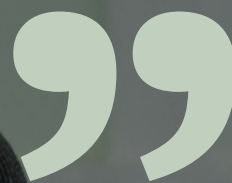




Opinion Leader

лидер мнений



**Врачу не нужно
ничего придумывать,
надо только делать
то, что описано
в современных
руководствах**

*Доктор медицинских
наук, профессор,
член-корреспондент РАН*

**РАДЗИНСКИЙ
Виктор Евсеевич**

~ С. **04** ~

3 (32) 2020

ГИНЕКОЛОГИЯ

БРУДИМАММА®

Для лиц старше 18 лет.

СЛАГАЕМЫЕ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ*



БУДУЩЕЕ В ВАШИХ РУКАХ!

Капсулы БРУДИМАММА предназначены для покрытия суточной потребности организма женщины в незаменимых жирных кислотах **ОМЕГА-3, в основных витаминах и в важных микроэлементах** в период подготовки к беременности (в том числе в программах ВРТ), во время беременности и в период кормления.*

www.brudimamma.ru

* данные компании "Бруди Лаб". **ФГБУ «НИИ питания» РАМН и ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологий".



СБАЛАНСИРОВАННОСТЬ

Все ингредиенты и их количество подобраны согласно нормам физиологического потребления.



СООТВЕТСТВИЕ СТАНДАРТАМ

Состав продукта соответствует требованиям таможенного союза.



ПРОВЕРЕН НА ТОКСИЧНОСТЬ

Проверки проводились в двух независимых лабораториях.**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

Дистрибьютер на территории РФ: ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», 121357, г. Москва, ул. Вересаева, д. 8 ИНН: 7731241639, ОГРН: 1027739304130

OL

Opinion Leader

лидер мнений

Издатель

АННА ГУРЧИАНИ

Главный редактор

СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА

Арт-директор

ЕЛЕНА МАППЫРОВА

Фотограф

НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303 от 01 июля 2016 года.

Издательство «Лидер Мнений»
125412, г. Москва, ул. Ангартская,
д. 55, оф. 6 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных номеров журнала можно бесплатно скачать на сайте:

www.opinionleaderjournal.com

Журнал распространяется бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 10.03.2020

Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Радзинский Виктор Евсеевич

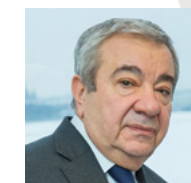
Перепечатка материалов, опубликованных в журнале Opinion Leader, допускается только по согласованию с редакцией.

3 (32) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Гинекология

Содержание



04–11

КРУПНЫМ ПЛАНОМ

В. Е. Радзинский /

Врачу не нужно ничего придумывать, надо только делать то, что описано в современных руководствах

12–17

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

В. Е. Радзинский /

«Русский крест»: медицинские аспекты демографии и репродукции

18–24

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, А. Н. Ахматова, А. В. Минаева, Ф. У. Рамазанова /

Биоценоз влагалища: современная парадигма терапии и профилактики нарушений в анамнезе

26–32

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В. М. Кулешов /

Особенности назначения менопаузальной гормональной терапии у пациенток с эндометриозом

ГИНЕКОЛОГИЯ

1 ~ Opinion Leader ~ # 32. 2020 ~ Гинекология



3 (32) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Гинекология

Содержание

34–38

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

О. К. Доронина, Н. В. Соловей /

**Роль пробиотиков
в современной акушерско-
гинекологической
практике**

46–52

ИННОВАЦИИ

О. К. Доронина, Э. Н. Дейлидко /

**Использование
обогащенной тромбоцитами
аутоплазмы в программах
экстракорпорального
оплодотворения у
пациенток с бесплодием
на фоне хронического
эндометрита**

40–45

НОЗОЛОГИЯ

М. Р. Оразов, Р. Е. Орехов /

**Боль при менструации:
где, почему, у кого и как
избавиться**

IV Общероссийская
конференция

9–11 апреля 2020 года
Москва



FLORES VITAE

Педиатрия
и неонатология

В научной программе

Общие вопросы

- Десятилетие детства в России: проблемы, задачи, перспективы. Итоги первого года.
- Клинические рекомендации. Как повлияют изменения законодательства на работу врача?
- Преемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы. Обсуждаем болевые точки.
- Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: как изменить привычный, но ошибочный образ действий в практике неонатолога и педиатра?
- Вакцинация детей с отклонениями в состоянии здоровья: от теории к практическим результатам.
- Школа. УЗ-критерии внутриутробной инфекции.

От синдрома...

...к диагнозу и тактике

- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Метаболический синдром и ожирение: принципы индивидуализированной тактики пищевого поведения.
- Синдром функциональных нарушений ЖКТ у детей. Хронический болевой абдоминальный синдром.
- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Внутриутробное инфицирование: критерии постановки диагноза и принципы рациональной антибиотикотерапии. Синдром гепатоспленомегалии как отправное звено диагностического поиска.
- Синдром повреждения лёгких: каковы «безопасные» концентрации и режимы? Современные технологии респираторной поддержки.
- Дети с перинатальными повреждениями ЦНС и скорректированными пороками развития.
- Ребёнок, родившийся недоношенным, в практике педиатра. Как обеспечить «догоняющий рост»?
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Орфанология и паллиативная помощь в неонатологии и педиатрии: если вылечить нельзя, то помочь — можно!
- Питание детей раннего возраста — общее решение широкого спектра проблем.
- Болезни кожи у детей: диагноз как детектив.
- Школа детской гастроэнтерологии.
- Школа детской кардиологии.
- Онконадзорность в педиатрии.
- Семейно-ориентированные технологии в ОРИТ.
- Лечение питанием — посиндромная нутритивная коррекция в неонатологической практике.

Место проведения:

«AZIMUT Отель Олимпик Москва» (Олимпийский пр-т, д. 18/1)

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens



StatusPraesens
profmedia



spnavigator

ВРАЧУ НЕ НУЖНО НИЧЕГО ПРИДУМЫВАТЬ, НАДО ТОЛЬКО ДЕЛАТЬ ТО, ЧТО ОПИСАНО В СОВРЕМЕННЫХ РУКОВОДСТВАХ

Главное, чтобы оперативно отбрасывалось все устаревшее и внедрялось новое

**Заведующий
кафедрой акушерства
и гинекологии
РУДН, заслуженный
деятель науки РФ,
членкор РАН, д. м. н.,
профессор Виктор
Евсеевич Радзинский
об акушерской
агрессии, нормативной
документации,
современном обучении
врачей и эндокринной
гинекологии**

Профессор В. Е. Радзинский — один из ведущих акушеров-гинекологов страны, сфера научных и практических интересов которого охватывает все аспекты репродуктивного здоровья — от эмбриогенеза до постменопаузы. Он уделяет большое внимание тесной связи образования, научной и практической деятельности врача.

— Виктор Евсеевич, как и в других врачебных специальностях, в акушерстве и гинекологии есть свои насущные проблемы и нерешенные вопросы. Одна из таких животрепещущих тем — лечение гормональными препаратами.

— Гормоны — это основа жизни, самая древняя система, которая передает клеткам, тканям, органам сигнал от генома к дальнейшей деятельности. В ближайшие 20 лет отомрут 80% всех лекарств. Уже отмирают те, у которых слабая доказательная база. Есть прекрасный сайт Минздрава, где опубликованы названия средств с недоказанной эффективностью. Надеюсь, что ситуация, когда врачи десятками назначают пациентам препараты, да еще за их деньги, существенно улучшится. А вот из тех 15–20% препаратов, которые реально необходимы, первыми к назначению будут гормоны. Весь наш организм — это гормоны, эндокринная система.

В цивилизованных странах не существует отдельной специальности «эндокринолог». В будущем и у нас лечить диабет и щитовидную железу будут врачи об-

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов.

В 1970 году окончил Киевский медицинский институт по специальности «лечебное дело». С 1970 по 1985 год работал врачом — акушером-гинекологом, заведовал акушерским отделением клинической больницы № 22 г. Киева. В 1975 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Дыхательная функция митохондрий плаценты в зависимости от различных методов родостимуляции». В 1985 году защитил докторскую диссертацию на тему: «Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии».

С 1985 по 1994 год возглавлял Туркменский НИИ охраны здоровья матери и ребенка, одновременно заведовал кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Туркменского государственного медицинского института.

В 1987 году В. Е. Радзинскому присвоено ученое звание профессора. Оптимизация работы службы охраны материнства и младенчества, обучение врачей республики оперативной технике, внедрение новых научно обоснованных технологий под его руководством позволили добиться двукратного снижения показателей материнской и младенческой заболеваемости и смертности в республике. За выдающиеся заслуги в области науки и здравоохранения профессор В. Е. Радзинский



©Медиабюро «Статус прaezens»

Радзинский Виктор Евсеевич

член-корреспондент РАН, д.м. н., профессор

награжден медалью «Гайрат» (Герой Труда) Туркменистана.

С 1994 по 1996 год руководил 2-й акушерской клиникой Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

С 1996 года по настоящее время В. Е. Радзинский заведует кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, с 1998 года одновременно руководит кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН.

В 1999 году избран действительным членом Международной академии наук высшей школы.

В 2003 году В. Е. Радзинскому присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ».

В. Е. Радзинский — один из ведущих акушеров-гинекологов страны, сфера научных и практических интересов которого охватывает все аспекты репродуктивного здоровья — от эмбриогенеза до постменопаузы.

Автор более 600 научных работ. Среди них 33 монографии и руководства, 12 учебников, учебных пособий, методических рекомендаций и указаний, 16 авторских свидетельств и патентов.

В. Е. Радзинским создана научная и клиническая школа акушеров-гинекологов, представители которой возглавляют кафедры медицинских вузов, лечебные учреждения и клинические подразделения больниц и медицинских центров как в России, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Под его руководством выполнено и защищено 37 докторских и 158 кандидатских диссертаций, успешно реализовано 12 научных программ Министерства образования и науки РФ.

Виктор Евсеевич уделяет особое внимание совместной научной и практической работе сотрудников клинических баз и возглавляемых им кафедр РУДН, активно способствует внедрению в клиническую практику новых перинатальных технологий, методов диагностики и лечения. Под его руководством 24 сотрудника клинических баз кафедр РУДН защитили диссертации на соискание ученой степени, в том числе 21 врач стал кандидатом медицин-

ских наук, 3 — докторами медицинских наук. Итогом совместной работы кафедр и клинических баз стали одни из лучших в Москве показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Родильный дом 29-й городской больницы признан по результатам 2017 года лучшим в Москве, а В. Е. Радзинский избран «Человеком года московского здравоохранения» в конкурсе «Формула жизни».

Профессор В. Е. Радзинский — вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, председатель Комитета РОАГ по качеству акушерско-гинекологической помощи, член Экспертного совета ВАК России по хирургическим специальностям, член оргкомитета российского форума «Мать и Дитя», член Международной и Европейской ассоциаций акушеров-гинекологов.

В. Е. Радзинский — главный редактор самого читаемого в РФ журнала для акушеров-гинекологов «Status praesens», член редколлегий и редакционных советов журналов «Акушерство и гинекология», «Вестник РУДН», «Журнал акушерства и женских болезней», «Вестник гинекологии, акушерства и перинатологии», «Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов», «Гинекология», «Доктор.Ру».

За заслуги в области отечественной науки, здравоохранения и образования В.Е. Радзинский награжден нагрудным знаком «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации». В декабре 2019 года награжден орденом Дружбы.

щей практики, семейные врачи. Когда врач семейной практики не сможет подобрать Инсулин, ему поможет диabetолог — это уже консультант, эксперт высшего уровня. А в гинекологии 80% заболеваний детерминированы нарушениями гормонального баланса.

— То есть гинеколог по определению должен уметь работать с эндокринологическими заболеваниями?

— Это функционал гинеколога, по которому он будет проходить аккредитацию с 2020 года. Сюда входит эндокринология, маммология, невынашивание беременности. То есть теперь это все собрано в руках одного врача, и женщина от подросткового периода до самого старшего возраста наблюдается у гинеколога.

— Какие диагностические методы «выживут»? Какие вы считаете наиболее современными?

— Мы живем в потрясающе интересное время, когда

технологии опережают науку и дают ей стимул. Раньше были только радиоиммунологические определения гормонов, а сейчас врачам мало иммуноферментного анализа. Самыми предпочтительными, на мой взгляд, будут максимально простые, малозатратные и точные методы.

— Вы говорите, что гормоны практически «наше все». Почему по сей день их боятся не только пациенты, но и некоторые врачи?

— В 1960-е годы все закупаемое за рубежом дотировалось государством, и этот вопрос обсуждался в правительстве на всех уровнях. Советское правительство доплачивало и за лекарства, и за диагностикумы. В то время определяли только 3 гормона репродуктивной системы, а исследования гормонов всегда были дорогие. И тогда же отказались от массовой контрацепции

под нелепым предлогом, что это снижает рождаемость. А на самом деле, наоборот: там, где женщина сама регулирует свою репродуктивную функцию, рождаемость растет. Кроме того, отказались от менопаузальной гормонотерапии, она тогда называлась «заместительная», под предлогом того, что «бабы от климакса не умирают». Как всегда, «денег не было» и народ выживал сам! Но оправдывали отказ от закупок якобы «вредным» действием гормонов!

По сегодняшний день мы пожинаем этот негативизм: говорили, что гормоны вредны, от них толстеют, растут усы. То есть весь набор легенд вы сегодня, к сожалению, можете услышать от любого малопрофессионального врача женской консультации. Ничего не поменялось, до сих пор все то же самое, и это транслируется пациентам. У нас на конгрессе «Версии и контраверсии» в Сочи был

потрясающий симпозиум «Гормонофобия», началось обсуждение — а с чего она есть до сих пор? Оказалось, что в России гормонофобное население прежде всего потому, что есть врачи, которые говорят пациенту: «Я бы сама себе не взяла эти таблетки». В то время как цивилизованный мир давно нашел выход для сохранения репродуктивного здоровья в комбинированных оральных контрацептивах, а для сохранения качества жизни 50+ — в менопаузальной гормонотерапии! Теперь она будет востребована (но не гарантированно применима) в связи с увеличением пенсионного возраста.

— Найдутся те, кто скажет: жили же как-то раньше без гормональных препаратов. Почему сегодня о них идет речь чуть ли не как о панацее?

— В 2018 году произошло колоссальное событие: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Гормонофобия у нас должна быть преодолена! Ее реальная причина — элементарная неграмотность врачей выпуска второй половины XX века! Невозможно правильно и в полном объеме использовать то, чего не знаешь

признала необходимым 3 месяца в году дотировать препараты железа всем женщинам репродуктивного возраста. Почему? А потому, что организм женщины генетически не рассчитан на 400 менструаций, которые сейчас происходят за ее жизнь, а рассчитан всего на 60—80. Не так давно, 120—150 лет назад, наши пра- и прапрабабушки менструировали с 13 до 16 лет, потом выходили замуж, 9 месяцев носили ребенка, 2 года кормили грудью — много пролактина, то есть нет овуляции, дальше количество пролактина снижается, наступает овуляция, и вот женщина снова беременна. Она рожала в среднем 7 детей, от 12 до 18 лет грудь работала. Поэтому и рака, и других опухолей было меньше.

— *Качество оказания медицинской помощи в стране в последнее время растет. С чем вы это связываете?*

— Сейчас в стране в целом повышается квалификация врачей. Думаю, и в связи с тем, что ушли малограмотные врачи из профессии и остались наиболее способные. Увеличивается выявляемость заболеваний, особенно связанных с расстройствами менструации. Снизилась материнская смертность, за которую всегда сильно «били» врачей. Можно спорить о цифрах, но то, что снижение очевидно и в мире, и у нас, во многом результат усилий врачей.

— *Снижение младенческой смертности идет за счет лучшего выхаживания недоношенных детей? Как это*

отразится на репродуктивном потенциале страны в дальнейшем?

— Да, мы снижаем смертность недоношенных и глубоко недоношенных детей, но здоровье этих детей и качество их жизни в дальнейшем вызывает очень много вопросов. Этот спор ведется медиками во всем мире, не только у нас. Возможность реабилитации этих детей не так велика, как нам бы хотелось. Журналисты любят исторический анекдот про то, что Черчилль выпал из матери во время бала, будучи весом 700 грамм. Но это все легенды. А сколько недоношенных детей остаются инвалидами, немощными, за которыми некому ухаживать, кроме родителей, да и родители не вечны.

— *Вашему проекту «Акушерская агрессия» в этом году исполняется 11 лет. Что сделано за этот период? Что еще в планах?*

— Выпущено 2 издания нашей книги, версия 2.0 вышла в прошлом году. Там как раз проведен анализ того, что преодолено, и что осталось. Сделано очень многое. Прежде всего, отказ от нелепого назначения ненужных лекарств, отказ еще не тотальный, но 12 ненужных медикаментов врачи, как правило, уже не назначают. Еще осталось много элементов государственной агрессии, например, со стороны отдельных территориальных фондов ОМС. Сейчас стоит вопрос о том, чтобы напрямую подчинить их центральному фонду, потому что каждый территориальный фонд имеет свои собственные представления о стандартах оказания медицинской помощи, свои ограничения. Например, кокарбоксилаза — совершенно бесполезный препарат, нигде не прописанный в протоколах/стандартах по акушерству. А малограмотные эксперты штрафуют перинатальный центр за то, что пациентке его не назначили.

Или вот еще, устанавливают срок нахождения в роддоме после родов — 4 дня. В Великобритании мама с новорожденным уже дома через 17 часов после родов! Другого пути предотвращения внутрибольничной инфекции в мире не придумали! Откуда этот бред о четырех днях? В лучшем случае мы выписываем из стационара на 3-й день, это происходит из-за БЦЖ. Прививка БЦЖ — довольно спорный вопрос, в большинстве стран мира нет такого, там прививают после месяца жизни! В Японии прививают уже в 1-е сутки и выписывают домой, но там особая вакцина от туберкулеза. Вопрос сейчас обсуждается на федеральном уровне! Будем выписывать на 2 сутки — почти в 2 раза меньше потребуетсЯ коек, и не надо строить новые перинатальные центры.

