **профилактики железодефицитных состояний**: всем женщинам **15–49** лет показан приём препаратов железа в дозе **30** или **60** мг в сутки на протяжении **3** мес ежегодно<sup>12</sup>.



Помимо пандемии COVID-19 общественность широко обсуждает и другую тему — **рацизм**. Несомненно, притеснения из-за цвета кожи недопустимы, но в такой массовой пропаганде равенства рас больше политических и социально-экономических аспектов. При этом в мире есть более страшная (и абсолютно умалчиваемая!) дискриминация — **эйджизм**, то есть **сегрегация по возрастному признаку**. Пожилым пациентам отказывают в медицинской помощи, ограничивают в рабочих возможностях, а нередко обесценивают их жизнь.

Это вызывает недоумение и возмущение, ведь проблема старения, особенно женского, становится актуальнее с каждым годом. Задача страны — войти в «клуб 80+». И это не так утопично, как может показаться на первый взгляд, однако требуются усилия, в том числе изменение отношения к возрастным пациентам. По подсчётам Росстата, в **2019** году продолжительность жизни женщин в России **выросла до 78,5** года, мужчин — до **68,5**<sup>2</sup>. И, по мнению экспертов, темпы роста этого показателя в нашей стране превышают таковые в других государствах.

Биологический возраст пациенток увеличивается, а здоровье, к сожалению, ухудшается. Помимо эйджизма, «виновником» такой ситуации можно

считать **недоиспользование возможностей** оздоровления пациенток старшей возрастной группы. В частности, доказанные многочисленные положительные эффекты МГТ женщин в пери- и постменопаузе практически не применяют в России, что ставит нас в одну линию со «странами-изгоями anti-ageing». Продление в стране возраста выхода на пенсию автоматически влечёт за собой **необходимость максимальной сохранности** здоровья и **качества жизни** людей старшего возраста. И в этом наряду с правильным питанием, разумной физической нагрузкой (что, впрочем, в равной степени актуально для любого возраста) **МГТ — вне конкуренции**. Осталось преодолеть одно из самых **глобальных препятствий** — гормонофобию, причём в равной степени охватывающую и врачей, и пациентов. Ещё один недоиспользуемый пока ресурс — **эстетическая гинекология**. В отличие от классических процедур пластической хирургии, полезность которых с возрастом можно подвергнуть сомнению, эстетическое вмешательство имеет абсолютно чёткие **эффекты оздоровления** женщин.



Сегодня всё чаще можно слышать мысль о том, что мир после пандемии уже не будет прежним. А каким будет? Лучше или хуже нынешнего? Нам не дано знать наперёд. Но что точно можно прогнозировать: мы станем **сильнее, осторожнее, опытнее**, мы отработаем свой тренировочный «бой с тенью». Надеюсь, что этот выпуск журнала, как и предшествующие (и, хочу верить, последующие!), будет полезен практикующим акушерам-гинекологам, потому что редакционная команда готовила его **в условиях самоизоляции, но не изоляции** от мира и самой прогрессивной информации. Желаю всем **здоровья** и возвращения к стабильности. **SP**

Библиографию см. на с. 146–158.

# Время, назад!

Геропротекция: химера или реальный инструмент против старения?



Автор: Юлия Альбертовна Бриль,  
StatusPraesens (Москва)

Представители животного мира смертны, но редко доживают до старости: как правило, они становятся чьей-то добычей или жертвой инфекционных заболеваний. Лишь медузе *Turritopsis nutricula* теоретически удалось достичь бессмертия: в возрасте зрелости она опускается на дно и превращается в полип с хитиновым покровом, под которым неограниченное число раз образуются дочерние почки. Эта медуза может жить вечно, но даже она не защищена от насильственной смерти в пасти другого хищника.

Человек, пройдя все прошлые стадии эволюции рода Номо, научился сохранять свою жизнь в относительной безопасности, а средняя продолжительность его «века» приближается к 80-летнему рубежу — невиданному для наших предков. Сегодня известны факторы риска и механизмы хронических неинфекционных заболеваний\*, опробованы действенные профилактические меры, которые, по расчётам учёных, в будущем позволят удлинить людскую жизнь ещё лет на десять. Казалось бы, остался последний шаг, и 100-летние юбилеи станут не редкими инфоповодами для газетных новостей, а ожидаемыми событиями в большинстве семей.

Такой сценарий вполне возможен, но к нему нужно подготовиться, чтобы долгая жизнь была не в тягость для самих юбиляров, пусть даже не 100-, а 70–80-летних. Ведь дата рождения в паспорте — не самодостаточный показатель социального и медицинского прогресса в долголетию. Специалисты возлагают надежды на геропротекцию.

В современной литературе описаны в общей сложности три сотни теорий старения. Наиболее «раскрученными» в настоящее время считают две: предложенную Дэнхамом Харманом (Denham Harman) свободно-радикальную гипотезу и теорию Алексея Оловникова об укорочении теломер. И та, и другая оказались чрезвычайно интересны для исследователей и экономически выгодны для коммерческих лабораторий.

Так, после обнаружения факта, что длина теломер может быть маркером процессов старения, лаборатории

во всём мире стали предлагать услугу определения биологического возраста, а врачи-исследователи получили в распоряжение измеримый показатель для экспериментов и начали поиск способов воздействия на теломеразу — особый фермент, способный «подлатать» концевые участки хромосом и «вернуть утраченное» с возрастом. С экспрессией теломеразы связывают пусть и не бессмертие или вечную молодость, но хотя бы продолжительную и здоровую жизнь. Но так ли безгрешна теломерная теория в отношении истины?

\* К хроническим неинфекционным болезням (или «возраст-ассоциированным») относят сердечно-сосудистые, бронхолёгочные, онкологические заболевания и сахарный диабет. Именно им принадлежит львиная доля в структуре причин смертности в мирное время.

## Мини-гlossарий

**Репликация** — процесс создания двух дочерних молекул ДНК на основе «родительской» цепи. В репликации ДНК участвует 15–20 различных ферментов. С их помощью двойная «коса» материнской ДНК расплетается на две «пряди», а далее на каждую из них накручивается вновь синтезируемая вторая — полностью комплементарная — «прядь». В результате образуются две дочерние спирали ДНК, идентичные материнской молекуле. Благодаря репликации происходит точная передача генетической информации из поколения в поколение.

**Полимеризация** — процесс образования высокомолекулярного полимера (например, двухцепочечной ДНК) путём многократного присоединения молекул низкомолекулярного вещества (мономера, олигомера, например, нуклеотидов) к активным центрам растущей молекулы. Элементный состав (молекулярные формулы) мономера и полимера сходен.

**ДНК-полимераза** — фермент-участник репликации ДНК. Энзимы этого класса катализируют полимеризацию дезоксирибонуклеотидов вдоль цепочки нуклеотидов ДНК, которую фермент «читает» и использует в качестве шаблона. Тип нового нуклеотида определяется по принципу комплементарности с шаблоном, с которого ведётся считывание. Собираемая молекула комплементарна шаблонной моносспирали и идентична второму компоненту двойной спирали.

Некоторые ДНК-полимеразы могут исправлять ошибки во вновь собираемой цепочке ДНК. Обнаружив неправильную пару нуклеотидов, ДНК-полимераза откатывается на шаг назад, «выбивает» заблудившийся нуклеотид из цепочки и вставляет на его место нужный, после чего репликация продолжается в штатном режиме.

**Теломеры** — концевые участки хромосом. Они не только сигнализируют о наступающей старости, но и препятствуют соединению «своей» хромосомы с другими (т.е. стабилизируют их), а потому их роль в клетке считают защитной.

**Теломераза** — фермент, который добавляет нуклеотиды на участках теломер и тем самым препятствует укорочению последних. Теломеразу экспрессируют только половые и раковые клетки.

## PRO-радикальное старение

Основной постулат свободнорадикальной гипотезы заключается в следующем: постоянно образующиеся в норме **свободные радикалы** постепенно «расшатывают» **клеточные структуры** и выводят их из строя, что становится первопричиной старения организма. Косвенно это подтверждает факт обратной зависимости между эффективностью систем, репарирующих ДНК, и производством в митохондриях перекиси водорода, с одной стороны, и средней продолжительностью жизни, с другой. Более точное название этой теории на современном этапе — **митохондриальная гипотеза клеточного старения**<sup>1</sup>.

Однако эту теорию подвергают критике на основании некоторых фактов, которые её адепты пока не могут объяснить. Например, половое размножение — весьма опциональная функция для организмов, способных размножаться вегетативно. Вегетативные потомки — это точные копии материнского организма, и они не стареют, хотя в них исправно синтезируются свободные радикалы. Сорт растений может вырождаться, но в результате вирусных инфекций. Конечно же, можно возразить, что у вечно молодых клонов во всех клетках, несмотря на прожитые годы, эффективно работают антиоксиданты. Однако парадигма, если она на 100% верна, должна устоять против любых фактов, чего в данном случае не происходит.

## 50 делений Хейфлика

В 1961 году американский микробиолог Леонард Хейфлик (Leonard Hayflick) обнаружил феномен гибели фибробластов **после 50–52 делений**<sup>2</sup>. Поразительно, но клетки «помнили» прошедшее число митозов: даже после переноса из среды в среду, замораживания и размораживания они погибали после достижения 50 циклов. В течение 10 лет после этого открытия в научных кругах продолжались разговоры о генетически запрограммированном сроке человеческой (и не только) жизни, но сам механизм так и не был раскрыт.

В 1971 году советский биохимик Алексей Матвеевич Оловников обратил внимание, что предел Хейфлика действует только **в отношении клеток с линейной ДНК**, а при форме, замкнутой в кольцо, их деления могут продолжаться бесконечно. Наблюдая в микроскоп за движением вагонной тележки, учёный предположил, что описанный Леонардом Хейфликом лимит связан с **неполным копированием концевых участков хромосомы при митозах**. ДНК-полимераза «проезжает» по линейной нити ДНК, как тележка по рельсам, но останавливается «в конце пути» и не может полностью скопировать информацию с последнего фрагмента, содержащего примерно 20 нуклеотидов. В результате дочерняя ДНК становится короче материнской. Если же нить замкнута в кольцо, ДНК-полимераза беспрепятственно проходит по кругу, создавая полную копию, а её концы слипаются с образованием хромосомы для новой клетки.

Так сформировалась новая для того времени теория **«репликативного старения»**, согласно которой наиболее уязвимы перед возрастом именно теломеры, с прогрессирующей и кумулятивной утратой которых связаны ограничение дальнейших митозов и клеточная гибель. Этот предел наблюдается и у человека, и у лабораторных животных при физиологическом старении.