На ближайшие 20 лет построенных центров гарантированно хватит, а там появятся новые технологии. Зачем мы будем передавать своим потомкам устаревшее оборудование и помещения? Корней Чуковский был

гением, сказав, что «в России надо жить долго, чтобы увидеть плоды своих трудов». Вот мы и живем долго. А скоро будем жить еще дольше — 80+!

— *Что вы можете пожелать себе и своим коллегам в первую очередь?*

— В первую очередь нужно пожелать честности перед самими собой и понимания того, что мы делаем правильно, что — нет, а что вообще неизвестно зачем. Вот именно для этого и существует некорректно переведенный термин «доказательная медицина». На самом деле, это «медицина, основанная на доказанном».

Первый раз я был потрясен, когда редактировал русский перевод мирового бестселлера — книгу известного специалиста, близкого мне знакомого Говарда Карпа «Привычное невынашивание. Причины, версии и контраверсии, лечение». И вот оказалось, что в решении задачи привычного невынашивания прогресс не наступит до тех пор, пока не будет абсолютно доказанных причин его возникновения. До тех пор каждый постулат имеет контраверсии! Надо ли делать генетические исследования при невынашивании? Доказательства пользы нивелируются контраверсией бессмысленности из-за трудностей забора материала: нужен материал эмбриона/плода,

На ближайшие 20 лет построенных центров гарантированно хватит, а там появятся новые технологии. Зачем мы будем передавать своим потомкам устаревшее оборудование и помещения?

а не матери! Про лечение и говорить не приходится. Вообще нет никакого лечения, кроме прогестерона, но и оно не столь убедительно применительно к срокам беременности и дозам!

У нас есть три главных документа. В первую очередь это МКБ. Диагноз должен стоять так, как он сформулирован в МКБ-10, и не дай Бог врачу писать диагноз «гарднереллез»: нет «—оза» в МКБ-10, кроме «кандидоза». А ведь его кто-то научил, и вот он пишет дурацкий диагноз, а потом в суде оказывается, что такого диагноза нет. А раз нет диагноза, то и не надо было назначать лечение, от которого возникло осложнение. И врач априори виноват.

Есть еще второй документ, который должен знать врач: Государственный реестр лекарственных средств, где четко написано, что можно, в том числе при беременности, а что нельзя.

В 2012 году 20 декабря состоялось совещание министерства здравоохранения Евросоюза. Зачем же собрали этих уважаемых людей накануне Рождества? Был только один вопрос на повестке дня — «О лекарственной распушенности врачей».

Дело врача — выполнять третий документ: клинический протокол. Врач может расширить схему лечения, для этого есть юридические основания, но он обязан прежде всего выполнить то, что написано в клиническом протоколе. Очень переживают фармацевтические компании, препараты которых не попали в клинический протокол. Их представители просят нас: «Вы там в справочнике напишите, что и наши препараты не хуже». Кстати, это может оказаться правдой, но это не значит, что такие препараты должны назначаться наравне с клиническим протоколом. Для этого нужно заключение врачебной комиссии. Права у врача есть, но его первая обязанность — прежде всего выполнить протокол, а дальше уже все, что должно быть обосновано. Это три документа, которые должны знать российские врачи, но зачастую не знают и не выполняют. Отсюда вал исков к врачам и НИ ОДНОГО встречного: о клевете, диффамации, деловой репутации... Откуда такое «молчание ягнят»?

Врачу не нужно ничего придумывать, надо только делать то, что положено, что описано в современных руководствах. Второе издание национального руководства «Гинекология» (2017), второе издание национального руководства «Акушерство» (2016) — в них написана вся правда, фармацевтические компании не участвовали в создании этих руководств, так же как и учебников. Клинические протоколы пересматриваются раз в 3 года, там тоже есть лишние препараты, но это процесс динамический: изучение — отторжение — назначение другого. Долой самодеятельность!

— *Какие технологии в современном образовании вы считаете наиболее эффективными?*

— С образованием есть большие сложности. В своей недавней статье глава РАН отметил падение уровня выпускников российских университетов, и это правда. Во время государственного экзамена в этом году, как и в предыдущие годы, было видно, что есть хорошие студенты и плохие. Правда состоит в том, что хорошие и плохие были всегда. Хороших студентов по-прежнему много, но плохих стало больше. Стало больше троечников. Это связано не с тем, что вузы стали настолько плохо учить! Причин много! Увеличивается поток студентов, а преподавателей больше не становится. Нельзя учить 25 студентов в одной группе: даже разделив пополам, их невозможно завести в операционную. Для медицинской группы предел — 12 человек, а когда советская власть создавала Университет дружбы народов, то этот предел был 6. Такого себе никто позволить не может, но 1 преподаватель на 12 студентов — было бы хорошее соотношение.

Причина еще в школе! Как хорошо сказал один студент: в школе мы выбираем — либо познавать материал, либо натаскиваться на тесты ЕГЭ. Первой такую форму обучения лет сорок назад ввела Турция, где коррупция была больше, чем в Советском Союзе. Что же они сделали? Дважды в год любой выпускник средней школы может прийти в организацию типа РОНО, сесть к компьютеру и ответить на вопросы тестов. Его результаты идут только в столицу, минуя областные города. Абитуриент получает документ с результатами тестов, и все становится понятно: от 90 до 100 баллов — медицина и юриспруденция, 80–90 баллов — инженер, 70–80 баллов — военный, 60–70 — учитель. Хорошо бы, чтобы и у нас были обозначены пределы, чтобы мы не принимали на обучение абитуриентов с низкими баллами. То есть ЕГЭ был бы не так страшен, если бы он был хорошо организован и если бы пределы были заранее известны. Чтобы бездельник не мог идти на контрактное обучение.

— *В сети есть интервью с вами, где показан очень интересный фрагмент тестирования. Ваши студенты должны максимально быстро найти свежие данные в иностранной литературе по заданной тематике. С какой целью это делается?*

— Это тестирование будущих аспирантов. В этом году, так же как и год назад, одна девочка нашла статью, которая будет опубликована только завтра по нашему времени. Это была статья японского автора! Разница во времени: будущая аспирантка 11 мая нашла статью, датированную 12 числом.

Мы за разумное сочетание новых и классических технологий. Тестирование экономит время, студен-

В медицине есть один особый момент. Обучение и переобучение в дистанционной форме, которым мы занимаемся, это очень здорово, но у нас же важен еще мануальный компонент. И обучение специалиста на его рабочем месте, с тем оборудованием, которое находится в его распоряжении, имеет огромное значение

ты быстро отвечают на 10–15 вопросов, выбирают правильный ответ, преподаватель видит, где у них пробелы, что им непонятно, и может акцентировать на этом внимание. Это намного проще, чем опросить 12 человек, я уже не говорю про 25. Сейчас трудно организовать 100-процентный опрос на каждом занятии.

Или еще один пример: сейчас большое количество времени уделяется самостоятельной работе. При помощи тестирования преподаватель может определить, правильно ли была выбрана тема для самостоятельного изучения. Группа 20 человек, из них 6 человек сдали

тест на «отлично», то есть им хватило своего интеллекта, чтобы прочитать учебник и понять материал, еще 5 человек сдали тесты на «хорошо», остальные получили двойки. Это яркий пример того, что мы правильно выбрали темы, которые не нуждаются в том, чтобы их разжевывать на семинарах, они и так понятны. А вот если все студенты пришли и не могут ответить на тесты, значит, наверное, рановато мы отдали эту тему на самостоятельное изучение. Нужно ее возвращать в семинар. Вот это уже секреты педагогики.

Современная педагогика меняется, меняется дидактика и технологии преподавания компьютеризированным детям. То есть сейчас очень интересное время, когда приходят совершенно другие дети, с другой подготовкой.

— *В Интернете размещено видео вашей лекции, которая набрала 18 тыс. просмотров. Как вы это оцениваете?*

— Значит, ее посмотрела ровно половина действующих акушеров-гинекологов в стране. А учитывая, что смотрят иногда всей ординаторской, то еще и больше. — *Как вы относитесь к дистанционным методам обучения, к телемедицине?*

— В медицине есть один особый момент. Обучение и переобучение в дистанционной форме, которым мы занимаемся, это очень здорово, но у нас же важен еще мануальный компонент. И обучение специалиста на его рабочем месте, с тем оборудованием, которое находится в его распоряжении, имеет огромное значение. Когда врачи приезжают сюда, в Москву, и видят мою операционную, а это лучшая операционная в столице, самые последние технологии, а потом тот же врач приезжает к себе в центральную районную больницу... Не то что нет всех этих движущихся блоков, у него там самый минимум! У врача опускаются руки. А если я приеду к нему и скажу: «Давай сюда свою систему» — и мы с ним сделаем операцию, он в себя поверит. Поэтому на одну телемедицину рассчитывать не надо. — *Какую поддержку вы хотели бы видеть со стороны Минздрава в своей работе? Чего вам не хватает?*

— Всего хватает, со стороны Минздрава мы как раз видим только четкую работу. У акушеров-гинекологов к Минздраву нет претензий, потому что он первый создал Порядок оказания помощи, который реализован в 572 Приказе, и дай Бог, чтобы он выполнялся. Вот наша ассоциация «МАРС» (Международная ассоциация специалистов репродуктивной медицины) первая, кто его пересматривает. Мы разработали и отправили в Министерство здравоохранения 40 страниц изменений и дополнений, они сейчас в работе. Активная работа с министерством у нас идет уже больше 7 лет. Было разработано и обобщено 24 клинических протокола, сейчас готовится к изданию руководство «Лекарственное

обеспечение Клинических протоколов». Надеемся, что агрессии станет меньше! У нас к Минздраву практически нет претензий еще и потому, что РУДН подчинен Министерству науки и образования! Мы интегрируем концепции Миннауки и Минздрава, поскольку цель в медицинском образовании общая! Конечно, и спорим, и где-то конкурируем, ругаемся, но к цели идем: хотим, чтобы оперативно отбрасывалось все устаревшее и внедрялось новое. При чем приоритет за отбрасыванием: чем больше мы выбросим ненужного, потенциально вредного, агрессивного, тем будет лучше.

«РУССКИЙ КРЕСТ»: МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕМОГРАФИИ И РЕПРОДУКЦИИ

Заметки января 2020 года

С каждым годом возрастает количество факторов, оказывающих негативное влияние на показатели рождаемости. Чтобы остановить, а если удастся, то и повернуть этот процесс вспять, должны меняться профессиональные навыки и возможности врачей. Тогда, может быть, нам удастся взять под контроль медицинские проблемы демографической ситуации в стране



*Радзинский
Виктор
Евсеевич*

член-корреспондент
РАН, д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой
акушерства
и гинекологии
с курсом перинатологии
РУДН, вице-президент
Российского общества
акушеров-гинекологов,
Москва

В 1991 году в нашей стране вместо обычных прежде 2,5–2,7 млн родилось всего 1 230 000 детей, и последующие годы были отмечены большой убылью населения. В 2010 году ситуация начала улучшаться: смертность перестала превышать рождаемость, и эти два важных показателя демографии выровнялись. «Эксперты» стали говорить приятные руководству государства слова: «увеличилась рождаемость». Увы, они не совсем точно отражали реальность: рождаемость не определяется количеством рожденных детей — она измеряется количеством детей в семье! В лучшие годы (например, в 2016 г.) в среднем на семью приходилось 1,77 ребенка, а для простого воспроизводства в семье должно быть 2,15 ребенка. В 2017 году мы недосчитались 203 тыс. детей и поняли, что наступил второй виток «русского креста». По оперативным данным Росстата, за прошлый год новорожденных было на 400 тыс.

меньше, чем в предыдущем. А спад количества рожденных детей более чем на 1 млн за 2017–2019 годы — это продолжающийся «русский крест».

В послании президента Федеральному собранию четко выражена позиция государства и намечены пути преодоления депопуляции. Но вот что страшно: мы отмечаем уменьшение брачности. В 2016 году браков зарегистрировано на 155 тыс. меньше, чем в 2015 году. Сейчас пара узаконивает свои отношения, когда уже решено, что будет семья и дети. От этих 155 тыс. несостоявшихся браков за два года родились бы 82–83 тыс. детей. Они не родились и, как мы понимаем, уже не родятся, потому что коэффициент брачности тоже перестал повышаться. Средний возраст рожениц в Российской Федерации год от года увеличивается. В 2018 году он достиг 30,5 лет при первых родах, чего прежде не бывало никогда. Это не российская национальная особенность, во многом это общие «цивилизационные» процессы:

Зависимость рождаемости от образования очевидна во всем мире. Почти половина женщин с высшим образованием откладывают деторождение

сначала образование, достаток, и лишь потом — семья и дети. В целом это характерно для населения всех европейских и, увы, большинства стран мира — 53% имеют коэффициент рождаемости менее вышеназванных 2,15!

ТЕНДЕНЦИИ И ПРОГНОЗЫ

В ближайшие годы это не изменится. Контингент рожаящих женщин будет ограниченным и отличным от прежних беременных и рожениц. Прежде всего, их будет количественно меньше. Как было показано выше, «русский крест» дал о себе знать 29 лет назад, когда и мальчиков, и девочек родилось мало (исторический минимум), и сегодня они еще не достигли среднего возраста первых родов — 30 лет. Что же до их здоровья, то и мировые, и отечественные тенденции неблагоприятны: возраст не страшен — тревожны накопленные с возрастом болезни, гинекологические и экстрагенитальные. Этот контингент улучшаться не будет, скорее он будет ухудшаться. Меняться и адаптироваться к новым качествам этого так называемого «рожающего контингента» придется нам, врачам. Зависимость рождаемости от образования очевидна во всем мире. Почти половина женщин с высшим образованием откладывают деторождение. А средний возраст всего населения России для женщин составляет 42 года, для мужчин — 37 лет. В условиях сложной, как ска-

зал президент, демографической ситуации мы должны к 2024 году выйти хотя бы на коэффициент рождаемости 1,7 — эта цифра еще позволяет как-то сохранять популяцию. Нет прямой корреляции между затратами на семейную политику и коэффициентом рождаемости, хотя чем больше денег тратится на интересы семьи, тем, конечно же, лучше репродуктивные показатели. Если раньше бедные рожали много, то сейчас это не так. Причем непонятно, как это происходит, потому что и в Африке, и в Азии, где отмечено резкое снижение рождаемости, не увеличилось количество абортот и количество пользователей контрацепции. Как это произошло, не знает никто! Значит, у народов мира есть свои способы регулирования рождаемости, которые нам еще не известны, но факт наличиц: там, где доход стабилен, пусть и незначителен, есть и довольно стабильная, пусть даже невысокая рождаемость.

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ

Самая крупная провальная концепция ВОЗ — это план 1970 года о двукратном снижении материнской смертности к 2000 году: вместо 500 тыс. к концу тысячелетия этот показатель должен был снизиться до 260 тыс. Добиться этого не удалось, потому что тогда в основу снижения было положено планирование семьи, а все многодетные регионы «планировать семью» отказались.

Количество летальных случаев не только не снизилось, а на 20% возросло: в 2000 году умерли 590 тыс. женщин. И только сейчас, на наших глазах, к 2015 году удалось снизить этот показатель до 303 тыс. в год. Это можно было бы назвать праздником, не будь трагедией сама материнская смертность и все, что ей сопутствует. Кстати, Россия в 2012 году уже вышла на этот контрольный мировой показатель и получила 11,5 летальных случаев на 100 тыс. живорожденных. Не исключено, что тут сыграло роль и общее для всего мира замедление рождаемости. На смену многодетности приходит среднедетность. Уменьшение абортот на 40 тыс., медикаментозные аборты, которые широко вошли в практику в развивающихся странах, повышение уровня жизни. Есть только три способа повышения численности популяции:

/ повышение рождаемости (пока у нас, наоборот, спад);
/ снижение смертности (не всегда выполнимо);
/ миграция (пока себя исчерпала). У нас особая миграция. Если до 2016 года миграция была одним из трех факторов увеличения популяции, то с 2018 года миграционные потоки уже не восполняют естественную убыль населения. Это позволяет сделать прогноз на ближайшее будущее: отношение семьи, общества, государства к каждой желанной беременности будет все более заинтересованным. На Земном шаре каждые две минуты одна женщина умирает в связи с беременностью, родами и в послеродовом периоде. Абсолютно доказанная в 1995 году зависимость уровня материнской смертности от среднедушевого дохода сохраняется по сегодняшний день: богатые умирают реже, чем бедные. Вообще страны стали жить лучше, и прокормить даже десять детей могут почти везде, кроме восьми стран,

первые из которых — Индия и Нигерия, дающие 2/3 всей материнской смертности в мире. Поэтому по материнской смертности и в мире, и в стране мы уже продвинулись достаточно неплохо. И данные Минздрава, и данные Росстата демонстрируют плавное снижение этого показателя. Данные Росстата дают четкое представление о доле материнской смертности в структуре смертности населения вообще. В стране ежедневно умирают: от болезни кровообращения — 2700 человек, от новообразований — 700, в ДТП — 74, от домашнего насилия — 50, и «всего» (!) 0,4 уносит материнская смертность. Но эмоциональная окраска, социальная значимость (сироты и каскад дальнейших проблем) делают этот цивилизационный показатель одним из главных, характеризующих каждое государство. Мир только начинает осознавать проблемы репродуктивного диссонанса XXI века и необходимость их решения. У наших прабабушек и прапрабабушек было в среднем 60 менструаций за всю жизнь, в основном начиная с 13–16 лет, замужество, многократные роды (коэффициент рождаемости — 7!), 30–40 овуляций, грудное вскармливание общей продолжительностью 12–18 лет. В отличие от наших дней, когда: коэффициент рождаемости уже 1,5; за жизнь происходит 400 (!) менструаций, 130 овуляций; грудное вскармливание длится полгода. Женщины генетически не запрограммированы на такие кровопотери, частые овуляции и «холостую» жизнь молочных желез. Ответом на эту ситуацию становятся рекомендации ВОЗ: каждая женщина от 15 до 49 лет должна три месяца в году ежедневно получать препараты железа — 30 или 60 мг (в зависимости от распространенности в регионе). Современное репродуктивное поведение полностью изменило картину, которая была даже

50–60 лет назад: сегодня начало половой жизни происходит в среднем в 16 лет и у нас, и в Европе, а первые роды — только в 30,5. Таким образом, 14 лет молодая женщина живет в «свободном полете», приобретая за это время ряд гинекологических и соматических заболеваний. Отсюда — рост «настоящей» гинекологической заболеваемости, той, которая связана с расстройствами менструаций. Суммируя вышесказанное, получаем портрет нашей будущей роженицы: старшего возраста, 2,1 экстрагенитального заболевания на каждую выпускницу средней школы, повышенная масса тела и ожирение, а значит, увеличение частоты гестационного сахарного диабета и осложнений беременности.