Только один фермент из изученных может «нарастить» теломеры — **теломераза**. О её существовании сообщил тот же самый А.М. Оловников: он не ограничился объяснением механизма репликативного лимита и предположил, что **преодолеть** предел Хейфлика



© Africa Studio / Shutterstock/FOTODIUM

[ Результаты научных экспериментов показали, что теломераза может удлинять теломеры, увеличивая при этом потенциальное число митозов. Однако экспрессируют её только половые и раковые клетки: именно они могут быть названы бессмертными. В обычных (соматических) клетках этот фермент «не работает». ]

и **восстановить длину теломер** можно с помощью специального фермента. Однако научные лавры за это открытие достались американским исследователям. Элизабет Блэкбёрн (Elizabeth Blackburn), Кэрол Грейдер (Carol Greider) и Джек Шостак (Jack Szostak) в 1985 году детально описали теломеразу и **механизм** её действия — повторяющееся кодирование новых нуклеотидных последовательностей на концевых участках хромосом и восстановление исходной длины теломер, а в 2009 году получили за свою работу Нобелевскую премию по физиологии и медицине<sup>3–5</sup>.

К слову, феномен «предела Хейфлика» — наиболее известный постулат теломерной теории, но не единственный. Описан ещё один механизм старения: в области теломер происходят **разрывы ДНК**, что делает их невидимыми для репарации даже при наличии теломеразы<sup>6</sup>. Такое повреждение ДНК на теломерах также может спровоцировать фатальные для клетки последствия<sup>7,8</sup>.

## Теломеразу — каждой клетке?

Итак, в результате научных экспериментов стало известно, что теломераза может удлинять теломеры, увеличивая при этом **потенциальное число митозов**. Однако экспрессируют этот фермент только половые и раковые клетки: именно они могут быть названы **бессмертными**.

В обычных (соматических) клетках фермент «не работает», и вполне логичным развитием теории репликативного старения стали попытки эктопической экспрессии теломеразы в них. Теоретически эта мера может обеспечить бессмертие. Первые результаты таких работ уже известны<sup>9</sup>. В частности, в эксперименте удалось инициировать теломеразную активность в гемопоэтических клетках. Ещё один агент против старения — **эстрадиол**: этот гормон стимулирует деление гемопоэтических, эмбриональных и мезенхимальных стволовых клеток и замедляет истощение теломер в них<sup>10</sup>. После овариэктомии у лабораторных животных наблюдали уменьшение пролиферации стволовых клеток, а после введения эстрогена — её увеличение<sup>11,12</sup>.

Однако **эктопическая активность теломеразы** может выйти «боком» — ряд исследователей предупреждают о возможном злокачественном росте в «омолаживаемых» клетках. В этой связи есть опыт применения **ингибиторов теломераз** в борьбе с неоплазиями. Так, ингибитор фермента GRN163L — новый перспективный противоопухолевый препарат (в отношении раков лёгких, поджелудочной, молочной и предстательной желез, печени) — опробован как в системах клеточных культур, так и на моделях животных<sup>13</sup>. Например, срок жизни панкреатических раковых клеток может быть ограничен постоянным ингибированием теломеразы<sup>13</sup>. Результаты исследования этого препарата демонстрируют его потенциал в лечении гематологических и солидных опухолей.



© enster / Коллекция/Stock

[ Старению препятствует эстрадиол: этот гормон стимулирует деление гемопоэтических, эмбриональных и мезенхимальных стволовых клеток и замедляет истощение теломер в них. ]

## Критика теломерной теории

Теломерная теория, безусловно, чрезвычайно интересна, поскольку объясняет некоторые важные аспекты старения, связанные с прекращением митозов. Однако, несмотря на подтверждение ценности теломераз Нобелевским комитетом, у теломерной теории есть и критики, доводы которых вполне обоснованы.

Докт. биол. наук, проф. кафедры гистологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Николай Мушкамбаров уверен, что теория эта **не более чем миф и сводить сложный биологический процесс старения к активности теломеразы — всё равно что «заменить сложнейшую партитуру симфонии нотами стука по**

барабану». А пионер теломерной теории Алексей Оловников и вовсе публично отказался от неё, сохранив от своего прежнего подхода идею укорочения линейных молекул ДНК, и предложил на замену **«редумерную теорию»** (возможно, тоже не идеальную)<sup>1</sup>.

Например, в своих последних публикациях А.М. Оловников утверждает, что генов старения не существует, а первопричина инволюции заключается в укорочении не теломер, а редумер. Автор называет их **перихромосомными «линейками» биологического времени**<sup>1</sup>. Редумеры — это расположенные на теле хромосомы небольшие молекулы ДНК, копии определённых и почти всё время молчащих генов. Хромосомные гены сохраняются в клетках организма, а вот активность генов редумер закономерно и последовательно утрачивается.

Регуляция этого процесса, по мнению А.М. Оловникова, позволит медицине будущего взять под контроль темп старения и само существование этого процесса.

## Осторожно! Хрупкое

Несмотря на «пробуксовку» в разработке эффективных методов сохранения длины теломер, **революция долголетия** всё же случилась! Однако быстрое увеличение доли людей старше 65 лет тесно связано с ростом инвалидности и госпитализаций, угрожает большими расходами системе здравоохранения и формирует острую потребность в социальной помощи.

В настоящее время нет общепризнанного определения характерной **слабости у пожилых** и лиц старческого возраста, которое учитывало бы все критерии этого состояния. Геронтологи считают, что это **особый клинический синдром**, связанный с процессом старения, при котором системы организма постепенно растрачивают свой внутренний «резервный фонд», что в конечном итоге способствует повышенной уязвимости и потере «устойчивости», т.е. способности переносить и восстанавливаться после неблагоприятных событий<sup>14</sup>. В России это состояние называют **синдромом старческой астении (ССА)**, а за рубежом — «хрупкостью» (англ. frailty).

В зарубежной литературе наиболее часто используют два основных определения «хрупкости», принципиально отличающихся друг от друга.

■ **«Фенотипическая модель»** по Фрайнд\* (Linda Fried, 2001)<sup>15</sup> определяет её как отдельный клинический синдром с наличием трёх из пяти возможных фенотипических критериев: «мышечная слабость», «медлительность», «низкий уровень физической активности», «осознаваемое истощение» и «непреднамеренное снижение массы тела». Эта модель учитывает также и другие характеристики. Кроме того, согласно этой модели выделяют состояние «пре-хрупкости» (pre-frail), когда вместо трёх главных критериев у пациента отмечают один или два.

\* Fried frailty phenotypic model.

■ «Модель кумулятивного дефицита», предложенная Кеннетом Роквудом (Kenneth Rockwood, 2005)<sup>16</sup>, учитывает возрастные нарушения в функционировании органов и систем (от симптомов, например, потери слуха, тремора рук или плохого настроения до различных заболеваний, таких как деменция). В комплексе они составляют «индекс хрупкости»\*.

Линда Фрайд и Кеннет Роквуд определили хрупкость совершенно по-разному: первая во главу угла поставила **фенотипические** физические нарушения, а второй — постепенное **истощение разных систем**. Оба этих подхода имеют ограничения: так, модель Фрайд весьма субъективна и основана на самооценке пациентов, а Роквуд предоставил реальный инструмент для измерения степени «хрупкости» в ходе комплексной гериатрической экспертизы. Однако критерии обеих моделей свидетельствуют об **«истощении» человеческой жизни** и риске скорой смерти.

ССА может быть выявлен у каждого десятого человека в возрасте старше 65 лет и у 25–50% лиц, перешагнувших 85-летний рубеж<sup>17</sup>. Сегодня мы уже вовлечены в тренд постарения населения, а в ближайшие 30 лет численность лиц старше 65 лет почти удвоится. Политически и экономически необходимы новые эффективные меры для отсрочки или устранения «хрупкости», но ещё больше они нужны для **индивидуальной** профилактики возрастных катастроф у людей, жизнь которым удлинит, но её качество пока не улучшили. Так можно ли затормозить прогрессирование старости и **обратить «хрупкость» вспять?**

О, спорт, ты — жизнь!

**Геропротекторы** — новый класс методов, нацеленных на фундаментальные механизмы старения: на реакции окислительного стресса, воспаления, которые лежат в основе множественных нарушений, возникающих одновременно<sup>18</sup>. Применение геропротекторов, по мнению их разработчиков, может **отсрочить начало старости** или **повысить сопротивляемость** у пожилых людей, их реакцию на неблагоприятные события.

Есть известная, хорошо изученная и многократно опробованная в клиниче-

[ **Физические упражнения могут снизить выраженность синдрома старческой астении, по разным данным, через 3–12 мес регулярных тренировок, а позитивные изменения сохраняются до 1 года.** ]

ской геронтологии мера — **повышение физической активности**. Её форма может быть любой — от домашних упражнений или продолжительных пеших прогулок до специально разработанных тренировок<sup>19,20</sup>. В исследованиях доказано, что упражнения могут снизить распространённость ССА в группах вмешательства, а позитивные изменения, по разным данным, происходят **через 3–12 мес** тренировок и сохраняются до 1 года<sup>21–24</sup>. Лучший эффект можно получить при внедрении в образ жизни физических упражнений и **рационального питания** (или пищевых добавок)<sup>25,26</sup>.

Так, Mateu Serra-Prat (Mateu Serra-Prat) с коллегами изучили влияние физических упражнений (аэробные, силовые и направленные на тренировку равновесия) и коррекции питания на предотвращение «хрупкости» у пожилых людей<sup>25</sup>. Для выявления недоедания все участники перед работой были опрошены по вопроснику «Краткая оценка статуса питания» (MNA-sf; Short-Form Mini Nutritional Assessment)<sup>27</sup>. **Через 12 мес** от начала вмешательства количество ослабленных пациентов сократилось с 15,3 до 4,9%, а у 15–20% участников с установленной до исследования «хрупкостью» **состояние заметно улучшилось**.

В Японии оценили эффекты комбинации упражнений и пищевых добавок<sup>26</sup>. «Хрупкие» (три или более критериев в соответствии со шкалой Фрайд) женщины были случайным образом распределены в четыре группы в зависимости от вмешательства:

- упражнения (сила, равновесие и тренировки походки) без диетической коррекции;
- упражнения и приём пищевой добавки молочного жира;
- только приём пищевой добавки;
- плацебо.

Через 3 мес среднее количество критериев «хрупкости» **уменьшилось** во всех четырёх группах, более стойкий эффект при 7-месячном наблюдении был отмечен у женщин, выполнявших упраж-

нения, а ещё более выраженный — при **сочетании** упражнений и приёма пищевой добавки.

Ещё один интересный результат получен Жуао Апостола (João Apóstolo) и соавт., которые не ограничились исследованием физических нагрузок, а **дополнили** вмешательство у пожилых психосоциальной, поведенческой и пищевой коррекцией<sup>21</sup>. Оказалось, что из всех перечисленных мер физические упражнения и питание **наиболее успешно** снижают ССА, а **сочетание** обеих максимально эффективно<sup>21,26</sup>.

Авторы наблюдательной работы ELSA\*\* (Великобритания, n>8000) показали, что для воздействия на прогрессирование «хрупкости» необходима **высокая интенсивность** физической активности (например, бег трусцой, езда на велосипеде минимум 1 раз в неделю). В целом же практически все полученные в исследованиях данные подтверждают, что с помощью физических тренировок всё-таки можно отсрочить или даже **обратить «хрупкость» вспять**.

## Пилюли от старости

Несмотря на востребованность **фармакологических геропротекторов**, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не спешат одобрять «хрупкость» в качестве **показания** к медикаментозному лечению. В этой связи финансовые затраты на покупку медикаментов для лечения ССА не подлежат возмещению, а регулирующие органы с неохотой выдают разрешения на клинические испытания. Всё это лишает фармкомпания стимулов к разработке таких средств, ограничивает исследователей в выборке и дизайне испытаний, а пациентов — в доступных ресурсах.

\* FI — англ. frailty index.

\*\* ELSA — English Longitudinal Study of Ageing.



К настоящему времени предложено **несколько сотен** соединений—потенциальных геропротекторов. Рапамицин, ресвератрол, метформин, сенолитики (например, физетин, дазатинин и кверцетин) могут **улучшать функциональное состояние** многих систем, включая сердечную, нервную, костно-мышечную, иммунную и обмен веществ, задерживать развитие катаракты, саркопении, остеопороза, остеоартроза, атеросклероза и болезни Альцгеймера. Лекарственные геропротекторы способны **модулировать** такие механизмы старения, как окислительный стресс, аутофагия и воспаление<sup>18,28</sup>.

Однако по указанной выше причине существует проблема с достоверным клиническим **подтверждением** лечебного эффекта геропротекторов<sup>29</sup>. Большинство доказательств получено в экспериментах на мышинных моделях<sup>30–36</sup>.

Рассмотрим некоторые препараты, которые в будущем, возможно, позволят **улучшить самочувствие** пожилых людей.

- **Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)** применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях на протяжении последних нескольких десятилетий. Тот факт, что с возрастом увеличиваются уровни ангиотензина II, подтолкнул исследователей к изучению его ингибиторов при различных показаниях, в том числе с целью **замедлить старение**. В 2018 году было получено подтверждение, что ингибитор АПФ **эналаприл** ослабляет проявления ССА<sup>37</sup>.

- Проходят испытания **ресвератрола**. Это вещество улучшает состояние многих систем и органов<sup>38,39</sup>, а в опытах *in vivo* значительно снижает показатели «индекса хрупкости» у мышей по сравнению с контролем, сопоставимым по возрасту<sup>38–40</sup>.

[ Геропротекторы не вылечат «болезни старости», но в сочетании с существующими методами терапии могут улучшить состояние пациентов. ]

- **Рапамицин**, открытый как антибиотик, нашёл применение в иммуносупрессивной и противоопухолевой терапии, а сейчас его изучают как потенциальное «лекарство от старости». В экспериментах на животных уже подтверждено снижение «хрупкости» и улучшение долговременной памяти, нервно-мышечной координации при введении препарата<sup>41</sup>. Недавно же стали известны результаты клинического опыта в геронтодерматологии. Рапамицин применяли местно для устранения «следов времени» на руках. Участникам наносили препарат на одну из рук, а через некоторое время сравнивали результат. Поразительно, но у большинства пациентов кожа действительно омолодилась — как внешне, так и по результатам дерматологического исследования<sup>42</sup>.

- **Метформин** — противодиабетическое средство — также испытывают в качестве геропротектора, увеличивающего продолжительность жизни<sup>43–45</sup>. Авторы метаанализа 2017 года показали, что этот инсулинсенситайзер снижает заболеваемость и смертность от всех причин<sup>46</sup>. Клиниче-

ское исследование у пожилых людей с сахарным диабетом показало уменьшение риска снижения когнитивных функций и деменции, а также снижение цитокинов в плазме у пациентов с недиабетической сердечной недостаточностью (исследование TAYSIDE)<sup>47–48</sup>.

- Большую надежду возлагают на так называемые **сенолитики и сеностатики**<sup>49–51</sup>. Например, приём **кверцетина** в комбинации с дазатинибом и физетином<sup>36</sup> для лечения пациентов с идиопатическим фиброзом лёгких «попутно» приводит к улучшению физических параметров (например, 6-минутного теста ходьбы и т.д.)<sup>52</sup>.

Специалисты Международной конференции по исследованию слабости и саркопении (ICFSR) признали, что фармакологические подходы, вероятно, особенно необходимы «хрупким» людям с **сопутствующими заболеваниями**<sup>53</sup>. У больных со злокачественными новообразованиями, хронической обструктивной болезнью лёгких, переломом шейки бедра частота ССА также повышена<sup>54–56</sup>. Геропротекторы сами по себе не вылечат эти болезни, но в сочетании с существующими методами терапии могут улучшить состояние пациентов. И в этом аспекте лекарственные геропротекторы весьма **перспективны**. Остаётся надеяться, что полноценные исследования лекарств «от старости» не за горами.



Сможет ли человек жить вечно? Для писателей-фантастов эта тема — источник идей постапокалиптических романов, а для учёных — предмет **научного интереса**. Действительно, что произойдёт, если «код бессмертия» будет «взломан»?

В научной фантастике о **биологическом или генетическом бессмертии** человека написано немало. Нам предлагают предположить, что кожа, внутренние органы и тело в целом перестали стареть, а болезни уже не играют роли в регуляции численности населения. Однако такой ошеломительный прогресс нанотехнологий или генной инженерии **не гарантирует** абсолютное бессмертие и, возможно, не сулит ничего хорошего цивилизации. *Homo sapiens in posterum* останется **уязвимым перед смертью** в войнах и катастрофах. Если же и этот лимитирующий фактор будет преодолен, человечество рискует погрязнуть в праздности и лени, мир ждёт перенаселение, а рождение детей окажется под запретом\*. Такая перспектива не вселяет оптимизма.

Исследователи-врачи пока **скептически** относятся к такой возможности и полагаются в этом вопросе на **естественную эволюционную целесообразность**. Поэтому сейчас на повестке дня стоит расшифровка «кода здоровья», что позволит людям не только **доживать** до юбилеев в 80, 90 и даже 100 лет, но и праздновать их, обладая мудростью, бодрым духом и **жизненной силой**. **SP**

\* Например, так описывает жизнь человечества после победы над смертью Дмитрий Глуховский в романе «Будущее». Сам автор уверен, что бессмертие будет достигнуто уже в XXI веке: «Это всё звучит как фантастика, но это фантастика гораздо меньше, чем покорение Марса».

# не для протокола...

Особенности ведения пациенток с подозрением  
на внутриутробную инфекцию



**Авторы:** Елена Сергеевна **Емельяненко**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН, главный специалист УЗ-пренатальной диагностики Управления здравоохранения г. Ростова-на-Дону (Москва—Ростов-на-Дону); Анна Александровна **Олина**, первый зам. директора НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, докт. мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

**Копирайтинг:** Елена Матюхина, Юлия Бриль

Пока эксперты ломают голову над тем, как оптимально **совместить медицинский и экономический аспекты** в протоколах по диагностике и лечению, практикующие специалисты вынуждены балансировать **между клиническими реалиями и противоречиями** в регламентирующих документах, принимая на себя разнообразные риски, в том числе юридического характера.

Специалистов беспокоит множество спорных рабочих моментов — надёжность ультразвуковых (УЗ) критериев диагностики внутриутробной инфекции (ВУИ); показания и **сроки выполнения амниоцентеза**; обоснованность рутинного обследования пациенток на предмет инфицирования и пр. Каждый из этих моментов нуждается в прояснении и нахождении **соответствующих регламентов в гайдлайнах**. Некоторые проблемные вопросы ведения беременных с подозрением на ВУИ освещены в настоящей статье.

**Д**ля обеспечения качества **диагностики** и оптимальной тактики **ведения беременных** с подозрением на ВУИ необходимо чёткое взаимодействие врача УЗ-диагностики (УЗД) и акушера-гинеколога, которые должны говорить «на одном языке». Достичь взаимопонимания легче, когда пациентке из группы высокого риска по ВУИ выполняют УЗИ в учреждении III уровня с целью исключения/подтверждения эхографических признаков мальформаций, характерных для той или иной нозологической формы. Однако при случайных УЗ-находках в ходе скрининга во II триместре возможна их неверная интерпретация и передача беременной искажённой информации, как в игре в «сломанный телефон»<sup>1</sup>.

Какие УЗ-заключения может увидеть «женский врач»? Например: «Беременность 20 нед. УЗ-признаки ВУИ: гиперэхогенный кишечник, взвесь в околоплодных водах, гепатомегалия». Чуть ниже мы подробнее рассмотрим, что может стоять за перечисленными «зловещими» признаками, однако прежде справедливо заметим, что подобные резюме порой звучат для матери как приговор и, помимо **излишней тревоги** у пациентки, вызывают резонные вопросы также и у лечащего врача. Первый — кто именно должен предоставить разъяснения/комментарии по результатам УЗИ? И второй — на каком основании специалист УЗД соотнёс перечисленные в диагнозе признаки с критериями ВУИ?

[ При случайных УЗ-находках в ходе скрининга во II триместре беременности возможна их неверная интерпретация и передача пациентке искажённой информации, как в игре в «сломанный телефон». ]

## Погрешности интерпретации

**Гиперэхогенный кишечник.** Во-первых, оценка этого признака зависит от настроек УЗ-аппарата: фактически при рутинном УЗИ регистрируют значительно больше «гиперэхогенных кишечников», чем есть на самом деле. Во-вторых, если подобная картина действительно имеет место, то она может как свидетельствовать об особенностях нормального развития плода (до 4% наблюдений во II триместре<sup>2</sup>), так и быть маркером хромосомных аномалий, муковисцидоза и иных нарушений.