ДИАГНОЗ — «ОЖИРЕНИЕ»

Пандемия XXI века, с которой начинается обсуждение этой проблемы на акушерских, кардиологических, нефрологических конгрессах — это нерешаемый вопрос ОЖИРЕНИЯ. В 10 раз больше ожиревших прирастает, чем в 70-е годы. До 80% подростков (19–49% мальчиков, 18–43% — девочек) несут с собой ожирение и дальше, во взрослую жизнь. Европа по показателям ожирения догнала США, и у нас, как и во всем мире, количество ожиревших растет, а по женщинам мы даже обгоняем — у нас показатель ожирения больше 26%. Между тем метаболический синдром — это 9 смертельно опасных заболеваний. Рост гестационного диабета связан в первую очередь с ожирением, и с этим приходится справляться, но стратегической профилактики и купирования рисков в этом направлении еще нет. Например, как часто диагноз «ожирение» фигурирует в направлениях в стационар, лабораторию, в санатории? 2,5%! То есть из 100 ожиревших этот диагноз стоит у 2–3! Врачи, сами страдающие ожирением

с той же частотой, попросту «не видят» его ни у себя, ни у пациентов, иногда оправдываясь тем, что «боятся огорчить» пациентку. В результате мы получаем 65% диабета, выявляемого в III триместре беременности.

ПРОБЛЕМА ОНКОДИАГНОСТИКИ

Еще одна трагедия, не всеми еще осознанная, происходит в меняющейся на наших глазах онкогинекологии. Всегда после самого частого онкогинекологического заболевания — рака молочной железы — на втором месте был рак шейки матки. За последние несколько лет он ушел на 3-е место из гинекологических раков, а 2-е прочно занял рак эндометрия. Что такое рак эндометрия? Самый «добрый» из всех раков: если его вовремя заметить и прооперировать, женщину зачастую даже облучать не надо. Этот рак — следствие тех трех факторов риска, которым нас всех и 50 лет назад, и в прошлом году учили в медвузе: ожирение, артериальная гипертензия и диабет — а значит, пациентка видна с порога! Но трагедия в том, что для шейки матки у нас имеется скрининг (как выяснилось, не очень надежный), но на рак эндометрия в мире скрининга нет. И любимое до сих пор вопреки всякой логике раздельное диагностическое выскабливание (вместо аспирации) дает до 40% ложноотрицательных результатов. Особенно если выполняется без гистероскопии. Вот такая гинекологическая трагедия: мы выявляем этот самый доброкачественный рак, как, впрочем, и другие гинекологические опухоли, слишком поздно. Печальная статистика заболеваемости: 38% всех онкологических больных — это гинекологический рак. Мы должны меняться параллельно с развивающимися технологиями и иным, чем прежде, изменившимся контингентом наших современниц.

**СОХРАНЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТЕЙ
НА РАННИХ СРОКАХ**

Природа в своей мудрости сделала так, что из всех зачатий только 30% завершаются родами. При этом преимплантационные, имплантационные (женщина еще не знает, что она беременна, у нее просто задержка) и постимплантационные потери, спонтанные выкидыши растут из года в год. Кто не знает, почему мы 40 лет применяем всякие гормоны (единственное, что хоть как-то доказано). На всякий случай напоминаю, что с декабря 2018 года, после подписания Указа президента, любой врач, назначивший дротаверин для сохранения беременности, — преступник. Он будет обвинен в ненадлежащем исполнении профессиональных обязанностей, потому что ни один спазмолитик не входит в клинические рекомендации, которые в этом году вступили в силу. Однако что мы ни делаем, включая дротаверин, количество самопроизвольных выкидышей не уменьшается, а привычное невынашивание растет. Вероятно, этому есть какие-то причины, которых мы пока не знаем. Но, все равно, эти 567 тыс. — это все сделанные аборт в объединенной Европе (не в Евросоюзе, а во всей Европе). Надо отметить, что мы действительно добились радикального изменения к лучшему ситуации с абортами: сегодня на троих родов приходится один аборт. Десять лет назад все было ровно наоборот: три аборта на одни роды. Более того, за два года ни одна женщина в стационарах не умирала после аборта. Дилетанты говорят: «Ну, конечно, ВОЗ правильно относит аборт в стационаре к безопасным». Профессионалы задаются вопросом: безопасен — для кого? Для женщины — практически безопасен. Но необходимо учитывать постабортные риски ее репродукции, а это, по мировому

уровню доказательности «А»: недонашивание, преждевременные роды и излитие околоплодных вод, гипотрофия, приращение плаценты, эндометриоз. И такие последствия дает даже медикаментозный аборт, который, слава Богу, достаточно хорошо пошел по гарантиям и должен выполняться в соответствии с двумя клиническими рекомендациями, в которых начисто отсутствует кюретка. Вот уголовное дело: врач опорожнял матку от остатков плодного яйца кюреткой, сделал перфорацию, к сожалению. Женщину прооперировали, она подала судебный иск, и теперь врачу угрожает статья — о ненадлежащем исполнении врачом профессиональных обязанностей. Кюретка исключена из медицинской помощи при прерывании ранней беременности, будь то хоть искусственный аборт, хоть самопроизвольный.

**ПРОБЛЕМА
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Следующая проблема, влияющая на демографию, — это преждевременные роды. Ситуация с ними за 60 лет в мире не улучшилась, и у нас их число не снижается: реально повлиять на преждевременные роды современная медицина не в силах. Если в одной женской консультации их 6%, а в другой — 2%, это не значит, что одна плохая, а другая — хорошая. Это нерешенный и пока не решаемый вопрос. Мы стремились снять тонус матки — сняли, а оказалось, что цервикальный фактор изменения этих белков, которые похожи на белки острой фазы воспаления — более значим. Весь мир ищет новые биомаркеры в надежде хотя бы прогнозировать досрочное родоразрешение, чтобы вовремя госпитализировать мать с недоношенным плодом (лучшего «инкубатора» пока в мире нет). Проблема в том, что этиология

преждевременных родов неизвестна, диагностика ненадежна, профилактика спорна, лечение непредсказуемо и связано с громадными расходами. Сравним известные виды помощи при уже укороченной шейке (не как мы делали до 2012 года — не измеряя длины шейки матки, накладывали швы, пессарий «по анамнезу: был поздний выкидыш или преждевременные роды» и получали прекрасные результаты). Когда же стали по предлагать в Риме в 2012 году накладывать швы на укороченную шейку, убедились в весьма печальных результатах: 22% практически одинаково после серкляжа, пессария и вагинального прогестерона. Таким образом, мысль о преждевременных родах пока заключается по-прежнему в правильной маршрутизации: все эти пациентки должны быть в перинатальном центре 3-го уровня. Дискуссии еще не закончены, а пока лишь ясно, что помощь должно оказывать самое квалифицированное и оснащенное учреждение. Есть и новости: оказалось, что при двойне правильно наложенный пессарий дает эффект. Ключевое слово — «правильно наложенный»! Из одного областного центра приехала женщина в Москву рожать, 38 недель: извлекают пессарий, а он поставлен наоборот, «юбкой» вверх! Не было понимания того, что изменение угла шейки уменьшает нагрузку.

ИЗМЕНЕНИЕ ПАТТЕРНОВ

Что произошло с популяцией мира: рост увеличился на 12 см, масса тела — на 25 кг, инфекционные заболевания уступили место неинфекционным, количество детей снизилось, продолжительность жизни выросла в 2 раза. Демографические и медицинские показатели мужского здоровья (из доклада в Совете Федерации) оказались схожими: 5% мужчин

**Меняться к лучшему должны
наши профессиональные
навыки и возможности. Тогда,
может быть, мы хотя бы как-то
стабилизируем медицинские
факторы демографической
ситуации в стране**

репродуктивного возраста не живут половой жизнью вообще; 25% — раз в месяц и реже, у 70% ограничены качественные и количественные характеристики эякулята. И это особенности, общие для всего поколения «Z», которое сейчас вступает в жизнь. У старшеклассников в США половая жизнь снизилась с 53% до 40%, в Японии, где очень строгие правила, в возрасте 18–43 лет 43% никогда не живут половой жизнью. Сексуальная активность снижается не просто так, это количество сопоставимо: 41% женщин и 31% мужчин — «виновники» бесплодного брака. Наши медицинские вузы не учат будущих гинекологов лечить сексуальные дисфункции, поэтому пациентки с сексуальными проблемами к нам не приходят, в то время как в мире именно гинекологи занимаются женскими сексуальными расстройствами. А анонимное анкетирование женщин показало:
/ у 30% — отсутствие интереса к сексу;
/ у 25% — аноргазмия;
/ у 20% — секс не приносит удовольствия;
/ у 15% — боль во время полового акта;
/ сексуальные дисфункции в поздней менопаузе увеличиваются в 2

раза (в Европе, кстати, практически наоборот);
/ треть женщин в постменопаузе отмечают снижение полового влечения. Эти результаты соответствуют брачности, более ранней смертности мужчин — мы видим, что женщины старше и их больше. Вот изменение брачности уже на популяционном уровне: нормальный возраст создания семьи в 18–24 года «ушел» к 2015 году, сейчас женятся в 25–34. Россияне перестали жениться и в этом отношении стали похожи на итальянцев, которые до 50 лет живут с родителями. А отсроченное материнство и отсроченное отцовство приводят к демографическим сдвигам, бесплодию, повышенной заболеваемости. У толстых пап и мам даже худой ребенок имеет более короткую продолжительность жизни, и большая заболеваемость — закладывается внутриутробно. Так же, как ожирение и диабет во время беременности четко связаны с массой тела плода и с его будущим диабетом. Это бесконечно многогранная проблема, а почему она в мире не решается? Единственный способ борьбы с ожирением — это модификация образа жизни: меньше есть и больше двигаться! Но нигде в мире государственных программ по его модификации

нет. Кажется, что стало больше фитнес-центров, бассейнов, но на самом деле посещают их лишь 4%, больше в городах.

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ
ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Сегодня в России женщина должна на 5 лет больше ходить на работу, и для этого ей нужно здоровье. Влияние на него менопаузальной гормональной терапии обсуждается. Увеличивает ли она рак или нет — вообще не наш вопрос, к сожалению, поскольку у нас МГТ получает меньше 1% нуждающихся женщин. А на самом деле МГТ снижает массу тела, уменьшает инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, плюс преимущества, которые раньше были в ведении так называемого гинеколога-эндокринолога, а сейчас — каждого акушера-гинеколога. Все изложенное — это наше настоящее и ближайшее будущее, мы от него не уйдем, и я опять повторю: контингент если и будет меняться, то в худшую сторону. Меняться к лучшему должны наши профессиональные навыки и возможности. Тогда, может быть, мы хотя бы как-то стабилизируем медицинские факторы демографической ситуации в стране и к 2024 или хотя бы к 2026 году получим 1,7 ребенка на семью. Всем нам на этом пути больших успехов!



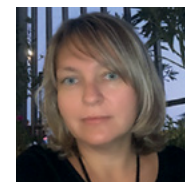
БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ



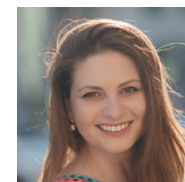
В. Е. Радзинский



М. Б. Хамошина



А. Н. Ахматова



А. В. Минаева

Ф. У. Рамазанова

ФГАОУ ВО РУДН, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Москва

Своевременная терапия и профилактика нарушений стабильности микробиома влагалища — один из постулатов охраны репродуктивного здоровья женщин. Возможности минимизации фармакологической агрессии в этом направлении в настоящее время существенно расширились за счет появления новых препаратов, которые позволяют сохранить и повысить биологический протективный потенциал влагалищного биотопа. В ряду таких препаратов — антисептик-репарат-комплекс (хлоргексидин+декспантенол) для интравагинального введения и молочная кислота, имеющие показания для лечебного и профилактического применения вне и во время беременности

В последнее десятилетие учение о биоценозе влагалища получило динамическое развитие, важное для реальной клинической практики. Во многом этому способствовали концептуальное переосмысление принципов асептики и антисептики в акушерстве и гинекологии, появление новых препаратов и инновационных доказательных данных об их свойствах в разрезе терапии и профилактики нарушений биоценоза [1]. Не последнюю роль сыграли и достижения фундаментальной науки. Так, после публикации в 2012 году результатов Национального проекта Института здоровья США «Микробиом человека» мир получил очередное подтверждение значимости поддержания нормоценоза естественных биосистем организма для сохранения здоровья человеческой популяции. Вкупе с терапевтической модификацией образа жизни поддержание постоянства микробиома человека

открывает перспективы более безопасной терапии и профилактики инфекционных заболеваний [2], в том числе вагинальных инфекций, которые остаются источником целого ряда проблем, сохраняющих свою актуальность для акушерства, гинекологии и перинатологии [3, 4]. Природа позаботилась о защите постоянства микросистемы влагалища, которая контактирует с окружающей средой и находится под постоянной угрозой инфекционной агрессии. Механизмы этой естественной противоинфекционной защиты в конечном счете обеспечивают репродуктивное благополучие всего организма. У здоровой женщины сомкнутая половая щель и волосяной покров в области лобка и промежности препятствуют попаданию инородных тел и контролируют непрерывную естественную контаминацию влагалища кишечной микрофлорой. При этом любой микроорганизм, попадающий во влагалище извне, проходит жесткий «кислотный фильтр»: pH его среды колеблется в

пределах 4,0–4,5, что критично для размножения 90% из них. Высокая концентрация факторов местного иммунитета в цервикальной слизи создает второй эшелон защиты, препятствуя попаданию в верхний этаж полового тракта еще порядка 70% «выживших» в кислой среде микроорганизмов [5].

В основе поддержания нормального функционирования этой противоинфекционной системы лежат «три кита»: преобладание в микробиоте влагалища лактофлоры, зрелый многослойный эпителий влагалища и активность факторов локального иммунитета. Интегральным показателем «обороноспособности» вагинальной экосистемы в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов (УПМ) принято считать уровень кислотности отделяемого влагалища: pH выше 4,5 указывает на дисбаланс влагалищного биотопа или на наличие инфекции [6]. Важные условия постоянства и благополучия экосистемы влагалища — достаточная эстрогенная

насыщенность, наличие адекватного прогестеронового влияния в лютеиновую фазу цикла, а также нормальная функция кишечника и его нормоценоз [3]. Микробиом влагалища — это весьма динамичная среда с резкими изменениями в видовом составе и количестве бактерий в течение менструального цикла и в разные периоды жизни женщины. Автором термина «микробиом» признан американский генетик и биохимик Джошуа Ледерберг, выдвинувший идею, что микроорганизмы, обитающие в организме человека, должны учитываться как часть его генома, из-за их выраженно-го влияния на физиологию. Согласно современным дефинициям, микробиом — это совокупность микроорганизмов, их генома и экологических взаимодействий в конкретной среде [7]. Применительно к вагинальной экосистеме часто используют термин «микробиота», которым определяют совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих определенную среду обитания [8]. Известно, что в состав вагинальной микробиоты входят различные микроорганизмы — грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные (лактобациллы, бифидобактерии, коринебактерии, стрептококки, эшерихии, пептококки, пептострептококки и др.), в том числе те, которые способны в определенных условиях стать возбудителями инфекционного процесса [6, 9, 10]. Поскольку прямая кишка — естественный источник микробной контаминации, влагалище не бывает стерильным. Общее число видов микроорганизмов у здоровых женщин колеблется вокруг 9 — это в 2,2 раза меньше, чем при бактериальном вагинозе (БВ), и в 3,5 раза меньше, чем при вагинитах. При количественном исследовании микрофлоры влагали-

ща число бактерий не превышает 105–106 КОЕ/мл выделений; наиболее часто в биотопе обнаруживают лактобактерии, непатогенные коринебактерии и коагулазонегативные стафилококки, могут присутствовать грибки [10, 11]. Доминирующие представители нормального влагалищного биотопа — представители лактофлоры (лактобактерии, лактобациллы, палочки Дедерлейна), которые обнаруживаются у 70–100% женщин. Именно они определяют степень неспецифической защиты микроэкосистемы влагалища. Принято считать, что наибольшую роль в этом играют *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* и *L. cellobius*. Условиями благополучия лактобактерий служат наличие кислой среды и достаточное содержание в вагинальном эпителии гликогена, который способствует регенерации тканей и участвует в синтезе иммуноглобулинов. Распад гликогена в десквамированном эпителии в процессе жизнедеятельности лактобацилл сопровождается накоплением молочной кислоты и перекиси водорода, что способствует поддержанию необходимого уровня pH влагалищного отделяемого и создает естественный фильтр в пользу кислотоустойчивых микроорганизмов. Большинство патогенов и УПМ в условиях кислой среды погибает, а оставшиеся существуют в условиях «суженного воспроизводства», предупреждающего возможность развития инфекционной агрессии [4, 12, 13]. Ключевой момент в функционировании системы поддержания антиинфекционного гомеостаза — возможность продуктивного контакта (адгезии) лактобактерий с клетками влагалищного эпителия, их активная конкуренция за «место под солнцем» с другими микроорганизмами. Тем самым, помимо запуска по умолчанию процесса распада гликогена, они стимули-