[ В диагностике внутриутробной ЦМВ-инфекции УЗИ и МРТ нужно рассматривать как дополняющие друг друга методы визуализации при исследовании мозга плода и прогнозировании постнатальных исходов. ]

**Взвесь в околоплодных водах.** Этот УЗ-признак также зависит от разрешающей способности аппаратуры. Поскольку у современных аппаратов она высока, врач УЗД будет видеть взвесь, которая никоим образом не служит критерием ВУИ.

**Гепатомегалия.** При наличии этого признака в заключении необходимо учитывать два нюанса. Во-первых, визуализация особенностей тканей, их гомо- или гетерогенности зависит прежде всего от **технических возможностей** аппаратуры, а также в немалой степени от **опыта** врача УЗД. Во-вторых, в рутинной диагностике не всегда соблюдают правильную методику измерения печени.

Опытные УЗ-специалисты утверждают, что все визуализируемые во время исследования признаки ВУИ можно подразделить на **две группы**:

- **неспецифические** — задержка роста плода, маловодие, плацентомегалия и гиперэхогенный кишечник (но, как указано выше, последний может быть вариантом нормы);
- **специфические** — мальформация ЦНС, водянка плода, анемия, гепато- и спленомегалия, отложения солей кальция в брюшной полости, миокардит, катаракта.

Присутствие любого из этих УЗ-признаков не считается диагностическим критерием, но позволяет предположить ВУИ и служит основанием для **углублённого обследования**.

Катастрофическая **ошибка**, которую повсеместно совершают клиницисты, — антенатальная **антибиотикотерапия** при УЗ-визуализации **взвеси** в околоплодных водах. На просьбу обосновать подобные назначения акушеры-гинекологи чаще всего отвечают, что после получения УЗ-заключения был взят посев из цервикального канала, выявлен тот или иной условно-патогенный микроорганизм и назначен антимикробный препарат.

Тем не менее в действующем порядке оказания акушерско-гинекологической помощи, утверждённом Приказом Минздрава России №572н от 1 ноября 2012 года<sup>3</sup>, **бактериологический посев содержимого цервикального канала** не входит в комплекс обследования на инфекционные заболевания, который предусмотрен для беременных<sup>3</sup>.

## Цитомегаловирус — поиск не вслепую

Цитомегаловирус (ЦМВ) признан наиболее распространённой вирусной причиной врождённых пороков развития (ВПР). Согласно международным экспертным оценкам, ЦМВ влияет на состояние здоровья 0,2–2,2% всех живорождённых и служит основным негенетическим фактором риска **нейросенсорной тугоухости и неврологической инвалидности**<sup>4</sup>.

Около 10–15% младенцев с обусловленной ЦМВ ВУИ имеют симптомы болезни при рождении, до четверти инфицированных детей страдают от долгосрочных нарушений. Тяжесть поражения зависит от гестационного

срока, на котором произошло первичное инфицирование матери:

- I триместр — вероятность вертикальной трансмиссии составляет 14%, риск для плода и новорождённого высокий;
- II триместр — вертикальная трансмиссия до 29%, вероятность негативных последствий средняя;
- III триместр — вертикальная трансмиссия до 60%, риск поражения незначителен.

Все УЗ-признаки внутриутробной ЦМВ-инфекции можно разделить на две группы:

- **церебральные** — микроэнцефалия, субэпендимальные кисты и отёк, обструктивная гидроцефалия, кальцинаты в коре головного мозга\*, фибриновые отложения в затылочных рогах боковых желудочков, вторичная вентрикуломегалия с признаками кровоизлияния, патологические изменения со стороны мозолистого тела, супра- и инфратенториальные кровоизлияния, перивентрикулярные фокальные паттерны (гиперэхогенность и микрокисты<sup>5</sup>);
- **экстрацеребральные** — катаракта, плевральный выпот, префронтальный отёк, миокардит, гепато- и спленомегалия, асцит, кальцинаты в печени, выпот в перикард и брюшную полость, плацентомегалия, гиперэхогенный кишечник.

Зачастую специалисты задаются вопросом, результаты какого из исследований (**УЗИ или МРТ**) приоритетны в определении прогноза для новорождённого? На практике оба способа диагностики нужно рассматривать как **дополняющие друг друга методы визуализации** при исследовании мозга плода и прогнозировании постнатальных исходов<sup>1</sup>.

- Если нет признаков ВУИ при УЗИ и МРТ — прогноз для новорождённого благоприятный.
- Если признаки ВУИ не обнаружены при УЗИ, а на МРТ обнаружены незначительные характерные изменения, то прогноз для новорождённого также можно считать благоприятным.

\* Один из наиболее «ярких» и хорошо визуализируемых признаков и вместе с тем прогностически самых неблагоприятных.

- Если при УЗИ есть признаки ВУИ и они подтверждены на МРТ — прогноз неблагоприятный.

Важнейший метод для подтверждения инфицирования — **диагностический амниоцентез**<sup>1</sup>. Однако его **достоверность** зависит от срока выполнения, чётких указаний на который в российских нормативных документах нет. Так, в блоке «Цитомегаловирусная инфекция» Приказа №572н<sup>3</sup> регламентировано амбулаторное обследование в соответствии с рубрикой «Медицинская помощь матери при установленных или предполагаемых аномалиях и повреждениях плода», где прописана инвазивная диагностика без указаний о виде и сроках.

Согласно опубликованным в июле 2020 года **клиническим рекомендациям по роли УЗИ** в диагностике ВУИ Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (International society of ultrasound in obstetrics and gynecology, ISUOG)<sup>4</sup>, заболевание плода подтверждают при **обнаружении ДНК ЦМВ** в околоплодных водах методом ПЦР.

- Амниоцентез выполняют не ранее чем через 8 нед после предполагаемого заражения матери, на сроке 20 нед беременности и более (уровень рекомендаций В).

- Наиболее значимые факторы, которые ассоциированы с получением ложноотрицательных результатов, — временной интервал между заражением и амниоцентезом менее 8 нед и срок гестации на момент амниоцентеза менее 18 нед (уровень рекомендаций С).

Наличие IgM к ЦМВ **недостаточно** для диагностики недавнего первичного заражения, поэтому рекомендации ISUOG указывают на целесообразность одновременного серологического тестирования на IgM и IgG с определением **авидности\*** последних. Низкий (**менее 30%**) индекс авидности указывает на высокую вероятность инфицирования женщины в течение последних 3 мес<sup>4</sup>.

Для подтверждения внутриутробного инфицирования ЦМВ используют **количественную и качественную ПЦР** околоплодных вод<sup>6</sup>. Последняя обладает высокой чувствительностью и специфичностью (оба показателя

\* Авидность — прочность связи между антигеном и антителом.



достигают 98%). Количественную оценку используют для прогнозирования. Вирусная нагрузка менее  $10^3$  копий на 1 мл указывает на отсутствие симптомов в будущем, после родов, более  $10^5$  — на наличие выраженных клинических признаков инфекции у новорождённого. Диапазон от  $10^3$  до  $10^5$  копий на 1 мл — «серая зона», когда возможны оба варианта.

## Цитомегаловирус — проблемы регламентации

Смертность при клинически выраженной ЦМВ-инфекции в раннем неонатальном периоде достигает 7–12%<sup>7</sup>, и каждый из этих проблемных медицинских случаев может запустить «маховик» юридического преследования акушера-гинеколога, поскольку после верификации диагноза ВУИ возникнет резонный вопрос о качестве ведения беременной. А тот факт, что в действующих (и ныне пересматриваемых) клинических протоколах **учтены не все актуальные моменты**, существенно осложнит позицию защиты.

Например, врачи часто используют термины «внутриутробное инфицирование»\* и «внутриутробная инфекция»\*\* как синонимы. Всегда ли специалист чётко понимает, о чём он

пишет в первичной документации и что озвучивает беременной? Второе — наличие у плода инфекционно-воспалительного заболевания, верифицируют которое только с помощью инвазивного метода — амниоцентеза. Без этого исследования во время гестации невозможно **подтвердить или опровергнуть предварительный диагноз**.

С чего начать поиск ЦМВ в период гестации? Профессиональные сообщества и эксперты во всём мире **не пришли к единому выводу** о необходимости рутинного скрининга беременных на ЦМВ<sup>8–10</sup>. Российский Приказ №572н не содержит указаний на такое обследование при физиологическом течении беременности на амбулаторном этапе (за исключением ситуации с привычным невынашиванием)<sup>3</sup>. Обязательный скрининг на TORCH-инфекции в России отменён 7 лет назад<sup>11,12</sup>, — возможно, это правильное решение, поскольку только 3% беременных серонегативны (то есть не имеют специфических иммуноглобулинов классов М, А или G). Однако именно они — группа риска первичного инфицирования во время беременности.

\* Внутриутробное инфицирование — попадание инфекционного агента в организм плода, не обязательно влекущее за собой клинические проявления болезни.

\*\* Внутриутробная инфекция — инфекционно-воспалительное заболевание с характерными клиническими проявлениями.



[ Эксперты во всём мире не пришли к единому выводу о необходимости рутинного скрининга беременных на ЦМВ. Приказ №572н не содержит указаний на это обследование при физиологическом течении беременности на амбулаторном этапе. Обязательный скрининг на TORCH-инфекции в РФ давно отменён. ]

В новом российском клиническом протоколе по ведению нормальной беременности рутинный **скрининг на ЦМВ не рекомендован**<sup>13</sup>. Вместе с тем в проекте рекомендаций по лечению врождённой ЦМВ-инфекции указана **необходимость серологического обследования** беременных<sup>14</sup>. Можно только предполагать, что ассоциации профессионалов всё-таки договорятся и решат «судьбу» скрининга беременных на ЦМВ.

Логично предложить будущей матери обследование во время **прегравидарной подготовки**, но обращаемость пациенток в женскую консультацию на этом этапе крайне низкая (около 3–4%)<sup>15</sup>. Добавим, что Приказ №572н в блоке о **стационарном ведении беременных** во II триместре содержит указание на необходимость определения IgG к ЦМВ, если такое обследование не выполнено на амбулаторном этапе<sup>3</sup>.

## Парвовирусная инфекция — ведущая партия врача УЗД

В обнаружении парвовирусной ВУИ **УЗ-мониторинг** незаменим. Согласно рекомендациям ISUOG, его начинают через 4 нед после заражения матери или обнаружения специфических антител IgG и IgM. Показаниями к серологическому исследованию служат **контакт** с больным парвовирусом В19, наличие **характерной сыпи** у беременной или **водянки** у плода (уровень рекомендаций В), но при интерпретации анализов нужно учесть, что частота ложноотрицательных результатов определения IgM достигает 20–40%.

УЗИ выполняют каждые 1–2 нед вплоть до 12 нед после заражения (уровень рекомендаций В). Цель серийного исследования — выявление признаков **водянки плода**. Её характерная УЗ-картина включает<sup>16</sup>:

- асцит;
- плевральный и перикардиальный выпот;
- подкожный отёк;
- отёк плаценты.

Парвовирус В19 подавляет эритроидный росток, поэтому вышеперечисленные признаки обусловлены **анемизацией**. Другие патогенетические механизмы водянки включают сердечную недостаточность (как следствие вирусного миокардита) и нарушение функции печени<sup>16</sup>.

**Фетальную анемию** можно подтвердить с помощью доплерометрии средней мозговой артерии (СМА): в этом случае пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) **превышает 1,5 Мом**<sup>4,16</sup>. Чувствительность этого метода составляет от 83 до 100%, а специфичность — от 93 до 100%. Важно, чтобы указанное исследование не выполняли во время или сразу после периода активности плода (уровень рекомендаций С)<sup>4</sup>.

Повышенная ПССК СМА — **независимое показание** к УЗ-мониторингу по описанной выше схеме<sup>4</sup>. Если же она не достигает указанного выше значения, то необходимо исключить другие возможные причины отёка (синдром Дауна, синдром Нунана, идиопатическую водянку плода).

При тяжёлой анемии плода нужно решить вопрос о целесообразности амнио- или **кордоцентеза**, оценить количество фетального гемоглобина и ретикулоцитов, а при необходимости — выполнить **внутриутробную трансфузию**. Переливание

тромбоцитарной или эритроцитарной массы при парвовирусной ВУИ — один из тех редких терапевтических случаев, когда **выздоровление происходит «на кончике иглы»**.

Если срок беременности достиг 32 нед, следует рассмотреть возможность родоразрешения и направить пациентку в учреждение III уровня, где новорождённому с отёчным синдромом смогут оказать специализированную (в том числе высокотехнологичную) помощь.

## Парвовирусная инфекция — нормативная база

Парвовирус В19 широко распространён в человеческой популяции: 60–75% имеют к нему иммунитет, а серологические признаки **инфицирования в период гестации** регистрируют у 1–3% беременных (в условиях эпидемии — до 10%)<sup>4</sup>. Тем не менее Приказ №572н и российские клинические рекомендации по ведению нормальной беременности **не содержат указаний** по скринингу вызванного им заболевания<sup>13,17</sup>. Обследование с целью оценки риска инфекции может быть предусмотрено на региональном уровне.

[ Помимо коррекции верифицированной анемии плода рекомендовано родоразрешение при подтверждении врождённой ПВИ после 32 нед гестации. ]

В проекте клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВУИ, вызванной парвовирусом В19, отмечено, что этот возбудитель нечувствителен ко всем противовирусным препаратам<sup>18</sup>. Помимо коррекции верифицированной анемии плода (посредством внутриутробной трансфузии) рекомендовано **родоразрешение** при подтверждении врождённой ПВИ **после 32 нед гестации**. Но и эта мера представляет собой потенциально большую проблему, поскольку выживаемость детей с тяжёлой анемией весьма низкая.

## Краснуха — иллюзорная простота

Юансы есть и в ведении пациенток с подозрением на инфицирование таким, казалось бы, хорошо изученным, контролируемым и **прогностически понятным** заболеванием, как **краснуха**.

Исходы для плода коррелируют с гестационным сроком, на котором произошло инфицирование:

- до 12 нед — самый неблагоприятный прогноз, поскольку вероятность вертикальной трансмиссии достигает 80%, а ВПР — 85%;
- 12–30 нед — риск вертикальной трансмиссии ниже, при

УЗИ можно визуализировать признаки ВУИ, но грубых мальформаций, характерных для ВПР, нет;

- после 30 нед гестации вероятность вертикальной трансмиссии составляет около 60%, редко регистрируют УЗ-признаки ВУИ.

Гестационным сроком инфицирования обусловлена и УЗ-картина, специфические признаки которой врач УЗД выносит в заключение:

- в I триместре визуализируют отклонения в развитии, характерные для грубых внутриутробных пороков;
- во II триместре — паттерны ВУИ.

В зависимости от уровня органного поражения **специфичные УЗ-мальформации** при краснухе можно объединить в несколько групп:

- церебральные аномалии — микроцефалия, лейкоэнцефалопатия, кальцификация базальных ганглиев;
- пороки развития сердечно-сосудистой системы — открытый артериальный (боталлов) проток (визуализация возможна только после манифестации порока в неонатальном периоде) и стеноз либо атрезия лёгочного ствола (в зависимости от степени выраженности порок может быть диагностирован как внутриутробно, так и постнатально);
- офтальмологические поражения — катаракта, микрофтальмия;
- скелетные аномалии.

Гиперэхогенный кишечник и плацентит признаны неспецифическими УЗ-критериями.

## [ Инфицирование беременной до 12 нед служит показанием к искусственному аборту даже без подтверждения ВУИ с помощью инвазивного метода. ]

Инфицирование беременной до 12 нед служит показанием к искусственному аборту даже без подтверждения ВУИ с помощью инвазивного метода<sup>17</sup>. В остальных случаях (в том числе при **сомнительном результате\*** при тестировании на IgM в I триместре) амниоцентез выполняют не ранее 6 нед после первичной инфекции и 18–20 нед гестации (то есть с момента, когда начинается фетальное мочеиспускание), а для анализа плодного биоматериала применяют метод ПЦР с обратной транскрипцией<sup>4</sup>.

Если есть информация, что женщина ранее уже болела краснухой или была привита, то практической **необходимости** в её обследовании **нет**. Тем не менее российские нормативные документы не учитывают инфекционный анамнез при назначении профильного серологического скрининга — он показан **всем беременным**.

Обследование должно быть выполнено при первом визите беременной к врачу. Определение только IgG к вирусу краснухи — распространённая диагностическая ошибка,

\* К сомнительному результату («серой зоне») относят титр IgM от 20 до 25 МЕ/мл.

когда «положительные» по IgM пациентки **остаются неучтёнными**, а повторное обследование выполняют далеко не всегда. Это ведёт к выбору **неправильной тактики ведения** беременной.

Если женщине, согласно Приказу Минздрава России от 3 декабря 2007 года №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», показан **искусственный аборт** по поводу заболевания краснухой в I триместре (или контакта с больными краснухой при отсутствии иммунитета у беременной)<sup>17</sup>, то акушеру-гинекологу необходимо предпринять ряд тактических шагов в интересах пациентки и собственной юридической безопасности.

- При выявлении первичного инфицирования краснухой лечащий **врач не должен настаивать** на прерывании беременности. Задача акушера-гинеколога — в доступной форме объяснить пациентке все последствия этой ВУИ и сообщить о высоком (80–85%) риске **тяжёлых внутриутробных поражений**.
- При решении женщины **сохранить гестацию** — оформить **информированный отказ от прерывания беременности**.
- Прерывание беременности в случае инфицирования во II–III триместрах приказами не регламентировано.

## Токсоплазмоз — верь глазам своим

Как и при краснухе, прогноз для плода и новорождённого зависит от **срока гестации**, на котором произошло инфицирование токсоплазмозом:

- в I триместре — вероятность вертикальной трансмиссии не выше 15%, последствия для плода и новорождённого тяжёлые;
- во II триместре — риск вертикальной трансмиссии 60%, частота инфицирования средняя;
- в III триместре — вероятность вертикальной трансмиссии 30%, частота инфицирования незначительна, новорождённые, как правило, асимптоматичны.

УЗ-признаки токсоплазмоза могут быть церебральными и экстрацеребральными — они очень близки к **такowym при ЦМВ-инфекции**.

**Верификация** внутриутробного токсоплазмоза основана на обнаружении ДНК *Toxoplasma gondii* в амниотической жидкости.

- Амниоцентез выполняют как минимум через 4 нед после материнской инфекции и при сроке беременности более 18 нед (уровень рекомендаций В).
- Женщины должны быть проинформированы, что чувствительность современных молекулярных методов обнаружения ДНК *Toxoplasma gondii* в околоплодных водах составляет не более 90%, а при низкой концентрации ДНК возможны ложноотрицательные результаты<sup>4</sup>.

Общий риск врождённого токсоплазмоза при инфицировании матери без какого-либо лечения составляет от **20 до 50%**<sup>4</sup>. По данным обсервационного проспективного когортного исследования, исходы для новорождённого весьма разнообразны и могут зависеть от своевременного назначения антибиотикотерапии<sup>19</sup>.

## Токсоплазмоз — вопросов больше, чем ответов?

Регламент по скринингу на токсоплазмоз утверждён Приказом №572н<sup>3</sup>. Необходимо назначить обследование на **специфические иммуноглобулины** классов М и G каждой беременной при первом визите в женскую консультацию в I триместре. Однако если результаты отрицательны в первые 3 мес гестации, значит ли это, что **исключён риск инфицирования женщины** в оставшиеся 6—7 мес? Конечно, однозначно это утверждать нельзя. И хотя вероятность заражения токсоплазмой сохраняется каждый день, повторные **кратные обследования не предусмотрены**.

Представления экспертов российских профессиональных сообществ об оптимальных подходах к диагностике этой ВУИ расходятся. Так, в проекте рекомендаций по ведению **врождённого токсоплазмоза** серонегативным женщинам показан иммунологический серологический контроль каждые 8—12 нед<sup>20</sup>. Тем не менее новый протокол «Нормальная беременность» не включает определение IgG и IgM к токсоплазме по причине его низкой специфичности и большой доли ложноположительных результатов<sup>13</sup>.

Акушеру-гинекологу необходимо **проинформировать пациентку о профилактических мерах** в отношении токсоплазмоза, а также сделать запись об этом в первичной документации. Это очень простые, но действенные превентивные шаги:

- избегать контакта с кошками, поскольку испражнения именно этих животных — основной источник токсоплазм;
- если ухода за домашним животным не избежать, то осуществлять его необходимо в перчатках, а после тщательно мыть руки;
- не заводить новых домашних питомцев во время беременности, а если это случилось, то обследовать животных;
- употреблять в пищу только термически обработанное мясо;
- тщательно мыть овощи, фрукты, ягоды, зелень.



© uowwaka / shutterstock.com

[ Регламент по скринингу на токсоплазмоз утверждён Приказом №572н: назначать обследование на специфические IgM и IgG каждой беременной при первом визите в женскую консультацию в I триместре. ]

Если по результатам обследования у беременной выявлены IgM к токсоплазме, необходимо решить **вопрос о назначении антибиотикотерапии** (эта инфекция, в отличие от упомянутых ранее вирусных, чувствительна ко многим антибактериальным препаратам)<sup>21</sup>. Впрочем, единого мнения экспертов об эффективности нет.