руют местный (локальный) иммунитет, поддерживая активность специфических толл-подобных (TRL) рецепторов вагинального эпителия. TRL-рецепторы, взаимодействуя со структурами бактерий, грибков, вирусов и других микроорганизмов, участвуют в их распознавании и иницируют активацию внутриклеточных сигнальных путей, в результате чего происходит экспрессия генов, отвечающих за состояние неспецифических защитных механизмов и развитие воспалительной реакции, в конечном итоге направленной на уничтожение и/или элиминацию чужеродных микроорганизмов. Существенным моментом поддержания стабильности и защитных свойств вагинального микробиома является и способность кислотоустойчивых микроорганизмов, в том числе лактобактерий, объединяться, образуя собственные биопленки [2, 11, 14]. У здоровых беременных женщин по мере увеличения концентрации эстрогенов к концу гестации число лактобактерий возрастает в 10 раз. Это способствует снижению риска колонизации эпителия влагалища и шейки матки нежелательными микроорганизмами накануне предстоящих родов, в процессе которых ребенок, по замыслу природы, должен контаминироваться здоровой материнской микрофлорой. В родовых путях матери должны абсолютно преобладать лактобактерии, имеющие к этому моменту особенно высокий адгезивный потенциал, что способствует отсортровке патогенных микроорганизмов и УПМ [5]. Исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что значительную роль играет и видовой состав самих лактобактерий. Установлено, что *L. acidophilus* — это целый спектр отдельных видов, обладающих генетически обусловленными различиями в способ-

ности к адгезии и образованию естественных биопленок. В разных исследованиях были описаны свойства *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*. Установлено, что *L. iners* имеют слабые защитные свойства, при их преобладании вагинальный микробиом отличается нестабильностью, что наблюдается у 26,7% женщин. *L. iners* нуждаются в биологически комфортных условиях существования, даже незначительное изменение кислотности вагинального секрета и уровня эстрогенов создает реальные предпосылки для «сдвига» вагинальной микрофлоры и нарушения «оборонспособности» влагалища [15, 17]. Новые открытия подтвердили «теорию сдвига» вагинальной микрофлоры. Согласно современным представлениям, БВ развивается и/или имеет склонность к рецидивирующему течению у тех женщин, у которых в составе микробиома доминируют *L. iners*, снижено число штаммов перекись-продуцирующих лактобактерий и преобладают анаэробные УПМ. Среди последних прежде всего следует назвать *Atopobium vaginae* — чувствительный к клиндамицину, но устойчивый к нитроимидазолу строго анаэробный микроорганизм, который, как правило, существует в комбинации с *Gardnerella vaginalis*, — а также ряд бактерий, ассоциируемых с БВ: BVAB1, BVAB2 и BVAB3 в отряде *Clostridiales*, *Lep-totrichia spp.* и др. Появился новый термин — «вагинальный климат», который, в зависимости от преобладания тех или иных микроорганизмов, может быть «анаэробным» или «аэробным», создавая предпосылки к развитию вагинальных инфекций с различным патогенезом [2, 15–18]. При наличии чрезмерно высокой концентрации во влагалище облигатных и факультативно-анаэробных УПМ и резком снижении (вплоть до полного отсутствия) лактобактерий («ана-

Ключевой момент в функционировании системы поддержания антиинфекционного гомеостаза — возможность продуктивного контакта (адгезии) лактобактерий с клетками влагалищного эпителия, их активная конкуренция за «место под солнцем» с другими микроорганизмами

эробный климат») такой «коллектив» обеспечивает слабый иммунный ответ на локальном уровне, в результате чего клинические и лабораторно выявляемые признаки воспаления отсутствуют. Напротив, при преобладании аэробной микрофлоры и лактобактерий, способных к активной адгезии и стимуляции сильного иммунного ответа («аэробный вагинальный климат»), у женщин чаще развивается аэробный (неспецифический) вагинит [19, 20]. Стратегия активного ведения таких пациенток, независимо от наличия жалоб и клинических проявлений, основана на современной концепции БВ и вагинита как факторов риска развития инфекционных осложнений после гинекологических операций, аборт, преждевременного прерывания беременности и осложнений родов, а также снижения эффективности попыток ЭКО и переноса эмбрионов [13, 17, 21]. Фактически уже обнаружение pH

более 4,5 показывает необходимость проведения профилактических мероприятий, поскольку изменение кислотности среды создает предпосылки для «биологической коррупции» — формирования во влагалище патологических биопленок патогенных микроорганизмов и УПМ, которые, обмениваясь генетической информацией и создавая общий внеклеточный защитный матрикс, приобретают способность выжить в неблагоприятных условиях, в частности при концентрациях H₂O₂ и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающих переносимые, а также после терапии антимикробными препаратами, например метронидазолом. Одной из самых «криминогенных» в этом отношении бактерий признана *G. vaginalis*: сам микроорганизм генетически не приспособлен выживать в кислой среде, однако ему присуща способность инициировать и стимулировать образование биопленок [22–25].

Следует признать, что даже сегодня, в эру клинических рекомендаций, распространена практика «лечения анализов» и «санации влагалища», а также бесконтрольное применение населением противоинфекционных препаратов, что создает предпосылки для формирования антимикробной резистентности [26—28]. Поэтому проблема терапии генитальных инфекций, вкуче с их высокой распространенностью и разносторонним негативным влиянием на репродуктивное здоровье женщин и мужчин не теряет свою остроту [1, 29].

Доля неспецифических инфекций влагалища в структуре гинекологических заболеваний достигает 30%. По встречаемости им не уступают смешанные инфекции, что повышает риск атипичного течения инфекционного процесса и склонность к рецидивам [30, 31, 34—36]. Одна из самых частых причин обращения к гинекологу — вагинит — доказанный фактор перинатального риска [30-33]. Эффективной тактикой признана двухэтапная терапия, направленная на восстановление нормоценоза влагалища [3, 6, 37].

Существенным шагом вперед на пути к управляемой коррекции и контролю pH влагалищного секрета стало широкое внедрение в клиническую практику кислотосодержащих препаратов для интравагинального введения, имеющих официальные показания для профилактического использования и возможности широкого применения у беременных в любые сроки гестации [38, 39]. Технология «программированного подкисления» базируется на подавлении роста анаэробных бактерий, что сопровождается восстановлением пула собственных лактобацилл (*L. acidophilus*, *L. gasseri*). Показано, что для успеха лечения БВ иногда достаточно добиться выраженной ацидофильной ориентации ваги-

нальных микроорганизмов [5, 40]. В значительной степени способность репродуктивной системы организма противостоять инфекционной агрессии определяется и соматическим здоровьем, в первую очередь наличием и характером течения экстрагенитальных заболеваний, протекающих с формированием локальных очагов инфекции и нарушением иммунорезистентности. Доля таких пациенток прогрессирует, что требует оптимизации подходов к сохранению их репродуктивного потенциала с учетом возраста и фертильных планов. Одним из коморбидных репродуктивно значимых состояний, важных в разрезе проблемы инфекций, является дефицит витамина D, который носит сегодня характер «тихой эпидемии» и все еще недооценивается акушерами-гинекологами [41]. Известно, что кальцитриол («гормон D», 1,25-ОН-витамин D) снижает активность адаптивной и усиливает активность врожденной иммунной системы. Имеются сведения, что низкий сывороточный уровень 25-ОН-витамина D коррелирует с увеличением частоты БВ в I триместре беременности [42]. В исследованиях последнего десятилетия показана связь между низким потреблением витамина D и частотой положительных результатов тестов на ректовагинальную колонизацию стрептококком группы В, наличие БВ и кандидоза, что ассоциируется с рисками инфекционного процесса во влагалище, внутриутробного инфицирования, невынашивания беременности, преждевременных родов [41, 43]. Исходя из патогенеза нарушений биоценоза влагалища, рациональная тактика ведения женщин группы риска предусматривает оптимизацию гигиенического поведения, восстановление анатомо-функциональной полноценности влагалища и промежности, коррекцию рациона, ликвидацию дисфунк-

ции кишечника и дисбактериоза, поддержание адекватного уровня эстрогенной насыщенности и прогестеронового влияния в эпителии влагалища (фитогормоны, гестагены, комбинированные гормональные контрацептивы, препараты для гормонотерапии менопаузы), применение эубиотиков, пре- и пробиотиков, поддержание адекватного уровня pH во влагалище [21]. Современная парадигма рассматривает терапию БВ и вагинита сквозь призму клинических рекомендаций и стратегию антибиотикорезистентности [6, 20, 28]. В разрезе сохранения биоценоза по влиянию на лактобактерии хорошо себя зарекомендовали многие лекарственные средства для местного применения [44, 45]. Однако всем требованиям такого рода отвечает, пожалуй, лишь антисептик, разрешенный к применению у беременных в любом сроке, — хлоргексидин (повидон йодид разрешен только до 13 недель) [6]. Среди исследований последних лет следует отметить многоцентровое открытое неинтервенционное наблюдательное исследование ДЕФИЛЕ [37], в которое вошли 200 пациенток (100 беременных в сроке до 27 недель и 100 небеременных) в возрасте 18—45 лет с острым вагинитом неспецифической и смешанной этиологии, получавших местно двухэтапную терапию: Депантол, комбинированное средство с антисептическим, регенерирующим и метаболическим действием (хлоргексидин + декспантенол) [46], с последующим применением молочной кислоты (Фемилекс) [39]. После применения вагинальных суппозиториев Депантол в течение 7 дней у 94% беременных и небеременных женщин была достигнута значимая динамика клинических проявлений вагинита (патологические выделения, зуд, жжение, боль и дискомфорт во влагалище), после использования Фемилекса

у 94% пациенток удалось достичь стойкого нормоценоза. Помимо высокой эффективности Депантола в отношении элиминации патогенной микрофлоры, доходящей до абсолютной в отношении стрептококков и стафилококков (100%), в исследовании была показана возможность снижения риска рецидивов вагинита: по данным, полученным в результате наблюдения в течение двух месяцев после окончания двухэтапной терапии, частота рецидивов не превышала 3%, причем как у беременных, так и у небеременных пациенток [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что адекватная и своевременная коррекция нарушений микробиома влагалища у женщин вне и во время беременности сама по себе ведет к улучшению их репродуктивного здоровья. Рациональный подход к терапевтической модификации образа жизни (незащищенные половые контакты,

хронические стрессовые ситуации, нерациональное питание, прекоцепция, беременность), лечение сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных болезней (несомкнутая половая щель, дефекты тазового дна, хронические инфекционно-воспалительные заболевания, запоры, дефицит витамина D), позволяют сохранить и повысить биологический протективный потенциал влагалищного биотопа, поддержать его гомеостаз. «Лечит болезни врач, а излечивает природа». Основными постулатами, определяющими «микробиом-сохраняющую» тактику практического врача, являются: адекватная оценка состояния влагалищного биоценоза; соблюдение принципа минимизации лекарственной агрессии при коррекции выявленных нарушений (приоритетное назначение антисептиков); использование препаратов, имеющих соответствующие показания в инструкции; двухэтапная терапия,

Даже сегодня, в эру клинических рекомендаций, распространена практика «лечения анализов» и «санации влагалища», а также бесконтрольное применение населением противоинфекционных препаратов, что создает предпосылки для формирования антимикробной резистентности

направленная на полное восстановление микроэкологии влагалища (pH влагалища менее 4,5 и концентрация лактобактерий не менее 107 КОЕ/мл).

Литература

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis? // Доктор.Пу. 2016. № 7 (124). С. 4—9.
2. Aagaard K., Petrosino J., Keitel W., Watson M. et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters // FASEB J. 2013. Vol. 27. № 3. P. 1012—1022.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Календжян А.С., Чотчаева А.И. и др. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: почему это важно и что нового? // Доктор.Пу. Гинекология. Эндокринология. 2010. № 7 (58). Ч. 1. Гинекология. С. 20—26.
4. Rönqvist P.D., Forsgren-Brusk U.B., Grahn-Håkansson E.E. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006. Vol. 85. № 6. P. 726—735.
5. Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Чотчаева А.И., Апресян С.В. Коррекция и профилактика нарушений биоценоза влагалища у беременных // Доктор. Пу. Гинекология. Эндокринология. 2012. № 7 (75). С. 78—79.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / Российское общество акушеров-гинекологов. Изд. 2-е, испр. и доп. 2019. 56 с. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2nd edition, corrected and supplemented. 2019. (in Russian).
7. <https://scfn.ru/> Семенов А.Н., Андронов Е.Е., Першина Е.В., Самосоров Г.Г. Генное досье микробиома // Наука из первых рук. 25 апреля 2013.
8. https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_microbiology/643/микробиота
9. Brown C.J., Wong M., Davis C.C., Kanti A. et al. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods // J. Med. Microbiol. 2007. Vol. 56. № 2. P. 271—276.
10. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Status Praesens, 2009. 480 с.
11. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / R. F. Lamont, J. D.

Sobel, R. A. Akins, S. S. Hassan [et al.] // BJOG. 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.

12. Leitch H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome / H. Leitch, H. Kiss // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 21. N 3. P. 375–390.

13. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics // New Microbiol. 2013. Vol. 36. № 3. P. 229–238.

14. Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes // J. Bacteriol. 2000. Vol. 182. № 10. P. 2675–2679.

15. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии // Медицинский Совет. 2014. № 9. С. 90–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-90-95>

16. Tabrizi S.N., Fairley C.K., Bradshaw C.S., Garland S.M. Prevalence of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in vaginal women // Sex. Transm. Dis. 2006. Vol. 33. № 11. P. 663–665.

17. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. № 4. P. 1202–1208.

18. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 194. № 6. P. 828–836.

19. Biagi E., Vitali B., Pugliese C., Candela M. et al. Quantitative variations in the vaginal bacterial population associated with asymptomatic infections: a real-time polymerase chain reaction study // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2009. Vol. 28. № 3. P. 281–285.

20. Palmeira-de-Oliveira R., Palmeira-de-Oliveira A., Martinezde-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections // Adv Drug Deliv Rev. 2015. № 92. P. 105–122.

21. Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжян А.С., Рубцова А.Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.

22. Tabrizi S.N., Fairley C.K., Bradshaw C.S., Garland S.M. Prevalence of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in vaginal women // Sex. Transm. Dis. 2006. Vol. 33. № 11. P. 663–665.

23. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 194. № 6. P. 828–836.

24. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. 1999. 284(5418): 1318–22.

25. Hardy L., Cerca N., Jespers V., Vanechoutte M., Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina // Res Microbiol. 2017; 168 (9-10): 865-74.

26. Collignon P. Antibiotic resistance: are we all doomed? // Intern Med J. 2015; 45 (11): 1109-15.

27. Torumkunev D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevin R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia // J. Antimicrob. Chemother. 2018; 73 (5): v14-v21.

28. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» // Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.». (in Russian)] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>

29. Тулупова М.С., Хамошина М.Б. Репродуктивное здоровье мужчин в парах, страдающих невынашиванием беременности // Вестник РУДН. 2011; 5: 274-279.

30. Villaseca R., Ovalle A., Amaya F. et al. Vaginal infections in a family health clinic in the metropolitan region, Chile // Rev Chilena Infectol 2015; 32: 30–36 (In Spanish).

31. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология. 2005; 4: 15–18. (in Russian)].

32. Чотчаева А.И., Тулупова М.С., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А. Факторы, влияющие на течение гестационного периода у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2012. № 1 (69). С. 48–51.

33. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy // BJOG. 2011; 118 (10): 1163–70.

34. Гитман Т.А., Копосова О.В., Ворошилина Е.С. Состояние микробиоценоза влагалища по данным ПЦР в режиме реального времени у женщин с воспалительным типом мазка // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник статей. 2019;2:39-43.

35. Fan A.P., Xue F.X. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its mixed infections // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2010; 45: 904–908 (In Chinese)

36. Dermendjiev T., Pehlivanov B., Hadjieva K., Stanev S. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis // Akush Ginekol (Sofia). 2015; 54(9):4–8.

37. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И.,

Рымашевский А.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2019; 8:150–58. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.150-158>

38. Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микрорекосистемы влагалища // Акушерство и гинекология. 2014; 12: 31–36.

39. Фемилекс®. Инструкция по медицинскому применению препарата, зарегистрированная Минздравом РФ (по grls.rosminzdrav.ru). Регистрационный номер ЛП-001689.

40. Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004. Vol. 117. № 1. P. 70–75.

41. Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E., Queenan R.A., Pillittere J., O'Brien K.O., 2017b. Low Vitamin D is Associated with Infections and Proinflammatory Cytokines during Pregnancy // Reprod Sci In Press.

42. Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy // J Nutr. 2009; 139(6): 1157–1161.

43. Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E., Queenan R.A., Pillittere J., O'Brien K.O., Prevalence and risk factors for infections in a pregnant adolescent population // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017. 30, 71–75.

44. Neut C., Verrière F, Nelis H.J., Coenye T. Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal Lactobacillus Strains // Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 5, 173–180 Published Online March 2015 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/ojog> <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.53024>

45. Радзинский В.Е. с соавт. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. №1. С. 84–88.

46. Депантол®. Инструкция по медицинскому применению препарата, зарегистрированная Минздравом РФ (по grls.rosminzdrav.ru). Регистрационный номер ЛСР-003902/07.