Если у беременной обнаружены «анамнестические» антитела, то активная врачебная тактика не требуется — необходимо только наблюдение. **При подозрении на реинфицирование** назначают исследование **парных сывороток**, при этом оно должно проводиться в одной и той же лаборатории, а при анализе необходимо использовать идентичные тест-системы.

## Подведём итоги

В Приказе №572н есть однозначное указание, что если пренатальная диагностика подтверждает ВПР плода, то вопрос о прерывании и благоприятном/неблагоприятном прогнозе для жизни будущего ребёнка решается **консилиумом индивидуально** «...вне зависимости от срока беременности»<sup>3</sup>. Задача специалистов — информировать пациентку обо всех последствиях для плода и новорождённого, а право принять окончательное решение (о сохранении гестации или её прерывании) принадлежит самой беременной (и её семье). Только такой подход к столь сложному вопросу может **защитить и пациентку, и её лечащего врача**.



В заключение подчеркнём **основные моменты**, о которых необходимо помнить акушеру-гинекологу для того, чтобы оказать качественную помощь пациенткам и обезопасить себя от юридических коллизий.

- Если на каком-либо этапе у ребёнка обнаруживают признаки вирусной инфекции, то это не свидетельствует о наличии внутриутробного инфицирования. Младенец может заразиться постнатально, и существует масса внешних факторов, способствующих этому.
- Бич УЗИ — гипердиагностика, что влечёт за собой неоправданную терапию. Увидев в заключении специалиста критерии «взвесь в околоплодных водах» или «гиперэхогенный кишечник», акушер-гинеколог однозначно интерпретирует это как признаки ВУИ и назначает антибиотики, зачастую в комплексе с иммунокорректирующим лечением (крайне дискутабельным!). К негативным последствиям антибиотикотерапии относят не только рост антибиотикорезистентности, но и «**смазанность**» картины заболевания при его наличии и провоцирование дисбиотических изменений (и тогда уже бактериальный вагиноз может стать причиной множества других осложнений).
- При визуализации признаков, характерных для ВУИ, перед назначением терапии нужно подтвердить диагноз (с помощью инвазивных методик), но до этого момента имеет смысл включить женщину в группу риска.
- Безусловно, УЗ-критерии очень важны, однако для минимизации вероятности неверного диагноза, следствием которого неизбежно станет неправильная лечебная тактика, необходимо дообследование после УЗИ. Амниоцентез в регламентированные сроки — это инструмент борьбы с гипердиагностикой. И это тот самый случай, когда не надо спешить.
- Врач должен доступно объяснить женщине все нюансы конкретной медицинской ситуации и призвать её нести ответственность за состояние своего здоровья, здоровья плода и новорождённого.

Нюансы ведения пациенток с подозрением на **ЦМВ-инфекцию**.

- Гестационный срок инфицирования матери напрямую коррелирует с риском заражения плода и обратно пропорционален неблагоприятному исходу у новорождённого.
- Метод выбора диагностики ВУИ — диагностический амниоцентез после 20 нед с количественной и качественной ПЦР-диагностикой околоплодного материала.
- 90% инфицированных новорождённых **асимптоматичны**, но 10% обречены на тяжёлые неврологические нарушения.
- Если у плода выявлены УЗ- и МРТ-паттерны инфицирования, то прогноз неблагоприятный. С другой стороны, если при высоком риске заражения получены нормальные результаты УЗИ и МРТ, то прогноз благоприятный, а новорождённый будет асимптоматичным. Тем не менее задержка умственного развития встречается и при изолированных УЗ-маркёрах, таких как гиперэхогенный кишечник и гепатоспленомегалия без повреждений структур головного мозга.
- Прогнозирование исхода во II триместре пока затруднительно, и это основной момент, осложняющий работу врача.

Нюансы ведения пациенток с подозрением на **парвовирусную инфекцию**:

- парвовирусная инфекция — одна из трёх основных причин отёка плода;
- эта ВУИ — проблема II триместра, очень редко — III;
- если выявлены IgM «+» и IgG «+» или «-», анемия плода (асцит и/или отёк, ПССК СМА выше 1,5 МоМ) — вероятность ВУИ высока;
- **УЗ-мониторинг** начинают через 4 нед после заражения матери или сероконверсии, далее УЗИ выполняют каждые 1–2 нед, вплоть до 12 нед после заражения;
- перинатальная смертность, по сведениям различных исследователей, после проведённого лечения не превышает 6–10%;
- если инфицирование произошло на поздних сроках, то тактика — родоразрешение (с 32 нед).

Нюансы ведения пациенток с подозрением на **краснуху**:

- инфицирование краснухой в I триместре ассоциировано с 80% частотой вертикальной трансмиссии и с 85% частотой ВПР;
- «золотые» правила диагностического амниоцентеза при краснухе — применение ПЦР с обратной транскрипцией, срок выполнения процедуры — не ранее 6 нед после предполагаемого первичного инфицирования и после 18–20 нед гестации.

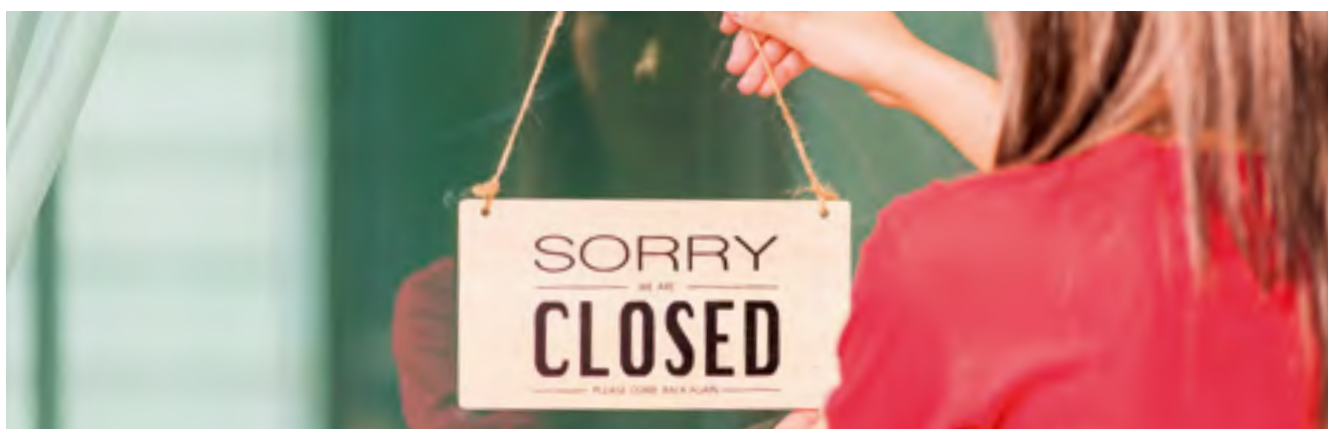
Основные нюансы ведения пациенток с подозрением на **токсоплазмоз**:

- метод диагностики — амниоцентез после срока 18–19 нед гестации и через 4 нед после инфицирования матери;
- точность ПЦР-диагностики зависит от лаборатории, где производилось исследование, поэтому даже при получении отрицательных результатов не рекомендуется прекращать лечение;
- церебральные мальформации при токсоплазмозе идентичны таковым при ЦМВ, однако кальцинаты в печени более характерны для токсоплазменного поражения;
- антибиотикотерапия значительно снижает риск неврологических осложнений у новорождённых.



Сколько бы ни было мнений консультантов, определяет тактику ведения и принимает **окончательное решение** только лечащий врач, а для беременной это акушер-гинеколог. Именно поэтому ему необходимо правильно и адекватно **интерпретировать УЗ-заключения**.

Что касается качественного **обновления нормативных документов**, то это сложно осуществить без **активного участия практических врачей** в обсуждении проектов гайдлайнов на конференциях и конгрессах. Более того, между собой должны продуктивно контактировать и **различные профессиональные ассоциации** с целью принятия единообразных решений по принципиальным вопросам. Это **единственный путь к улучшению ситуации** и признанию проблемы ВУИ **междисциплинарной**. **SP**



# КОК при эндометриозе: исключить off-label

КОК, эндометриоз и тазовая боль: современная парадигма



**Авторы:** Марина Борисовна **Хамошина**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН; Ольга Анатольевна **Раевская**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры; Snezhana Владимировна **Волкова**, аспирант той же кафедры; Марианна Заурбиевна **Абитова**, аспирант той же кафедры (Москва)

**Копирайтинг:** Дарья Яцышина, Юлия Бриль

Во многих отечественных и зарубежных научных работах последнего десятилетия так или иначе обсуждают нишу применения КОК при **эндометриозе**. Причина их публикационной востребованности понятна: **выраженность симптомов**, предположительно связанных с этим заболеванием, прежде всего тазовой боли, как правило, **снижается**. Кроме того, КОК доступны по цене и ассоциированы с рядом таких значимых для женского здоровья положительных эффектов, как профилактика анемии<sup>1</sup>, улучшение состояния кожи и волос, нивелирование проявлений предменструального синдрома, нормализация менструального цикла и др.

Однако есть один крайне важный нюанс, который нельзя игнорировать сегодня, в эпоху клинических рекомендаций и правовой медицины: ни один из зарегистрированных в РФ и мире КОК не имеет в инструкции по применению **показания** «эндометриоз», а значит, их огульное назначение попадает в категорию off-label, что делает врача юридически уязвимым.

Попробуем разобраться в тонкостях применения КОК при этом заболевании, чтобы улучшить качество жизни женщины, не идя вразрез с отечественными нормативными документами.

Эндометриоз — эстрогензависимое **доброкачественное** гинекологическое заболевание, нередко очень тяжёлое и даже инвалидизирующее<sup>2</sup>. Его экстрагенитальные проявления парадоксальны — от носового кровотечения до катамнеального пневмоторакса. Врач акушер-гинеколог, как правило, сталкивается с **типичными**, широко описанными в литературе жалобами на тазовую боль и бесплодие<sup>3,4</sup>. Предположить эндометриоз можно и по ряду других симптомов: нарушение менструального цикла (чаще при яичниковой локализации) и функций органов, вовлечённых в спаечный процесс, выделения «шоколадного цвета», но самый главный признак, служащий ориентиром в диагностике и лечении, — болевой синдром, циклический или постоянный<sup>5</sup>. Этот же симптом определяет **тяжесть заболевания** и качество жизни женщины.

Жалобы на боль в области малого таза на гинекологическом приёме<sup>6,7</sup> предъявляет каждая третья пациентка репродуктивного возраста, причём выраженность боли может быть от едва заметной до «агрессивной», невыносимой, ограничивающей ежедневную физическую и рабочую активность<sup>8</sup>. При сочетании боли с **эмоциональными и психическими последствиями** для сексуальных и семейных отношений пельвиалгию (особенно длительную — более 6 мес) приравнивают к инвалидизирующим состояниям<sup>9,10</sup>. «Жертвы» эндометриоза, как правило, совсем молоды и находятся в возрасте надежд и радужных планов на жизнь, которые приходится реализовывать «в плену собственного тела». Вследствие изматывающего болевого синдрома забота о себе и семье зачастую становится неосуществимой. Именно поэтому **купировать боль** — первоочередная задача врача в контексте не только медицинской проблемы, но и качества жизни пациентки и её семьи.

## Сквозь призму хронической боли

Неприятное **сенсорное и эмоциональное переживание** — такое определение дают основному предмету своей деятельности эксперты Международной ассоциации

по изучению боли (International association for the study of pain, IASP)<sup>11</sup>. Благодаря ноцирецепторам и потоку импульсов, направленных от них в нервную систему, алгезия информирует о повреждении органов и тканей или предупреждает о его угрозе. Однако функционал «сторожевого пса организма» и **адаптивное влияние** боли характерны для **остро** возникшего симптома, но не для хронического.

**Постоянная активация** болевых рецепторов **дезорганизует** работу нервной системы, в результате чего даже незначительный стимул со временем воспринимается нервной системой как сильный (гипералгезия). Ситуация усугубляет-

ся при смене характера раздражения с транзиторного на постоянный. Передаваемые чувствительными клетками «сведения» могут быть «неправильно понятыми», в результате чего практически **все сигналы**, поступающие от тканей и органов, вызывают **«извращённую» ответную реакцию**, даже если прямого повреждения нет.

Неврологи отводят мускульному компоненту не последнюю роль в **формировании синдрома хронической тазовой боли (ХТБ)**. Практически у каждой пациентки специалисты отмечают постуральный дисбаланс — **нарушение тонусно-силовых взаимоотношений мышц**, прикрепляющихся к костям таза. Дис-

## Эволюция представлений об эндометриозе

На протяжении истории человечества отношение к эндометриозу тоже «эволюционировало». Во времена Гиппократов «удушение матки» считали карой женщины за бездетность, в Средние века его связывали с психическими расстройствами и «похотливостью», в эпоху Возрождения — с сексуальным воздержанием, в XVII веке — с колдовством, в XVIII — с воспалением<sup>5</sup>. И только появление микроскопа позволило детально исследовать субстрат болезни и определить её причины: в 1860 году профессор-патологоанатом из Вены Карл фон Рокитанский (Karl von Rokitansky) впервые описал железы эндометрия и элементы стромы в патологических образованиях репродуктивных органов<sup>12</sup>. Несколько десятилетий спустя «удушению матки» присвоили современное название.

С тех пор своё подтверждение получили много научных гипотез о развитии эндометриоза. Две самые известные из них — теория «ретроградной менструации» и целомическая, однако ни одна из них в полной мере не объясняет все варианты и формы заболевания.

Сравнительно недавно была выдвинута интересная **«гипотеза бактериального загрязнения»**<sup>13</sup>, основанная на обнаружении множества эндотоксинов в брюшной полости пациенток с эндометриозом. Один из них — **липополисахарид**, продуцируемый бактериями, способный активировать провоспалительную реакцию и потенцировать прогрессирование болезни. Повышенную концентрацию липополисахарида обнаруживают в менструальной крови и брюшной жидкости женщин, страдающих этим заболеванием<sup>14</sup>.

Дальнейшее изучение фактов в пользу новой гипотезы ограничивала трудность/невозможность вычисления состава бактериальных сообществ с помощью традиционного метода культивирования. В 2017 году Chen и соавт. применили метод секвенирования генов (16S rRNA), чтобы выяснить, какие микроорганизмы составляют сообщество женского репродуктивного тракта и поверхности брюшины<sup>15</sup>. С помощью метагеномного анализа<sup>16</sup> были «расшатаны» традиционные представления о **стерильности матки** и открыты новые перспективы для исследования патогенеза болезней женских половых путей, в том числе прогрессирования эндометриоза.

Не исключено, что тазовая боль при эндометриозе и сам эндометриоз имеют гораздо больше общего, чем нам кажется в настоящее время. Это поможет повлечь смену парадигмы. Ждём новых открытий?!

функция опорно-двигательной системы поддерживает фоновый поток сенситивных импульсов в отделы нервной системы, откуда поступает рефлекторная команда к ещё большему сокращению миоцитов. Такая постоянная и неконтролируемая болевая стимуляция омрачена дополнительным фактом — истощением или **недостаточностью антиноцицептивных систем** (серотонин, нейрокинины). Эти изменения вкупе с патологической нервно-мышечной реактивностью влияют на тяжесть проявлений ХТБ<sup>17</sup>.

[ В развивающихся странах тазовая боль в сочетании с бесплодием формирует альтернативный «золотой стандарт» диагностики эндометриоза. ]

Пельвиалгия **многолика**: диспареуния, дизурия, дисменорея или не связанная с менструацией и другими женскими «провокаторами» болевая симптоматика. Следует отметить, что сочетание перечисленных нарушений индивидуально, кроме того, **вариабелен** характер болевого синдрома — его длительность, выраженность, связь с менструальным циклом или овуляцией, иррадиация, гипералгезия (поясничная область, крестец, копчик, задний проход, промежность, бедро). Парадоксально, но у 1,5% пациенток с ХТБ обнаружить явный **патологический субстрат** с помощью обширного комплекса лабораторных и инструментальных исследований не удаётся вообще<sup>18</sup>.

Эти и вышеперечисленные нюансы подталкивают исследователей искать дополнительные факторы-триггеры ХТБ и терапевтические варианты, уменьшающие тяжесть клинических симптомов.

## Опрос при боли: чек-лист

В задачи опроса входит составление «полного досье» на боль, включая её **локализацию**, характер, время возникновения, принимаемые препараты, сопутствующие симптомы, физическую активность, общее состояние пациентки (в том числе нервно-психическое). Детальный расспрос позволяет не только предположить эндометриоз, но и выявить очевидные причины болей, с ним не связанных.

Характеристики боли, связанной с эндометриозом, главным образом зависят от **расположения** и активности гетеротопий<sup>19</sup>. Однако интересно отметить парадокс — у женщин с верифицированным диагнозом может наблюдаться **обратная зависимость интенсивности** боли от стадии заболевания. Возможно, это обусловлено постепенным «привыканием» к болевым ощущениям в рамках адаптивных возможностей организма. И, напротив, даже после радикальной операции пациентку может беспокоить боль.

## Верифицировать нельзя лечить

**Болевой синдром**, связанный с органами малого таза, **широко распространён** у представительниц женской популяции. В частности, у подростков он чаще ассоциирован с менструацией (до 94%)<sup>5,20,21</sup>. При этом выраженность дисменореи различается: от вполне приемлемой до влияющей на концентрацию внимания во время работы или учебных занятий, вплоть до отказа от их посещения<sup>22</sup>.

В настоящее время эксперты едины во мнении, что ХТБ различного характера (дисменорея, дизурия, дисхезия и диспареуния) может быть **признаком эндометриоза**<sup>5</sup>. Так, у 75% молодых женщин с ХТБ заболевание подтверждается эндоскопически<sup>22</sup>, а пациентки с аденомиозом в ходе опроса указывают на **выраженные менструальные боли** в пубертате<sup>23</sup>. При наличии таких симптомов клиницист имеет основания назначить лечение болевого синдрома без лапароскопии, а исключить или подтвердить эндометриоз поможет МРТ.

Помогает в диагностике и **клинико-anamnestический подход**.

- Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии.
- Указание на внутриматочные вмешательства.
- Цикличность клинических проявлений.
- Увеличение матки (вплоть до 6–10 нед.).
- Латеропозиция или ретрофлексия матки.
- Болезненность матки при осмотре.
- Наличие признаков спаечного процесса.

В странах с низкими ресурсами здравоохранения тазовая боль в сочетании с бесплодием формирует альтернативный «золотой стандарт» диагностики эндометриоза<sup>4,24</sup>. В экономически благополучных государствах верификация возможна только при лапароскопической или иной визуализации гетеротопий (желательно с гистологическим подтверждением), но охватить этой инвазивной процедурой всех нуждающихся (а это практически каждая десятая женщина репродуктивного возраста) невозможно, поэтому **диагноз** у большинства пациенток так и остаётся до поры до времени **предположительным**, а лечение назначают **эмпирически**.

Боль в области таза крайне негативно влияет на качество жизни и **психическое здоровье** пациенток; для них характерны **высокий уровень тревоги и депрессии**, потеря работоспособности, ограничения социальной активности. **Наличие хронического болевого синдрома** — вот та самая **важная переменная**, которую следует учитывать при оценке взаимосвязи между эндометриозом и качеством жизни женщины. **Боль**, особенно хроническая, — это **отдельный диагноз**.

Цели лечения эндометриоза<sup>3,4</sup>.

- Деструкция гетеротопий.
- Преодоление бесплодия.
- Купирование симптомов, в том числе болей.
- Предотвращение прогрессирования и профилактика рецидивов (особенно после оперативного лечения).

При ведении пациентки с ХТБ самая **главная задача** — **купировать боль** вне зависимости от причин её возникновения и предотвратить новую атаку. С разными проявлениями ХТБ работают неврологи, психиатры, хирурги, физиотерапевты, а врач акушер-гинеколог при обоснованном подозрении на эндометриоз может назначить препараты **первой линии соответствующей диагносту терапии**<sup>25</sup>.

## Назначение без off-label

Эксперты Международного консенсуса по ведению женщин с эндометриозом к первой линии терапии относят НПВС, пероральные гестагены и КОК. Эти средства можно назначать при **предположительном диагнозе**: они достаточно эффективны в купировании боли, доступны по цене и хорошо переносятся больными.

Документ **ESHRE** содержит информацию, что приём КОК способствует первичной и вторичной профилактике эндометриоза<sup>26</sup>. Эксперты **PISE** при болевом синдроме также допускают назначение КОК в качестве препаратов первой линии и рекомендуют информировать женщину с подозрением на эндометриоз о безопасности **гормонотерапии для будущей фертильности**<sup>27</sup>.

КОК реализует **терапевтические эффекты** при эндометриозе посредством **центрального** (антигонадотропного) и **периферического** (противовоспалительного и антипролиферативного) механизмов. Центральное действие, помимо подавления овуляции, может препятствовать формированию **невропатического компонента** при ХТБ.