Депантол®

Декспантенол+Хлоргексидин



Антисептик Репарант комплекс

с максимальным противомикробным спектром для лечения^{1,2}

- Острого и хронического вагинита
- Бактериального вагиноза
- Цервицита
- Истинных эрозий шейки матки



- Активен в отношении бактерий, грибов, простейших, возбудителей ИППП^{1,2}
- Купирует симптомы воспаления без гормонов³
- Улучшает регенерацию слизистой¹
- Сохраняет лактоациллы¹
- Разрешен во время беременности и кормления¹

 1 свеча

 2 раза в день

 7–10 дней¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Депантол® ЛСР 003902/07 от 19.06.18. 2. А.М. Савичева, Е.В. Спаськова, К.В.Шалеев. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата Депантол®. Российский вестник акушера-гинеколога, 2019, 1. с. 86-91. 3. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В. и др. Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях. РМЖ, Акушерство, №6, 2014.

АО «Нижфарм»
603950,Россия, Нижний Новгород, ул.Салганская, д.7. тел.: +7 (831) 278 8088, факс 7 831430 7213. www.stada.ru

Реклама

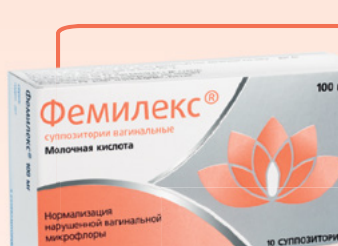
Фемилекс®

Молочная кислота



Естественное восстановление собственной микрофлоры влагалища

Возможно применение во время беременности и в период кормления¹



- Разрушает уже сформировавшиеся биопленки и препятствует образованию новых²
- Усиливает действие антимикробной терапии³
- Проявляет в 2 раза большую антимикробную активность против условно-патогенных бактерий, чем пробиотики⁴
- Помогает естественным образом восстановить pH влагалища¹

 1 свеча

 1 раз на ночь

 10 дней¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фемилекс РУ-ЛП 001689-04052017 от 28.09.2017. 2. Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013, т. 12, №2. 3. Кира Е. Ф., Прилепская В. Н., Костава М. Н., Гамирова Е. В., Довлетханова Э. Р. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2012, 7. 4. Кира Е. Ф., Рыбальченко О. В., Орлова О. Г., Коршакова Н. Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекции влагалища. Акушерство и гинекология, 2017, 11. с. 84–91.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В АНАМНЕЗЕ

«Золотой стандарт» в коррекции менопаузальных расстройств — менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Многие исследования проводились с целью определения эффективности и безопасности МГТ у женщин в постменопаузе с климактерическими симптомами. Однако в немногих из них изучалось использование гормональной терапии у женщин в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе. В этой группе существует вероятность того, что экзогенный эстроген может активировать рост эндометриoidных очагов и вызвать рецидив эндометриоза, и опасение, что эстроген может способствовать малигнизации оставшейся эндометриoidной ткани. Вследствие этого целесообразно соотносить преимущества и риски МГТ с учетом индивидуальных факторов риска у таких пациенток и выбрать персонифицированную терапию, направленную на конкретные симптомы менопаузы



**Кулешов
Виталий
Михайлович**

д. м. н., профессор,
профессор кафедры
акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО НГМУ,
зав. гинекологическим
отделением ГБУЗ
КЦОЗСиР Новосибирской
области,
заслуженный врач РФ

Эндометриоз — эстрогензависимое заболевание, которое поражает приблизительно 6–10% женщин репродуктивного возраста, что составляет более 176 млн человек во всем мире [7]. Он определяется как наличие вне матки эндометриоподобной ткани и является хроническим заболеванием, которое сопровождается изнурительной болью в области малого таза, дисменореей, диспареунией, дизурией и бесплодием. Однако из-за отсутствия надежных методов диагностики и неспецифического характера симптомов существует проблема задержки в постановке диагноза и начале терапии заболевания длительностью в 8–10 лет [3]. Хроническая и изнуряющая боль при эндометриозе может снижать трудоспособность, качество жизни, оказывать серьезные психосоциальные нагрузки на женщин [34]. Постменопаузальный эндометриоз встречается относительно редко вследствие выраженного снижения

уровня эстрогенов, заболеваемость эндометриозом у женщин в постменопаузе не превышает 2–4% [32]. Заболевание регрессирует у женщин, достигших гипоестрогенного состояния вследствие ятрогенной или естественной менопаузы [16]. Однако некоторые очаги ectopic эндометриальной ткани остаются активными даже после наступления менопаузы, являясь причиной сохранения боли и других симптомов, характерных для эндометриоза [35]. Патофизиология эндометриоза сложна и не полностью понятна. Теория ретроградной менструации Сэмпсона, которая подразумевает, что клетки эндометрия попадают в брюшную полость ретроградно через фаллопиевы трубы во время менструаций, самая надежная [38]. Повышенная эстрогенная насыщенность, резистентность к прогестерону, хроническое воспаление и генетическая предрасположенность представляют собой ведущие патофизиологические маркеры эндометриоза [9]. Оча-

ги эндометриоза обладают патологической сверхэкспрессией β-эстрогеновых рецепторов (ERβ), более чем в 100 раз превышающей экспрессию в эндометрии. Экспрессия в эндометриоидных гетеротопиях приводит к локальному повышению уровня биологически активной формы эстрогенов (эстрадиола) [17]. Менопауза при эндометриозе может быть составной частью стратегии лечения (вызванная назначением агонистов гонадотропин рилизинг гормонов, индуцированная после гистерэктомии и билатеральной оофорэктомии), следствием оперативных вмешательств на яичниках, наступить естественным путем. Хирургическая или медикаментозная менопауза связаны с резким падением уровня эстрогенов, что может облегчить симптомы эндометриоза, но может одновременно вызвать выраженные симптомы менопаузы. Симптоматика разнообразна и включает в себя приливы, сухость влагалища, нарушения сна и настроения, ночные поты, диспареунию и др. Хотя данные симптомы возникают у многих женщин, которые естественным образом переходят в менопаузу, они особенно распространены и тяжелы у женщин с внезапным началом гипоэстрогении [14].

ЛЕЧЕНИЕ
«Золотым стандартом» для лечения симптомов менопаузы традиционно была и остается менопаузальная гормональная терапия. Она имеет решающее значение для облегчения симптомов и улучшения качества жизни миллионов женщин в менопаузе, хотя эти успехи сопровождались обсуждением проблем безопасности в отношении конкретных препаратов и дозировок [20]. Многие исследования проводились с целью определения эффективности и безопасности МГТ

у женщин в постменопаузе с климатерическими симптомами [30]. Однако в немногих из них изучалось использование гормональной терапии у женщин в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе. В этой группе женщин существует несколько конкретных проблем [36]. Во-первых, эндометриоз в постменопаузе представляет собой рецидив заболевания, возникшего в репродуктивном возрасте, он развивается в этот период на фоне крайне низкой продукции эстрогенов яичниками. Кроме воздействия локальных эстрогенов, образующихся в эндометриоидных имплантатах, избыточный вес, экзогенный эстроген в составе препаратов для МГТ — потенциальные источники эстрогенов, которые могут реактивировать латентно протекающее со времени перименопаузы заболевание и вызвать симптомы рецидива. Во-вторых, существует опасение, что эстроген будет способствовать малигнизации оставшейся эндометриоидной ткани. Высокий риск развития рака яичников при длительной монотерапии эстрогенами или при высоком индексе массы тела не выявлен. Только в случае сочетания ожирения и монотерапии эстрогенами разница статистически значима. Тем не менее гиперэстрогения, как эндогенная, так и экзогенная, — значимый фактор риска в развитии рака из эндометриоза [39]. В-третьих, для постменопаузального эндометриоза может быть более характерна тенденция к распространению заболевания и развитию его экстрагенитальных форм, которые могут прогрессировать в стенозирующие и/или обструктивные очаги, требующие междисциплинарного хирургического подхода. В-четвертых, потребность в использовании МГТ при возникнове-

нии менопаузальных симптомов у пациенток с эндометриозом представляет нерешенную терапевтическую дилемму, поскольку она может увеличить риск рецидива заболевания и/или боли и, возможно, вероятность малигнизации. Четкая взаимосвязь между МГТ и злокачественным преобразованием эндометриоза остается недоказанной, и существует потребность в долгосрочных последующих исследованиях, чтобы оценить фактические риски. Оптимальное медикаментозное лечение эндометриоза, относящегося к периоду постменопаузы, все еще не определено, оно может потребоваться в случае рецидива боли после хирургического лечения или при наличии противопоказания к нему [35]. Рецидивирование эндометриоза возможно и без использования МГТ, поскольку высокая частота рецидивов (до 62%) была зарегистрирована на поздних стадиях эндометриоза при сохраненных яичниках. Сохранение яичников влечет шестикратный риск рецидивирующей боли и восьмикратный риск повторной операции. Рецидивирование симптомов эндометриоза и тазовой боли прямо коррелирует с хирургической точностью и удалением всех эндометриоидных очагов в случае перитонеальной и глубокой инфильтративной форм заболевания. Хирургические усилия должны быть направлены на полное устранение эндометриоидных поражений, чтобы риск рецидива был минимизирован [25, 27]. Однако нельзя недооценивать влияние снижения уровня эстрогенов. Менопаузальные симптомы негативно влияют на жизнь миллионов женщин во всем мире. Гипоэстрогенный фон может значительно ухудшить качество жизни, снижение системного уровня эстрогенов — фактор риска заболеваний

сердечно-сосудистой и костной систем [11, 29]. Было показано, что использование МГТ снижает риск таких состояний и улучшает качество жизни женщин с симптоматической гипоэстрогенией [9]. Гистерэктомия, односторонняя или двусторонняя оофорэктомия, проведенные до наступления естественной менопаузы, связаны с тяжелыми климатерическими симптомами, повышенным риском развития остеопороза, деменции и когнитивных нарушений [28, 23, 27]. Однако эти риски могут быть уменьшены при назначении МГТ до достижения среднего возраста естественной менопаузы [28]. Выгоды могут превосходить риски при МГТ у женщин с ранней естественной или хирургической менопаузой, МГТ повышает минеральную плотность и прочность кортикальной костной ткани [21, 18], снижает риск ишемической болезни сердца [26].

НАЗНАЧЕНИЕ МГТ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В АНАМНЕЗЕ
Женщинам не следует отказываться от лечения МГТ только из-за эндометриоза в анамнезе [5, 10]. В процессе принятия решения о назначении МГТ пациенткам с эндометриозом в анамнезе с целью профилактики и лечения менопаузальных симптомов и осложнений следует учитывать ряд факторов [12]:
/ текущие данные о влиянии на симптомы менопаузы у женщин с эндометриозом в анамнезе;
/ различные варианты лечения симптомов менопаузы у женщин с эндометриозом в анамнезе;
/ риски, связанные с МГТ у этих пациенток;
/ следует ли немедленно назначать МГТ после хирургической менопаузы или отсрочить начало терапии на определенное время;

/ наиболее благоприятные препараты, схемы терапии и как долго следует лечить.
Каждую женщину с эндометриозом в анамнезе, начинающую прием МГТ, следует проконсультировать о рисках и преимуществах этого лечения. В настоящее время клиницисты должны соотносить преимущества и риски МГТ с учетом индивидуальных факторов (возраста, ИМТ и т. д.) и выбрать оптимальные методы лечения, направленные на конкретные симптомы менопаузы (табл. 1). Пациентки должны активно участвовать в процессе принятия решений. Женщинам следует объяснить, что не существует достоверных данных, указывающих на влияние МГТ относительно риска рецидива эндометриоза или злокачественной трансформации. Небольшие исследования показали возможность увеличения риска рецидива у женщин,

Таблица 1

Предлагаемый клинический подход к пациенткам в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе (Gemmell, Webster et al., 2017)

Иметь в виду, что эндометриоз может возникнуть или рецидивировать во время менопаузы.
Быть в курсе возможного риска малигнизации (хотя вероятность крайне мала).
Посоветовать пациентке обратиться за медицинской помощью, если она испытывает симптомы, характерные для эндометриоза, особенно при приеме МГТ.
Оценить преимущества и риски МГТ для отдельной пациентки с учетом возраста, предшествующей тяжести заболевания, семейного анамнеза, сопутствующих заболеваний и ИМТ.
Активно привлекать пациентку к процессу принятия решений, проинформировать об ограничении в оценке конкретных рисков ввиду недостатка достоверной информации.
Если принято решение о начале или продолжении приема МГТ, рассмотреть возможность персонализации терапии.
Рассмотреть альтернативные варианты терапии (тиболон, ингибиторы ароматазы, СМРЭ в комбинации с эстрогенами).
Оценить возможность гистологического исследования, если есть подозрение на малигнизацию.
Для всех женщин с эндометриозом в анамнезе, перенесших хирургическую менопаузу, соотнести пользу для костной и сердечно-сосудистой систем при приеме МГТ с потенциальными рисками рецидива или малигнизации.
Решение о начале приема МГТ после хирургической менопаузы должно быть индивидуализированным, учитывая возраст и анамнез жизни пациентки.

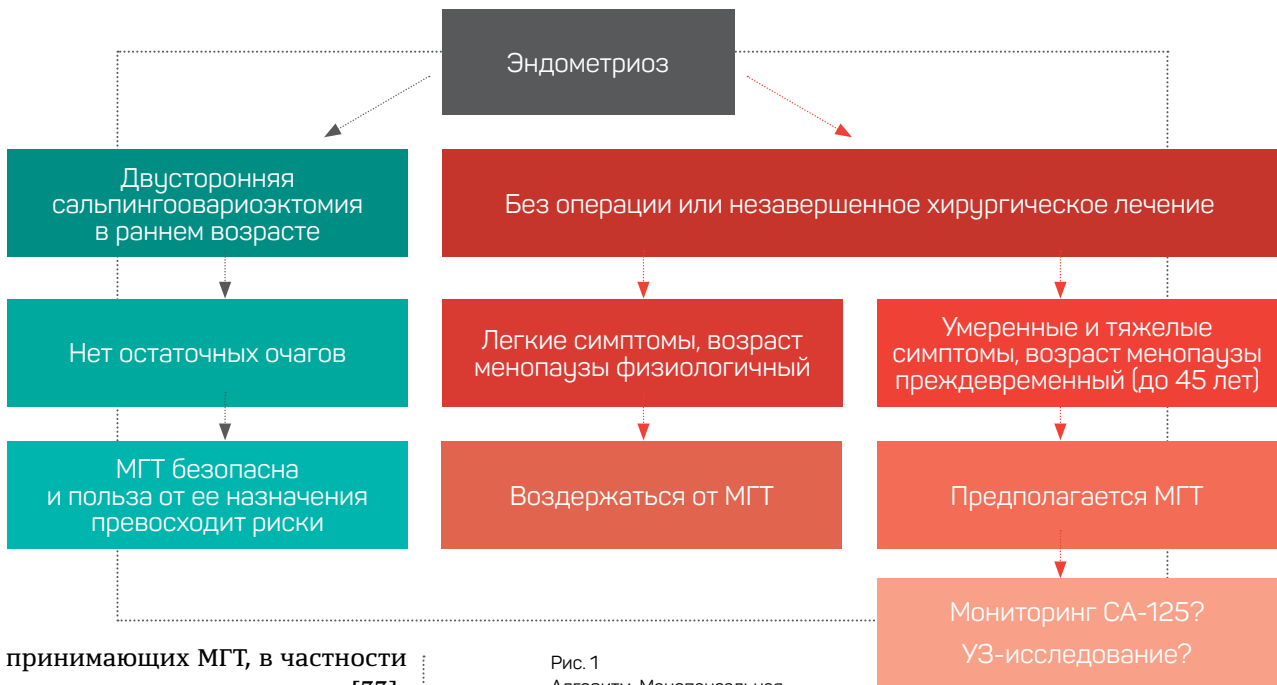


Рис. 1
Алгоритм. Менопаузальная
гормональная терапия (МГТ)
у больных эндометриозом
после менопаузы. Основан на
экспертном мнении

принимающих МГТ, в частности монотерапию эстрогенами [33]. Некоторые авторы выступают за использование комбинированной МГТ для женщин с эндометриозом в анамнезе, чтобы свести к минимуму риск рецидива [23, 10]. Поэтому подход должен быть индивидуализирован с учетом анамнеза жизни и семейного анамнеза женщины. Рассматриваются альтернативные варианты терапии (тиболон, ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СМРЭ) в комбинации с эстрогенами) [22]. Решение о начале приема МГТ после хирургической менопаузы должно быть индивидуализированным, учитывая возраст и анамнез жизни пациентки. Ряд авторов предлагают алгоритм принятия решений для пациенток с эндометриозом, которые приближаются к менопаузе и рассматривают МГТ [30]. Женщин, которые подверглись двусторонней сальпингоофорэктомии и не имеют остаточных очагов эндометриоза, вероятно, можно лечить с использованием МГТ. Для тех, кто достиг менопаузы в возрасте до 45 лет, выгоды МГТ могут

превзойти ее риски. Для женщин со значительными остаточными эндометриозными поражениями (такими как эндометриомы или глубокие инфильтративные поражения) баланс между рисками и выгодой будет зависеть от тяжести симптоматики. Также следует рассматривать МГТ тем, кто вступил в менопаузу в раннем возрасте или страдает от тяжелых климактерических симптомов (рис. 1). Алгоритм основан на экспертном мнении.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ
Клинические рекомендации EMAS и/или ESHRE советуют назначение МГТ у женщин с преждевременной или ранней менопаузой до среднего возраста естественной менопаузы, а также рассматривают ее для женщин со своевременной менопаузой при наличии выраженных климактерических симптомов [23, 10].