Выбор препаратов этой группы при дисменорее в молодом возрасте оправдан<sup>19,28,29</sup>: они **тормозят пролиферацию эндометрия**, что ассоциировано со снижением синтеза простагландинов, уменьшением боли и объёмов кровопотери. Однако всё это полезные плейотропные эффекты, а самый главный **критерий назначения КОК** — необходимость в регулярной контрацепции и предупреждение незапланированного зачатия, в том числе у женщины с эндометриозом, что отражено в критериях качества оказания медицинской помощи<sup>28</sup>. Даже при минимальных признаках заболевания крайне опасно **прерывать** нежеланную беременность, поскольку аборт — доказанный фактор риска прогрессирования болезни, а масштаб вреда для репродуктивной системы сопоставим с терактом — и там и там последствия непредсказуемые.

У текущей пользовательницы КОК риск манифестации эндометриоза снижен на 37%, но после отмены гормональной контрацепции он постепенно возрастает

## Микронутриентный след

В последние годы обнаружена любопытная связь между **тяжестью болевой симптоматики** и уровнем микронутриентного статуса пациенток. Прежде всего это дефицит витамина D, который в форме кальцитриола принимает активное участие в регуляции клеточного роста и ангиогенеза, реализации функции гормонов (инсулина, эстрогенов, прогестерона, тестостерона), а также обладает противовоспалительным, противоопухолевым и антигипертензивным действием<sup>24</sup>.

Так, в нескольких научных работах<sup>30–32</sup> и метаанализах<sup>33</sup> отмечена отрицательная связь между выраженностью боли и уровнем 25(OH)D в крови, при этом дотация витамина D достоверно уменьшает болевой синдром. Наши собственные данные свидетельствуют об обратном — чем меньше витамина D, тем более выражена боль<sup>34</sup>. В реализации этого эффекта задействованы **несколько механизмов**.

- Увеличение уровней Т-хелперов и Т-супрессоров с противовоспалительной активностью.
- Ингибирование синтеза простагландина в фибробластах.
- Подавление продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2).
- Участие в **метаболизме нейротрансмиттеров** (серотонина, ГАМК, ацетилхолина, дофамина) и модуляция способности нервных клеток анализировать полученную информацию<sup>33,35</sup>.

Немалый интерес вызывает ассоциация недостаточности витамина D и **эндометриоза**. Как выяснилось, холекальциферол может провоцировать развитие заболевания и усугублять его тяжесть. И хотя изучение этого вопроса ещё далеко от завершения, результаты опубликованных научных работ красноречивы.

- Добавление к культуре эндометриоидных клеток активной формы витамина D (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) угнетает их жизнеспособность и синтез ДНК<sup>36</sup>.
- У женщин с тяжёлым течением этого заболевания содержание в крови холекальциферола значительно ниже, чем у пациенток с лёгкой формой<sup>34,36,37</sup>.
- Уровень 25(OH)D ниже нормального достоверно чаще выявляют у женщин с гетеротопическими очагами, чем без патологических находок (80 и 33,3% соответственно; p<0,001), а выраженность дисменореи, ХТБ, диспареунии коррелирует с недостаточностью или дефицитом микронутриента (ОР 4,4; ДИ 95% 1,12–16,84)<sup>38</sup>.
- Размер кист у пациенток с гиповитаминозом D больше, чем у тех, чьи лабораторные показатели свидетельствовали о достаточной обеспеченности холекальциферолом (40,2±22,6 и 26,7±12,1 мм соответственно; p=0,03)<sup>39</sup>.
- Результаты 14-летнего анализа (n=72 556) по изучению распространённости эндометриоза и его связи с диетическими предпочтениями подтверждают, что потребление большого количества молочных продуктов в качестве пищевого источника витамина D уменьшает риск этого заболевания на 18% (ОР 0,82; ДИ 95% 0,71–0,95)<sup>40</sup>.

И, наконец, ещё один фактор усугубляет проявления дисменореи — **эмоциональные расстройства**. Перепады настроения, раздражительность служат проявлением предменструального синдрома, однако дополнительно они отягощают болезненную симптоматику и сами по себе **сильнее выражены** у пациенток с **недостатком витамина D**<sup>41,42</sup>. По данным клинического наблюдения с участием 184 женщин, дотация холекальциферола значимо **уменьшает депрессивные проявления и боль** у пациенток с дисменореей<sup>41</sup>.

Как видно, результаты исследований красноречиво говорят об ассоциации недостаточности витамина D и выраженности болевой симптоматики. Именно поэтому у женщин с пельвиалгией необходимо определить концентрацию 25(OH)D и непременно скорректировать его низкое содержание.

в сравнении с популяцией. Это означает, что отменять контрацептив нужно при планировании беременности, а не просто так, и тем более не для «отдыха от гормонов». Приём КОК отлично «маскирует» симптомы, но не провоцирует болезнь<sup>43</sup>. Впрочем, ни один из существующих методов медикаментозного или хирургического лечения эндометриоза не может «окончательно и бесповоротно» справиться с этим древним заболеванием.

[ При выборе между лекарственными препаратами в каждом конкретном случае ориентиром для акушера-гинеколога служат особенности течения заболевания, а также потребности пациентки. ]

Терапевтическое действие КОК при эндометриозе связано со следующими механизмами.

- Подавляют овуляцию, а значит, и выброс в брюшную полость медиаторов воспаления.
- Тормозят пролиферацию эндометрия (особенно лекарственные средства с диеногестом), оказывая тем самым противорегидивное действие.
- Снижают плотность нервных волокон в гетеротопиях.

Результатом может стать атрофия как эутопического, так и эктопического эндометрия.

Клинически в числе неконтрацептивных преимуществ КОК, актуальных для эндометриоза, можно назвать:

- снижение выраженности болевого синдрома;
- подавление активности эндометриодных гетеротопий;
- улучшение эмоционального статуса и/или уменьшение проявлений синдрома предменструального напряжения;
- купирование анемического синдрома.

## Гестаген выбора

Медикаментозное лечение эндометриоза — болезни загадок и предположений — должно быть непрерывным и длительным, а значит, КОК, назначенные пациенткам по показанию «контрацепция», должны быть отме-

нены по веским основаниям (только при планировании беременности или возникновении противопоказаний)<sup>25,45</sup>. Выбирая КОК, важно учитывать не только противозачаточное действие, но и вид гестагена и отдавать предпочтение средствам с ожидаемым и доказанным терапевтическим действием. Таким прогестагеном по праву признан диеногест. Его тандем с эстрогенами результативен для контрацепции и регуляции интерге-

нетического интервала у пациенток с эндометриозом.

Накоплено много доказательств результативности диеногеста при эндометриозе. Он подавляет рост гетеротопических очагов за счёт сразу нескольких механизмов.

- Предотвращает появление новых очагов поражения и вызывает регресс уже имеющихся.
- Снижает прогрессирование выраженности боли.
- Уменьшает пролиферацию эндометриодных клеток.
- Угнетает экспрессию факторов роста нервных волокон и провоспалительных цитокинов — VEGF, простагландинов, ФНО- $\alpha$ .
- Тормозит неоангиогенез<sup>28</sup>.

В эутопическом эпителии диеногест снижает клеточную пролиферацию и менструальную кровопотерю (уменьшает риск анемизации)<sup>1</sup>, а также создаёт предпосылки для улучшения имплантации в будущем.

На основании данных всех основных действующих международных и отечественных рекомендаций можно интегрировать КОК с диеногестом в менеджмент пациенток с эндометриозом как:

- эмпирическую терапию лёгкой/умеренной тазовой боли у женщин, не планирующих беременность (в течение минимум 3 мес с последующим решением вопроса о длительном применении в случае положительного эффекта);

- контрацепцию у больных с эндометриозом (не менее 6 мес, предпочтительнее в пролонгированном режиме);
- профилактику рецидивов после хирургического лечения при отсутствии репродуктивных планов (не менее 24 мес).

С учётом эффективного влияния диеногеста на гетеротопические эндометриодные очаги целесообразно рекомендовать КОК с этим компонентом (например, 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста\*). Такой выбор позволяет не только уменьшить болевой синдром, снизить объём менструальной кровопотери, нивелировать ятрогенный риск потери минеральной плотности костной ткани, но и одновременно с этим предупредить нежеланную беременность.



Решение лечебных задач должно быть строго индивидуализированным. Не существует лучшего способа купирования проявлений эндометриоза как такового, равно как и не изобретён способ полного излечения болезни.

Если сексуально активная женщина не планирует рождение ребёнка в ближайшее время, то КОК для неё — **обоснованный выбор**, поскольку позволяет не только подавить симптомы болезни, но и предупредить нежеланное зачатие. Согласно критериям оценки качества медицинской помощи, разработанным рабочей группой клинических рекомендаций, КОК могут быть назначены для купирования тазовой боли, связанной с эндометриозом, при потребности в контрацепции и отсутствии противопоказаний<sup>28</sup>.

Только опираясь на текущие и будущие потребности женщины, используя современные технологии, клиницист может добиться конкретных целей: облегчить симптомы, улучшить качество жизни молодых пациенток и помочь им обрести счастье материнства в желаемое время, в том числе такое непростое, как сегодня. **SP**

\* Один из зарегистрированных в России препаратов с таким составом имеет торговое название «Силует».

Библиографию см. на с. 146–158.

# 60 ЛЕТ ЭПОХАЛЬНОЙ РАЗРАБОТКЕ!

60 ЛЕТ КОНТРАЦЕПТИВНОЙ ТАБЛЕТКЕ: ПРЕИМУЩЕСТВ БОЛЬШЕ РИСКОВ\*



**Вывод:** За 60 лет состав КОК претерпел значительные изменения. Сегодня это надёжный рабочий инструмент врача, в том числе благодаря дополнительным лечебным свойствам. Грамотное контрацептивное консультирование (с учётом противопоказаний и рисков) — залог высокой приемлемости и сохранения здоровья женщин.

\* ACOG Practice Bulletin No. 110: Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 115. №1. P. 206–218. [PMID: 20027071]

ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions // Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 133. №2. P. e128–e150. [PMID: 30681544]

Robakis T., Williams K.E., Nutkiewicz L. et al. Hormonal contraceptives and mood: review of the literature and implications for future research // Curr. Psychiatry Rep. 2019. Vol. 21. №7. P. 57. [PMID: 31172309]

Schneyer R., Lerma K. Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 30. №6. P. 414–418. [PMID: 30239373]

\*\* Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. e927. [PMID: 20223876]

\*\*\* Для определённых КОК с доказанной эффективностью и зарегистрированными показаниями.