Они предлагают применять у таких пациенток только непрерывный комбинированный режим МГТ или тиболон вне зависимости от того, проводилась гистерэктомия или нет, чтобы снизить риск рецидива эндометриоза [23, 10]. Рекомендуется использовать минимальную дозу эстрогенов, не превышающую 1 мг перорального или 50 мкг трансдермального эстрадиола, что согласуется с современными рекомендациями о необходимости титрования дозы препарата для МГТ до минимально эффективной дозы [36]. Также нужно учитывать свойства прогестагена в составе МГТ [6]. Согласно рекомендациям ведущих международных и отечественных организаций по менопаузе (IMS, NAMS, POAG), предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон [1, 6, 37]. При этом биодоступность микронизи-

Таблица 2

Виды МГТ в постменопаузе у пациенток с эндометриозом в анамнезе (вне зависимости от наличия/отсутствия матки)

Эстрогены	Тиболон (Ледибон®)
Прогестагены	
Монофазная комбинированная эстроген-гестагенная терапия — Фемостон® конти и Фемостон® мини	Монотерапия препаратом Тиболон (Ледибон®) 2,5 мг
При наличии выраженной симптоматики	При сексуальных нарушениях, масталгии, нагрубании молочных желез

рованного прогестерона при пероральном применении низкая [37], поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной менопаузальной гормональной терапии. С этих позиций наиболее предпочтительны режимы назначения МГТ у пациенток с эндометриозом в анамнезе, преждевременной менопаузой и/или выраженной климактерической симптоматикой — непрерывная терапия комбинированными низко- и ультранизкодозированными препаратами, в состав которых входит натуральный эстроген 17β-эстрадиол и дидрогестерон. Оптимальная комбинация гормонов входит в состав препаратов Фемостон® конти (17β-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) и Фемостон® мини (17β-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг). Комбинация дидрогестерон 2,5 мг + эстрадиол 0,5 мг позволяет избежать гиперпластических процессов эндометрия при сохраненной матке, сохранить положительное влияние эстрадиола (эффективное подавление климактерических симптомов, снижение сердечно-сосудистых рисков и предотвращение переломов вследствие остеопороза), снизить наиболее важные риски, связанные с прогестероном компонентом схем МГТ [24].

Препаратом выбора при МГТ для пациенток с эндометриозом в анамнезе может быть Ледибон® (тиболон 2,5 мг), также не стимулирующий пролиферативную активность в эндометрии, показанный при сексуальных нарушениях, масталгии, нагрубании молочных желез, в том числе не проходящих на фоне комбинированной эстроген-гестагенной терапии (табл. 2) [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
МГТ необходима для женщин с эндометриозом в анамнезе и преждевременной менопаузой до наступления возраста средней естественной менопаузы, а также для женщин со своевременной менопаузой при наличии выраженных климактерических симптомов. Комбинированная низко- и микродозированная МГТ и препараты тиболона могут быть более безопасными для женщин с эндометриозом в анамнезе вне зависимости от того, была ли выполнена гистерэктомия или нет. Риск рецидива эндометриоза и малигнизации может быть уменьшен при использовании низкодозированной комбинированной МГТ или препаратов тиболона.

Литература

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации POAG. КР117. 2016. 45 с.
2. Юренева С. В. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 80 с.
3. Ahn S.H., Singh V., Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities // Fertil. Steril. 2017. 107:523-532.
4. Alfred O. Muecka, Harald Seegera et al. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy // Maturitas. 2009. P. 51-60.
5. Al Kadri H., Hassan S., Al-Fozan H.M., Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Cd005997. doi: 10. 1002/14651858. CD005997.pub 2.
6. Baber R.J. et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. 19(2):109-150.
7. Bulun S.E. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. 360:268-279.
8. Bulun S.E., Monsavais D., Pavone M.E., Dyson M., Xue Q., Attar E., Tokunaga H., Su E.J. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis // Semin. Reprod. Med. 2012. 30:39-45.
9. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis // Fertil. Steril. 2012. 98:511-519.
10. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. 29:400-412.
11. Gallagher J.C. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures // Menopause. 2007. 14:567-571.
12. Gemmell L.C., Webster K.E., et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review // Human Reproduction Update. 2017. P. 1-20.

13. Chlebowski R.T., Rohan T.E., Manson J.E., Aragaki A.K. et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials // *JAMA Oncol.* 2015. 1:296-305.
14. Hendrix S.L. Bilateral oophorectomy and premature menopause // *Am. J. Med.* 2005. 118:131-135.
15. Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // *JAMA.* 2004. 291:47-53.
16. Inceboz U. Endometriosis after menopause // *Womens Health (Lond).* 2015. 11:711-715.
17. Kitawaki J., Kado N., Ishihara H., Koshiba H., Kitaoka Y., Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease // *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2002. 83:149-155.
18. Kuh D., Muthuri S., Cooper R., Moore A. et al. Menopause, reproductive life, hormone replacement therapy, and bone phenotype at age 60–64 years: a British birth cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101:3827-3837.
19. Langer R.D. The evidence base for HRT: what can we believe? // *Climacteric.* 2017. 20:91-96.
20. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA.* 2013. 310:1353-1368.
21. Mikkola T.M., Heinonen A., Kovanen V. et al. Influence of long-term postmenopausal hormone-replacement therapy on estimated structural bone strength: a study in discordant monozygotic twins // *J. Bone Miner. Res.* 2011. 26:546-552.
22. Mirkin S., Pinkerton J.V., Kagan R., Thompson J.R., Pan K., Pickar J.H., Komm B.S., Archer D.F. Gynecologic safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: pooled analysis of five phase 3 trials // *J. Womens Health (Larchmt).* 2016. 25:431-442.
23. Moen M.H., Rees M., Brincat M. et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis // *Maturitas.* 2010. 67:94-97.
24. Muecka A., Seegera H. et al. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy // *Maturitas.* 2009. P. 51-60.
25. Namnoum A.B., Hickman T.N., Goodman S.B., Gehlbach D.L., Rock J.A. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis // *Fertil. Steril.* 1995. 64:898-902.
26. Parker W.H., Broder M.S., Chang E., Feskanich D., Farquhar C. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study // *Obstet. Gynecol.* 2009. 113:1027-1037.
27. Rizk B., Fischer A.S., Lotfy H.A. et al. Recurrence of endometriosis after

hysterectomy // Facts Views Vis Obgyn. 2014. 6:219-227.

28. Rocca W.A., Grossardt B.R., Shuster L.T. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014. 389:7-12.
29. Rosano G.M., Vitale C., Marazzi G., Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence // *Climacteric.* 2007. 10:19-24.
30. Rozenberg S., Vandromme J., Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. 9:216-227.
31. Rozenberg S., Antoine C., Vandromme J. & M. Fastrez. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? // *Climacteric.* 2015. 18(4):448-452.
32. Sasson I.E., Taylor H.S. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman // *Fertil. Steril.* 2009. 92:1170.e1-4.
33. Sjogren L.L., Morch L.S., Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review // *Maturitas.* 2016. 91:25-35.
34. Simoons S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., Bokor A., Brandes I., Brodsky V., Canis M., Colombo G.L., DeLeire T. et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres // *Hum. Reprod.* 2012. 27:1292-1299.
35. Streuli H., Galtzsch, et al. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition // *Climacteric.* Apr. 2017. Vol. 20. No. 2. P. 138-143.
36. Tan D.A., Almaria M.J.G. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture // *Climacteric.* 2018. 21(3):249-255.
37. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* Vol. 24. No. 7. P. 728-753.
38. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. 10:261-275.
39. Zanetta G.M., Webb M.J., Li H., Keeney G.L. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis // *Gynecol. Oncol.* 2000. 79:18-22.



1. Геворкян М. А. и соавт «Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах», Фарматека, 2006, №2 (117). 2. Schneider C et al. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009;12:445–453.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81

www.abbott-russia.ru
RUFMS192334 от 24.06.2019



Фемостон® 
Дидрогестерон + Эстрадиол

БЕРЕЖНАЯ ПОДДЕРЖКА ЖЕНЩИНЫ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ МЕНОПАУЗЫ^{1,2}

[illegible][illegible][illegible][illegible]

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В СОВРЕМЕННОЙ АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время доказано, что сбалансированный качественный и количественный состав вагинальной микробиоты — один из важнейших факторов репродуктивного здоровья женщины. Пробиотики — терапевтическое средство для профилактики и коррекции вагинального и кишечного дисбиоза. В статье представлены современные доказательства эффективности применения пробиотиков при ряде патологических состояний в акушерстве и гинекологии

Современные исследования свидетельствуют, что в состав нормальной вагинальной микробиоты входит более 250 видов бактерий, среди которых доминируют лактобациллы, в частности *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners* [1, 2]. Реже встречаются бактерии родов *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Alloscardovia*, *Allisonella*, *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Arcanobacterium*, *Bacteroides*, *Balneimonas*, *Bifidobacterium*, *Bulleidia*, *Blastococcus*, *Blautia*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Coriobacteriaceae*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Facklamia*, *Faecalibacterium*, *Finegoldia*, *Gardnerella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Lachnospiraceae*, *Massilia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Mollicutes*, *Moryella*, *Olsinella*, *Parvimonas*, *Peptinophilus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Proteobacteria*, *Providencia*, *Rhizobialis*, *Ruminococcaceae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Shuttleworthia*, *Sneathia*, *Solobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Ureaplasma* и другие.

Состав вагинальной микробиоты в норме постоянно претерпевает динамические качественные и количественные изменения в зависимости от гормонального фона и внешних воздействий и в случае влияния негативных факторов способен к быстрому самовосстановлению. Так, в работе Gajer P. и соавт. проводилась оценка состава вагинальной микробиоты дважды в неделю в течение 16 последовательных недель у 32 женщин репродуктивного возраста [3]. Изучалось влияние на состав микроорганизмов слизистых урогенитального тракта менструального цикла, использования тампонов, сексуальных практик и т. д. Показано, что у большинства женщин состав микробиоты был стабилен несмотря на внешние воздействия и особенности гормонального фона, а наблюдавшиеся нарушения микробиоты являлись транзиторными и не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями. Часть работ свидетельствует о том, что источни-



**Доронина
Ольга
Константиновна**

д. м. н., профессор
кафедры акушерства
и гинекологии
с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО РУДН,
Москва

В исследовании, включавшем 130 женщин, которым выполнялось экстракорпоральное оплодотворение, продемонстрирована существенная взаимосвязь между нарушением состава вагинальной микробиоты и низкой вероятностью успешных исходов ЭКО



**Соловей
Никита
Владимирович**

к. м. н., доцент кафедры
инфекционных болезней
УО БГМУ, Минск,
Республика Беларусь

ком лактобацилл для вагинальной микробиоты может служить желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Так, в исследовании 30 здоровых беременных женщин 18–35 лет и 30 женщин в постменопаузе, которым выполнялась количественная и качественная оценка состава лактобацилл вагинальной, оральной и ректальной микробиоты, показано, что 80% беременных женщин и 40% женщин в постменопаузе имели одни и те же виды лактобацилл в составе вагинальной и желудочно-кишечной микробиоты [4]. В то же время существенные нарушения состава вагинальной микробиоты (вагинальный дисбиоз) ассоциированы с рядом патологических состояний, в частности, с повышенной частотой инфекций урогенитального тракта, включая рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, восходящие воспалительные заболевания органов малого таза, ИППП и ВИЧ-инфекцию, а также с невынашиванием беременности и преждевременными родами, злокаче-

ственными новообразованиями гинекологической локализации [5, 6]. Описаны ключевые механизмы, по которым вагинальный дисбиоз может индуцировать канцерогенез [7]. В проспективном исследовании, включавшем 130 женщин, которым выполнялось экстракорпоральное оплодотворение, продемонстрирована существенная взаимосвязь между нарушением состава вагинальной микробиоты и низкой вероятностью успешных исходов ЭКО [6]. Согласно определению Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам 2014 года, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве в организм человека оказывают положительные эффекты на его здоровье [8]. При этом самые изученные пробиотические микроорганизмы с позиций доказательной медицины — лактобациллы представляют собой естественных обитателей кишечной и вагинальной микробиоты. Они обладают целым рядом полезных свойств, например, способностями восстанавливать естественную микрофлору слизистых, проявлять противогрибковую и антибактериальную активность, оказывать иммуномодулирующее действие, уменьшать проявления лактазной недостаточности и дислипидемии. Пробиотики могут использоваться по целому ряду показаний в акушерско-гинекологической практике, в частности, для восстановления и поддержания нормального состава вагинальной микробиоты после системной антибактериальной терапии и других неблагоприятных воздействий, для профилактики *C. difficile*-ассоциированной инфекции, для уменьшения частоты развития рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и вульвовагинального кандидоза,

профилактики и терапии бактериального вагиноза. Качественный и количественный состав вагинальной микробиоты, микробиоты желудочно-кишечного тракта и других локусов организма может существенно нарушаться при назначении пациенту некоторых вариантов системной антибактериальной терапии. Данный факт объясняется тем, что применяемые в клинической практике антибиотики не обладают селективной активностью в отношении только патогенных микроорганизмов, большинство из них также негативно влияет на чувствительные к ним сапрофитные микроорганизмы, входящие в состав нормальной микробиоты. Это приводит к тому, что вскоре после начала системной антибактериальной терапии естественное видовое разнообразие микроорганизмов в различных локусах уменьшается, что сопровождается рядом негативных эффектов: от предрасположенности к длительной колонизации патогенной микрофлорой (в том числе с риском последующего развития клинически явных осложнений — *C. difficile*-ассоциированной инфекции, орофарингеального и вульвовагинального кандидоза) до отдаленных неблагоприятных последствий [9, 10]. У части пациентов по пока не ясным причинам явления дисбиоза могут сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев [9]. В настоящее время экспериментальные и крупные эпидемиологические исследования демонстрируют потенциальные взаимосвязи между длительным нарушением микробиоты и предрасположенностью к развитию таких состояний как метаболический синдром и алиментарное ожирение, неалкогольный стеатогепатит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), синдром раздраженной толстой кишки, сахарный диабет

I типа, целиакия, аллергические заболевания, рассеянный склероз и др. Это указывает на важность профилактики и своевременной коррекции дисбиоза при применении системных антибиотиков [11]. Выделяют два основных механизма действия пробиотиков для коррекции нарушенной структуры микробиоты. Первый механизм — заполнение пробиотическими микроорганизмами «вновь образовавшихся» функциональных ниш, не занятых эндогенной микробиотой; в данном случае имеется конкуренция за питательные вещества, рецепторные структуры, место обитания и т. д. с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, не характерными в норме для того или иного локуса (явление конкурентного исключения). Второй механизм — прямое антагонистическое действие пробиотических микроорганизмов, снижающее инвазивные свойства

патогенов и подавляющее их дальнейшее развитие путем продукции бактериоцинов, органических кислот, активных форм кислорода и т. д. [12]. Таким образом, сочетание двух указанных механизмов позволяет пробиотикам не допустить колонизации различных локусов организма патогенной и не характерной для макроорганизма условно-патогенной флорой, что способствует восстановлению нормальной структуры микробиоты. Наиболее важно поддержание нормальной вагинальной и желудочно-кишечной микробиоты у беременных женщин. Существуют тесные взаимосвязи между микробиотой ЖКТ и другими органами беременной женщины, которые обеспечивают нормальное течение беременности и развитие ребенка, при этом нарушение микробиоты у беременных ассоциировано с неблагоприятным и осложненным течением беремен-

Существуют тесные взаимосвязи между микробиотой ЖКТ и другими органами беременной женщины, которые обеспечивают нормальное течение беременности и развитие ребенка, при этом нарушение микробиоты у беременных ассоциировано с неблагоприятным и осложненным течением беременности

ности (преэклампсия, задержка развития плода, невынашивание и т. д.), а также патологией новорожденных (атопический дерматит и другие аллергические состояния, некротизирующий энтероколит и т. д.) [13]. Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что назначение пробиотиков во время беременности уменьшает частоту нарушений толерантности к глюкозе, гестационного сахарного диабета и преэклампсии, а также ассоциировано с уменьшением частоты атопического дерматита у ребенка в дальнейшем [14, 15]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном на 423 беременных женщинах в Новой Зеландии, показано, что применение пробиотика, содержащего *L. Rhamnosus*, против плацебо с 14–16-й недели гестации ежедневно статистически значимо ассоциировано с уменьшением частоты развития гестационного СД у женщин от 35 лет с гестационным СД в анамнезе: частота гестационного СД в группе пробиотика 2,1% (95% ДИ 0,6–5,2%) против 6,5% (95% ДИ 3,5–10,9%) в группе плацебо, $p=0,03$ [16]. Токсин-продуцирующие микроорганизмы *Clostridium difficile* являются основной причиной антибиотик-ассоциированных диарей, в особенности их тяжелых вариантов (псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, кишечной непроходимости). В настоящее время в европейских странах и США летальность от данной инфекции у госпитализированных пациентов может достигать 20% [17]. Огромная доказательная база, включающая на сегодняшний день множество метаанализов с десятками рандомизированных клинических исследований, явно свидетельствует, что профилактический прием пробиотиков во

время системной антибактериальной терапии статистически значимо, на 39–44% уменьшает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи и на 63–71% — риск *C. difficile*-ассоциированной инфекции [18–22]. Данные препараты способны поддерживать целостность микробиоты ЖКТ, что обуславливает сохранение резистентности к вегетативным токсин-продуцирующим формам *C. difficile* [23]. Для профилактики рецидивирующих инфекций нижних отделов мочевыводящих путей оправдано применение урогенитальных штаммов лактобактерий, действие которых обусловлено механизмами конкурентного замещения уропатогенов, продукции молочной кислоты и других бактерицидных веществ, белков, нарушающих адгезию уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей, и модификации локального иммунного ответа [24–26]. Имеются доказательства эффективности пробиотиков для профилактики и терапии бактериального вагиноза, развитие которого сопровождается замещением нормальной вагинальной микробиоты с доминированием *Lactobacillus spp.* на микробиоту с преобладанием других микроорганизмов [27]. Известно также, что бактериальный вагиноз может быть ассоциирован с бесплодием и ранним прерыванием беременности после ЭКО, с папилломавирусной инфекцией и предраковыми состояниями шейки матки, большей частотой послеоперационных инфекционных осложнений после гистерэктомии, риском ВИЧ-инфекции, более частым инфицированием *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, сальпингитами и приобретенной окклюзией фаллопиевых труб, со спонтанными прерываниями беременности, повышенным риском преждевременных родов, низким

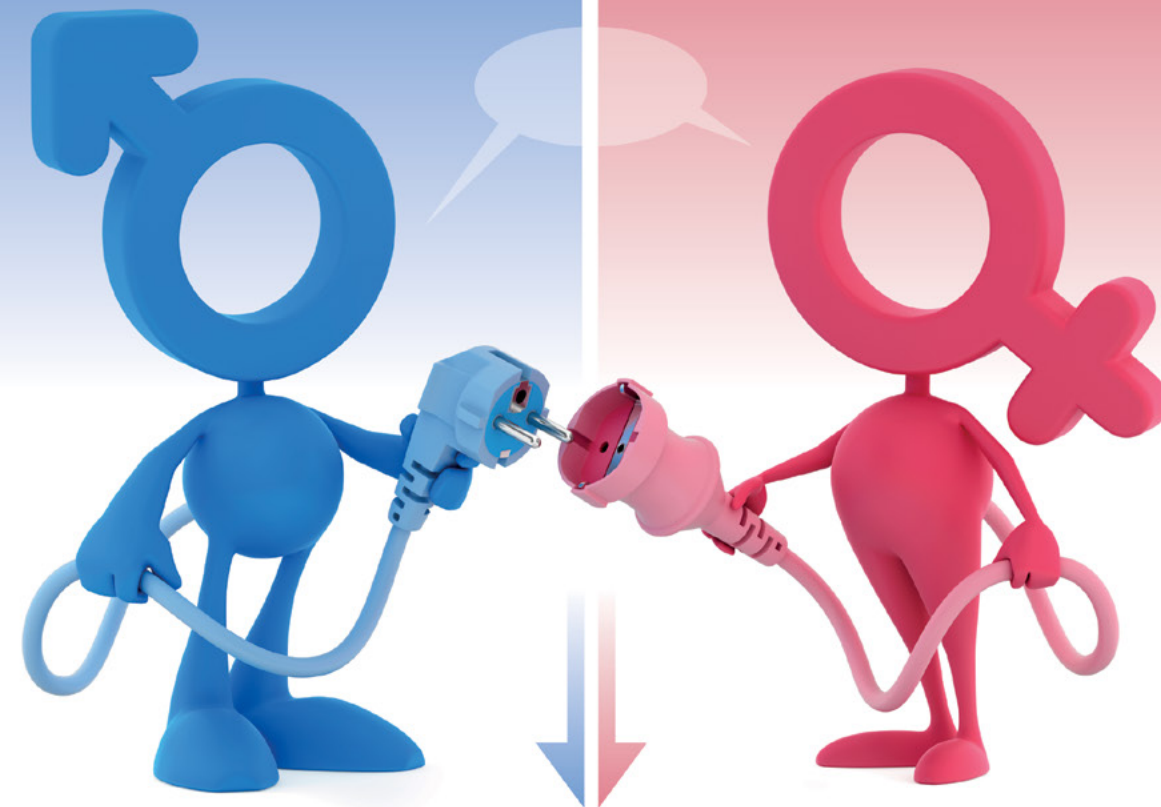
весом ребенка при рождении, послеродовым эндометритом [27]. В метаанализе рандомизированных клинических исследований показано, что добавление пробиотика статистически значимо увеличивало частоту излечения бактериального вагиноза (ОР 1,53; 95% ДИ 1,19–1,97), при этом клинически значимый эффект сохранялся, если для терапии применялись только пробиотики и если пробиотики использовались перорально, а не интравагинально [28]. В другой работе, включавшей 173 не беременные женщины 20–45 лет с бактериальным вагинозом, прием пероральных пробиотиков, содержащих *L. acidophilus* и *L. bifidus*, на фоне антибактериальной терапии бактериального вагиноза был ассоциирован с меньшей частотой рецидивов данного состояния в последующем [29]. В последние годы все шире рассматривается концепция применения пробиотиков как противогрибковых средств [30]. Систематические обзоры демонстрируют эффективность пробиотических микроорганизмов для уменьшения вероятности развития клинически значимого вульвовагинального кандидоза, а также снижения частоты рецидивов данного состояния в дальнейшем [31, 32]. Таким образом, в современной акушерско-гинекологической практике имеются доказательные данные об эффективности пробиотиков для восстановления нормальной микробиоты слизистых, профилактики и терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза, для профилактики *C. difficile*-ассоциированных инфекций и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Длительный прием данных препаратов способен модулировать состав вагинальной микробиоты, влиять на репродуктивное здоровье и фертильность женщин.

Литература

1. Reid G. Cervicovaginal Microbiomes-Threats and Possibilities // Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2016. Vol. 27. № 7. P. 446–454.
2. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? // F1000Research. 2018. Vol. 7. P. 460.
3. Gajer P. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // Science Translational Medicine. 2012. Vol. 4. № 132. P. 132ra52.
4. Petricevic L. et al. Characterisation of the oral, vaginal and rectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and postmenopausal women // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2012. Vol. 160. № 1. P. 93–99.
5. Mendling W. Vaginal Microbiota // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2016. Vol. 902. P. 83–93.
6. Haahr T. et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients // Human Reproduction (Oxford, England). 2016. Vol. 31. № 4. P. 795–803.
7. Champer M. et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2018. Vol. 125. № 3. P. 309–315.
8. Hill C. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. 2014. Vol. 11. № 8. P. 506–514.
9. Jernberg C. et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota // Microbiology (Reading, England). 2010. Vol. 156. № Pt 11. P. 3216–3223.
10. Dudek-Wicher R.K., Junka A., Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota // Przegląd Gastroenterologiczny. 2018. Vol. 13. № 2. P. 85–92.
11. Bäckhed F. et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications // Cell Host & Microbe. 2012. Vol. 12. № 5. P. 611–622.
12. Vandenplas Y. Huys G., Daube G. Probiotics: an update // Jornal De Pediatria. 2015. Vol. 91. № 1. P. 6–21.
13. Zhang D., Huang Y., Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? // Medical Hypotheses. 2015. Vol. 84. № 3. P. 223–226.
14. Lindsay K.L. et al. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2013. Vol. 26. № 8. P. 772–778.
15. Pelucchi C. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis // Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2012. Vol. 23. № 3. P. 402–414.
16. Wickens K.L. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial // The British Journal of Nutrition. 2017. Vol. 117. № 6. P. 804–813.
17. Schmid D. et al. All-cause mortality in hospitalized patients with infectious diarrhea: Clostridium difficile versus other enteric pathogens in Austria from 2008 to 2010 // Journal of Infection and Public Health. 2014. Vol. 7. № 2. P. 133–144.
18. Hempel S. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2012. Vol. 307. № 18. P. 1959–1969.
19. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults: a meta-analysis // Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2011. Vol. 23. № 6. P. 269–274.
20. Pattani R. et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // Open Medicine: A Peer-Reviewed, Independent, Open-Access Journal. 2013. Vol. 7. № 2. P. E56–67.
21. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1355–1369.
22. Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Vol. 12. P. CD006095.
23. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review // BMJ open. 2014. Vol. 4. № 8. P. E005047.
24. Barrons R., Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review // Clinical Therapeutics. 2008. Vol. 30. № 3. P. 453–468.
25. Waigankar S.S., Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare // Journal of Mid-Life Health. 2011. Vol. 2. № 1. P. 5–10.
26. Akgül T., Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections // Turkish Journal of Urology. 2018. Vol. 44. № 5. P. 377–383.
27. Nasioudis D. et al. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2017. Vol. 124. № 1. P. 61–69.
28. Huang H., Song L., Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014. Vol. 289. № 6. P. 1225–1234.
29. Bodean O. et al. Probiotics — a helpful additional therapy for bacterial vaginosis // Journal of Medicine and Life. 2013. Vol. 6. № 4. P. 434–436.
30. Matsubara V.H. et al. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016. Vol. 62. № 9. P. 1143–1153.
31. Hanson L. et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review // Journal of Midwifery & Women's Health. 2016. Vol. 61. № 3. P. 339–355.
32. Xie H.Y. et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Vol. 11. P. CD010496.

О чем говорят мужчины?

О чем мечтают женщины?



Любовь – это энергия жизни. Роберт Браунинг

Инновационные разработки для клинической практики

Андрофлор®

количественный ПЦР-анализ
репродуктивно значимых инфекций

Генетические исследования

выявление наследственных факторов
нарушения репродукции

Фемофлор®

диагностикум микрофлоры,
победитель премий «Призвание» и Prix Galien Russia

ИммуноКвантэкс®

оценка локального воспаления

Квант

количественный тест на 21 тип ВПЧ

Пол плода/Резус-фактор плода

неинвазивное определение по крови матери

БОЛЬ ПРИ МЕНСТРУАЦИИ: ГДЕ, ПОЧЕМУ, У КОГО И КАК ИЗБАВИТЬСЯ

Дисменорея — одна из наиболее распространенных причин тазовой боли у пациенток репродуктивного возраста. Она до сих пор остается плохо изученным расстройством, к которому женщины относятся достаточно легкомысленно, принимая его как нормальную часть менструального цикла. В статье представлены определение, эпидемиология, этиопатогенез, классификация и основные клинические фенотипы этой нозологии, а также описаны современные подходы к ее лечению, основанные на последних данных доказательной медицины

Американский писатель Артур Голден был абсолютно прав в том, что «очень сложно рассказывать спокойно и доброжелательно о боли до тех пор, пока от нее не освободишься». И действительно, проблема тазовой боли приобретает особую актуальность в связи с высокой распространенностью и отсутствием тенденции к её снижению. По последней информации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), более 80% женщин испытывают боль, ассоциированную с менструацией [2]. При этом у многих из них не удается выяснить ее конкретную причину. Следует признать, что не помогают (!) в диагностическом поиске и гендерные стереотипы врачей по отношению к женщинам, жалующимся на боль «в эти дни». Обозреватель BBC Future Дженнифер Биллок (2019) собрала множество историй женщин, обратившихся за помощью к специалистам, но стол-

кнувшихся при этом с гендерными предрассудками врачей о сниженном болевом пороге у слабого пола. Например, автору книги «Спросите меня о моей матке» (Ask Me About My Uterus, 2018) Эбби Норман в течение многих лет не могли поставить диагноз «эндометриоз» из-за того, что врачи не придавали значения жалобам женщины на боль во время менструации, считая это физиологическим явлением. И даже когда в медицинском учреждении начинают воспринимать проблему серьезно, найти её решение оказывается не так просто. Одна из наиболее распространенных причин тазовой боли у пациенток репродуктивного возраста — дисменорея. Дисменорея дословно с греческого языка переводится как нарушенное (dys-) месячное (menos-) истечение (rhoe-) и означает болезненные менструации. Дисменорея определяется как циклический патологический процесс, проявляющийся болями внизу живота в дни менструации, который сопровождается



**Оразов Мекан
Рахимбердыевич**

д. м. н., профессор
кафедры акушерства
и гинекологии
с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО РУДН,
Москва

**Установлено, что симптомы
дисменореи испытывают
от 45 до 95% женщин
репродуктивного возраста, и у
10–25% из них регистрируется
болевого синдром
выраженной интенсивности...
Менструальные боли беспокоят,
по разным источникам,
до 90% нерожавших женщин**



**Орехов
Роман
Евгеньевич**

ассистент кафедры
акушерства
и гинекологии
с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО РУДН,
Москва

комплексом психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов. Выделяют первичную и вторичную дисменорею. Первичная и/или функциональная дисменорея возникает при отсутствии патологических изменений в органах малого таза с момента становления овуляторных циклов. Вторичная и/или органическая, напротив, обусловлена клиническими проявлениями каких-либо гинекологических заболеваний (например, эндометриоза, миомы матки, ВЗОМТ и аномалии развития половых органов). Дисменорея отрицательно влияет на качество жизни пациенток и нередко приводит к ограничению физической активности, социального взаимодействия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно последним литературным данным, первичная дисменорея обычно начинается в подростковом возрасте, во время или вскоре после (6–24 месяца) становления менархе. Менархе (др.-греч. μήν «месяц» + ὥρῃ «начало») — первое

менструальное кровотечение. Установлено, что симптомы дисменореи испытывают от 45 до 95% женщин репродуктивного возраста, и у 10–25% из них регистрируется болевой синдром выраженной интенсивности [1, 2, 3, 4]. Однако распространенность первичной дисменореи недооценена и ее трудно достоверно определить, поскольку не все женщины, страдающие данной проблемой, обращаются за медицинской помощью, несмотря на значительный дискомфорт, так как считают, что боль является нормальной частью менструального цикла, а не расстройством. Таким образом, следует констатировать факт, что многие случаи болезни остаются незафиксированными.

ФАКТОРЫ РИСКА

Дисменорея чаще встречается у женщин с нерегулярным менструальным циклом и длительностью кровотечений от 4 до 7 дней, хотя ее распространенность остается высокой и у женщин с регулярным циклом. Женщины в возрасте до 25 лет чаще испытывают боль во время менструаций. Менструальные боли беспокоят, по разным источникам, до 90% нерожавших женщин [2, 5, 6]. Установлено, что первичная дисменорея чаще встречается у женщин с ранним наступлением менархе. Исследования последних лет указывают на то, что женщины с индексом массы тела менее 18,5 чаще страдают от дисменореи, чем женщины с избыточным весом [7]. Метаанализ 2019 года, основанный на результатах 14 РКИ (рандомизированных клинических исследований), указывает на значимую корреляцию между курением и проявлениями болевого синдрома выраженной интенсивности во время менструаций [8, 9]. Таким образом, обобщая исследования и метаанализы/систематические обзоры последних лет, можно вы-

делить основные факторы риска первичной дисменореи:

- / возраст женщины;
- / длительность менструального кровотечения;
- / продолжительность менструального цикла и его регулярность;
- / возраст менархе (ранний);
- / паритет;
- / курение;
- / индекс массы тела (менее 18,5);
- / гиподинамия.

Несмотря на множество исследований и выявление ряда факторов риска развития дисменореи, остается множество контраргументов, и, учитывая противоречивые результаты, необходимы дополнительные исследования, чтобы углубить наше понимание влияния экзогенных и генетических факторов на первичную дисменорею.

ПАТОГЕНЕЗ

Основным предполагаемым механизмом формирования болевой синдромы во время менструации остается повышение уровня простагландинов (ПГ) [10, 11]. Известно, что все женщины в норме имеют повышенный уровень сывороточных простагландинов в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной фазой овуляторного цикла. Однако по сравнению с женщинами с эуменореей (отсутствие боли при менструации) у женщин с дисменореей уровень ПГ достоверно выше, что было доказано в рамках нескольких независимых экспериментальных исследований измерением концентрации ПГ в биоптатах эндометрия в лютеиновой фазе и в менструальной жидкости [12]. Более высокие уровни ключевых фракций ПГ в сыворотке крови (ПГF2a и ПГЕ2) также были зарегистрированы у женщин с дисменореей. Установлено, что максимальная концентрация ПГ в сыворотке крови фиксируется в течение первых 48 часов с начала менструа-

ции, и именно тогда наблюдается пик негативных симптомов [12, 13, 14, 15]. Кроме того, выраженность менструальной боли и связанных с ней симптомов ментального нездоровья были прямо пропорциональны количеству высвобождаемых системных и локальных ПГ [12]. Результатами нескольких экспериментальных исследований установлено, что введение экзогенных ПГ приводит к повышенному сокращению матки и часто ассоциируется с системными вегетативными расстройствами, включая тошноту, рвоту и диарею [12, 15]. Повышение базального тонуса матки (0,10 мм рт. ст.), внутриматочного давления (0,12 мм рт. ст.) и высокая частота аномальных сокращений матки являются лидирующими патогенетическими звеньями в реализации дисменореи [11, 12, 14]. В исследованиях другой степени доказательности было показано, что аномальные сокращения матки во время менструации у женщин с

дисменореей, по данным доплерографии, связаны с уменьшением кровотока в матке и, как следствие, ишемией миометрия — ключевым аллогенным фактором [16]. Также немаловажно отметить, что повторяющиеся ежемесячные болезненные эпизоды могут привести к развитию повышенной центральной чувствительности к боли. Центральная сенсibilизация дефинируется как аномальная модуляция боли механизмами центральной нервной системы и представляет собой состояние, при котором реакция на стандартные периферические сигналы значительно усиливается. Первичная дисменорея была отнесена к группе риска по формированию центральной сенсibilизации, которая характеризуется повышенной болевой чувствительностью при отсутствии морфологического повреждения тканей, воспаления или поражений нервной системы [10, 16, 17].

Первичная дисменорея была отнесена к группе риска по формированию центральной сенсibilизации, которая характеризуется повышенной болевой чувствительностью при отсутствии морфологического повреждения тканей, воспаления или поражений нервной системы

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно действующей классификации по МКБ-10, дисменорея встречается в рубрике XVIII R10—R20 «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках» (боли в области таза и промежности; боли, локализованные в других областях нижней части живота):
N94.4 Первичная дисменорея.
N94.5 Вторичная дисменорея.
N94.6 Дисменорея неуточненная.
В клинической практике дисменорею также классифицируют по степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алгологические фенотипы дисменореи: боли внизу живота схваткообразного характера, ноющие, дергающие, распирающие, иногда с иррадиацией в прямую кишку, область придатков, мочевого пузыря. Ментальные фенотипы дисменореи: депрессия, сонливость, бессонница, повышенная тревожность. Вегетативные фенотипы дисменореи: тошнота, рвота, анорексия либо булимия, обмороки, головная боль, головокружение, боли в сердце, похолодание и чувство онемения рук и ног, отеки век, лица; ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т. д. Вышеизложенные симптомы дисменореи являются основной причиной повторяющихся краткосрочных пропусков занятий и работы [17, 18]. В одном из исследований это было четко продемонстрировано для 12% девушек-подростков и молодых женщин, и почти каждый четвертый респондент самостоятельно принимает обезболивающие препараты ежемесячно, не посещая врача для выяснения причины возникновения болевой синдромы [18].

ДИАГНОСТИКА

Для исключения органических болезней органов малого таза и уточнения диагноза «дисменорея» проводится клинико-инструментальное обследование, включающее в себя:
/ Правильно собранный анамнез;
/ Гинекологическое исследование;
/ УЗИ органов малого таза (рутинный скрининг);
/ МРТ, КТ (при малой информативности УЗИ и с целью исключения болезней пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза, а также внутренних половых органов);
/ Рентгенологические методы (ирригоскопия, колоноскопия, цистоскопия, уретроцистоскопия, гистероскопия), позволяющие исключить заболевания ЖКТ и мочевого пузыря;
/ В сложных ситуациях для дифференциальной диагностики возможно использование лапароскопии (для исключения перитонеальных и инфильтративных форм эндометриоза, синдрома Аллена—Мастерса, ВЗОМТ, спаечного процесса в малом тазу, варикозного расширения вен малого таза).
Учитывая, что боль — субъективное ощущение, для оценки ее выраженности проводится алгологическое исследование. Интенсивность болевых ощущений оценивают при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по Е. С. Huskisson. Пациентки самостоятельно отмечают уровень интенсивности боли: диапазон 1—4 означает слабую боль, 5—7 — умеренную, а 8—10 — сильную. Для оценки сенсорной и аффективной характеристики болевой синдромы применяют Мак-Гилловский болевой опросник, по которому пациентка должна выбрать и отметить слово, наиболее точно отражающее ее болевые ощущения, в любом из 20 рядов/классов.

ЛЕЧЕНИЕ

Правильную тактику ведения пациенток с дисменореей определяет дифференциальная диагностика между первичной и вторичной аменореей. Из-за основанной на повышенных концентрациях ПГ этиологии первичной дисменореи, в настоящее время наиболее распространённым медикаментозным лечением дисменореи являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС классифицируются как ингибиторы простагландин-синтетазы и в глобальном масштабе входят в число наиболее часто назначаемых препаратов. НПВС действуют путем ингибирования фермента, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды, а именно циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2), что в результате ингибирует продукцию ПГ. Учитывая, что подавление образования ПГ приводит к снижению секреции ПГ матки и, следовательно, к менее выраженным сокращениям матки, многие НПВС обеспечивают эффективное облегчение боли при дисменорее. Таким образом, НПВС снимают боль преимущественно посредством подавления синтеза ПГ в эндометрии [1, 10]. Способность НПВС обезболить связана главным образом с ингибированием ферментов ЦОГ-2, в то время как их побочные эффекты (такие как негативное влияние на ЖКТ, головные боли и летаргия, которые, по описаниям, наиболее часто встречаются у пациенток с первичной дисменореей), как полагают, связаны с ингибированием ферментов ЦОГ-1. В последнее время были созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2 для смягчения побочных эффектов в желудочно-кишечном тракте и снижения эффективной дозы. Однако было обнаружено, что этот вид лекарственных средств при регулярном

применении связан с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и, следовательно, требует осмотристельности [1, 21]. Многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования изучали эффективность и безопасность НПВС при лечении дисменореи. Было установлено, что несколько препаратов из группы НПВС, включая напроксен натрия, зомепирак натрия, мекфенамовую кислоту, кетопрофен, ибупрофен и диклофенак, обеспечивают эффективное купирование боли у женщин с первичной дисменореей.

Метаанализ, основанный на результатах 31 РКИ, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность использования НПВС в купировании боли у женщин, страдающих первичной дисменореей. Было показано, что различные составы НПВС обладают сравнимой эффективностью при дисменорее, и облегчение боли успешно достигается у 64–100% женщин [19, 20, 23, 22].

В метаанализе 2018 года, основанном на результатах 72 РКИ, включающих 5723 пациенток и сравнивающих 13 различных препаратов из группы НВПС, показано, что наиболее эффективными при лечении дисменореи можно считать флурбипрофен и тиапрофеновую кислоту.

Исследования другой степени доказательности свидетельствуют, что диклофенак калия более эффективен в сравнении с другими аналогами НПВС в облегчении боли, связанной с дисменореей, и нивелирует признаки, ассоциированные с расстройствами сна [20]. Прием НПВС хорошо переносится пациентками, а побочные эффекты, как правило, слабо выражены при кратковременном их применении. Однако до 15% женщин всех возрастов, страдающих дисменореей, не реагируют на ингибиторы ЦОГ

или имеют их непереносимость [1]. У этих женщин часто в качестве терапии второй линии используются гормональные контрацептивы. Механизм действия гормональных методов связан с предотвращением пролиферации эндометрия и овуляции, что снижает выработку простагландинов и лейкотриенов, уменьшает толщину слизистой оболочки матки и тем самым уменьшает объем менструальной жидкости, угнетая синтез ПГ, и, соответственно, снижает негативные симптомы дисменореи [20].

Несколько различных видов гормональных контрацептивных средств показали высокую эффективность в лечении дисменореи, включая комбинированные оральные контрацептивы, противозачаточный пластырь или вагинальное кольцо, внутримышечное или подкожное депо ацетат медроксипрогестерона и внутриматочные контрацептивные средства [24]. Безусловно, каждый метод имеет свои преимущества и потенциальные неблагоприятные последствия, и решение о применении того или иного метода должно приниматься совместно с проинформированной пациенткой. По сравнению с циклическим применением комбинированных оральных контрацептивов, непрерывные схемы лечения могут привести к более быстрому началу уменьшения боли, однако долгосрочный успех терапии возможен при применении обеих схем [18].

В недавнем исследовании, проведенном на 897 пациентках, оценили влияние дотации витамина D на интенсивность купирования болевого синдрома при дисменорее. В результате приема высоких доз витамина D (50000 МЕ холекальциферола в неделю) в течение 9 недель распространенность дисменореи снизилась с 32,7% до 25,7% (p<0,001) у женщин изучаемой когорты. Прием витамина D был ассоциирован со снижением частоты

встречаемости ряда симптомов, таких как боль в спине, депрессия и тревожность, а также с общим уменьшением интенсивности болевого синдрома при дисменорее (p<0,05). Таким образом, высокие дозы витамина D могут снизить выраженность боли при дисменорее, оказать положительное влияние на физические и психологические аспекты здоровья [25].

Положительное влияние на лечение дисменореи может оказать и правильное питание. Так, в метаанализе 2019 года, включавшем 38 РКИ, было продемонстрировано, что потребление свежих фруктов и овощей в качестве источников витаминов и минералов, а также рыбы и молока и других молочных продуктов ассоциировано со снижением интенсивности боли, обусловленной дисменореей [3].

Комплексное лечение дисменореи должно предусматривать психокоррекцию и использование возможностей физиотерапии.

Главное в лечении вторичной дисменореи — устранение/лечение органической гинекологической причины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисменорея до сих пор остается плохо изученным расстройством, к которому женщины относятся достаточно легкомысленно, принимая его как нормальную часть менструального цикла. Дисменорея оказывает обширные негативные влияния на качество жизни женщин фертильного возраста. Своевременно не распознанная и не леченная первичная дисменорея может привести к развитию центральной аллодинии.

Основными рекомендуемыми методами лечения являются НПВС и оральные контрацептивы. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие расширить представления о патогенезе первичной дисменореи и изучить ее

долгосрочные последствия. Более ясное понимание причин первичной дисменореи может дать нам новые варианты лечения, позволить не просто справиться с болью, как моносимптомом большого расстройства, но и предотвратить полигенные системные осложнения. Таргетная терапия должна быть индивидуально подобрана для каждой конкретной пациентки и сочетать все имеющиеся возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия. Нужно помнить, что только с персонифицированным подходом можно добиться успеха в лечении дисменореи.

Литература

1. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment // Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr. № 218(4). P. 390–400.

2. Rabinerson D., Hiersch L., Gabbay-Ben-Ziv R. Dysmenorrhea — its prevalence, causes, influence on the affected women and possible treatments // Harefuah. 2018 Feb. № 157(2). P. 91–94.

3. Bajalan Z., Alimoradi Z., Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies // Gynecol Obstet Invest. 2019. № 84(3). P. 209–224.

4. Söderman L., Edlund M., Marions L. Prevalence and impact of dysmenorrhea in Swedish adolescents // Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Feb. № 98(2). P. 215–221.

5. Vilšinskaitė D.S., Vaidokaitė G., Mačys Ž., Bumbulienė Ž. The risk factors of dysmenorrhea in young women // Wiad Lek. 2019. № 72(6). P. 1170–1174.

6. Fernández-Martínez E., Onieva-Zafra M.D., Parra-Fernández M.L. The Impact of Dysmenorrhea on Quality of Life Among Spanish Female University Students // Int J Environ Res Public Health. 2019 Feb. 27. № 16(5). P. 713.

7. Rafique N., Al-Sheikh M.H. Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index // J Obstet Gynaecol Res. 2018 Sep. № 44(9). P. 1773–1778.

8. Zuckerman R.M., Siltan R.L., Tu F.F., Eng J.S., Hellman K.M. Somatic symptoms in women with dysmenorrhea and noncyclic pelvic pain // Arch Womens Ment Health. 2018 Oct. № 21(5). P. 533–541.

9. Jenabi E., Khazaei S. PhD, Veisani Y. PhD. The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis // Women Health. 2019 May-Jun. № 59(5). P. 524–533.

10. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we

know about primary dysmenorrhea today: a critical review // Hum Reprod Update. 2015 Nov-Dec. № 21(6). P. 762–778.

11. Dawood M.Y. Dysmenorrhea and prostaglandins // Gold J.J., Josimovich J.B. (eds). Gynecologic Endocrinology. New York: Plenum Publishing Corporation, 1987. P. 405–421.

12. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management // Obstet Gynecol. 2006. № 108. P. 428–441.

13. Lundstrom V., Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrhic women // Am J Obstet Gynecol. 1978. № 130. P. 640–646.

14. Hofmeyr G.J. Dysmenorrhoea // Bassin J (ed). Topics in Obstetrics and Gynaecology. Johannesburg: Julmar Communications, 1996. P. 269–274.

15. Coco A.S. Primary dysmenorrhea // Am Fam Physician. 1999. № 60. P. 489–496.

16. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. Women with dysmenorrhoea are hypersensitive to experimentally induced forearm ischaemia during painful menstruation and during the pain-free follicular phase // Eur J Pain. 2015. № 19. P. 797–804.

17. Vincent K., Warnaby C., Stagg C.J., Moore J., Kennedy S., Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women // Pain. 2011. № 152. P. 1966–1975.

18. ACOG Committee Opinion No. 760. Obstetrics & Gynecology. 2018. № 132(6). P. 249–258.

19. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A., Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review // Contraception. 2010. № 81. P. 185–196.

20. Sharghi M., Mansurkhani S.M., Larky D.A., Kooti W., Niksefat M., Firoozbakht M., Behzadifar M. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea // JBRA Assist Reprod. 2019 Jan 31. № 23(1). P. 51–57.

21. Tahoonian-Golkhatmy F., Abedian Z., Emami S.A., Esmaily H. Comparison of Rosemary and Mefenamic Acid Capsules on Menstrual Bleeding and Primary Dysmenorrhea: A Clinical Trial // Iran J Nurs Midwifery Res. 2019 Jul-Aug. № 24(4). P. 301–305.

22. Schoep M.E., Nieboer T.E., van der Zanden M., Braat D.D.M., Nap A.W. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women // Am J Obstet Gynecol. 2019 Jun. № 220(6). 569.e1–569.e7.

23. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea // Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. Issue 7. Art. No.: CD001751.

24. Al-Jefout M., Nawaiseh N. Continuous norethisterone acetate versus cyclical drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 mg for the management of primary

dysmenorrhea in young adult women // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016. № 29. P. 1437.

25. Bahrami A., Avan A., Sadeghnia H.R., Esmaeili H., Tayefi M., Ghasemi F. et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents // Gynecol Endocrinol. 2018. № 34. P. 659–663.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА



О. К. Доронина¹



Э. Н. Дейлидко²

¹ ФГАОУ ВО РУДН, Москва

² Московская академическая клиника ЭКО (МАК ЭКО), Москва

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), хронический эндометрит, обогащенная тромбоцитами аутоплазма (PRP)

Относительная частота бесплодия в супружеских парах варьирует от 15 до 25% и зависит от многих факторов. По мнению экспертов ВОЗ, превышение этим показателем отметки 15% может отразиться на демографической ситуации в стране. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) на современном этапе — один из наиболее эффективных методов преодоления супружеского бесплодия. Цель данного исследования — оценить эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в циклах ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом в анамнезе.

В связи с остротой проблемы бесплодия к ее решению привлечено внимание различных специалистов, занимающихся разработкой новых технологий лечения: акушеров-гинекологов, урологов, андрологов. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) на современном этапе — один из наиболее эффективных методов преодоления супружеского бесплодия. Частой причиной снижения результативности ЭКО может быть недостаточность эндометрия (рефрактерный эндометрий, гипоплазированный эндометрий, синдром Ашермана) и его нечувствительность из-за перенесенного хронического субклинического эндометрита, повторных выскабливаний матки, консервативной миомэктомии, а также в связи с другими заболеваниями [1, 2, 3, 4].

Недавние исследования показали высокую распространенность у бесплодных пациенток хронического эндометрита — до 46%, а также его взаимосвязь с рецидивирующим абортom и повторной имплантационной недостаточностью [5, 6]. Проблема лечения хронических эндометритов сохраняет свою актуальность в связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения и неизвестной длительностью заболевания. Несмотря на широкий спектр применяемых вариантов консервативного лечения (антибиотики, синтетические эстроген-гестагенные препараты), результат их остается относительно невысоким, что ограничивает или снижает эффективность методов лечения бесплодия, в том числе и

вспомогательных репродуктивных технологий. Новыми в лечении данного заболевания представляются разрабатываемые методы регенеративной медицины, а одним из наиболее доступных и перспективных на сегодняшний день считается применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma, или PRP) [7]. Плазма, обогащенная тромбоцитами — аутологичный биотерапевтический препарат периферической крови, который оказывает регенеративное действие на поврежденные ткани за счет повышенного содержания факторов роста, противовоспалительных цитокинов, антимикробных субстанций, содержащихся в тромбоцитах и выделяющихся в процессе их активации [8]. При лечении эндометрита эффект заживления связывают с наличием среди растворимых факторов тромбоцитов трансформирующего ростового фактора — (TGF-β1 и TGF-β2), тромбоцитарных ростовых факторов (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), инсулиноподобного фактора роста 1

(IGF-I), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти факторы роста действуют синергически, предотвращая апоптоз клеток, оказывая противовоспалительный эффект и содействуя ангиогенезу [9]. Лабораторные тесты показали жизнеспособность тромбоцитов в препаратах, полученных с помощью изделий медицинского назначения RegenLab. Тромбоциты функционально активны на протяжении более 4 часов и сохраняют способность к агрегации, экспрессии CD62P на мембране (P-Селектин) и устойчивость к гипотоническому стрессу (Biobridge Foundation, 2015). Еще одна особенность метода — очистка PRP на 99,9% от клеток, представляющих собой потенциальные источники нежелательных реакций. Клеточно-селективная мембрана позволяет удалить более чем 99,7% эритроцитов и свыше 88% лейкоцитов, преимущественно гранулоцитов. Поскольку плазму, обогащенную тромбоцитами, по-

лучают из аутологичной крови, то риск передачи болезней, иммунорегенных реакций минимизирован. Имеются исследования, доказывающие эффективность данного продукта при заживлении ран и регенерации тканей в ортопедии, стоматологической практике, офтальмологии, реконструктивной хирургии. Исследования, проведенные на коровах, показали, что аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, вызывает восстановление рецепторов к прогестерону, пролиферацию клеток эндометрия, подавление воспаления, спровоцированного бактериальными эндотоксинами [10]. В клинических наблюдениях показано, что PRP оказывает лечебное действие на эндометрий женщин при синдроме Ашермана и восстанавливает его нормальную гистологическую структуру и функцию [11]. Это связывают со способностью аутологичной PRP стимулировать рост эндометрия, повышать чувствительность к гормонам и способность к имплантации, улучшать васкуля-

Таблица
Концентрации и функциональная активность основных факторов роста, входящих в состав PRP, получаемой с помощью изделий медицинского назначения RegenLab® [28]

Наименование факторов	Концентрации	Характеристика функциональной активности
PDGF — тромбоцитарный фактор роста	12,71 ng /ml	Активация миграции и пролиферации ММСК, фибробластов, гладкомышечных клеток, остеобластов; активация миграции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов; активация макрофагов
TGF-β1 — трансформирующий фактор роста	67,37 ng /ml	Индукция синтеза МКМ, регуляция пролиферации кератиноцитов и стимуляция продукции коллагена
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов	0,87 ng /ml	Стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, стимуляция лимфоангиогенеза, повышение проницаемости сосудистой стенки
EGF — эпидермальный фактор роста	0,93 ng /ml	Стимуляция пролиферации эпителиальных, мезенхимальных клеток и фибробластов; стимуляция миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза; регуляция продукции коллагеназ
FGF — основной фактор роста фибробластов	0,06 ng /ml	Индукция пролиферации фибробластов; стимуляция роста эндотелиальных клеток; стимуляция ангиогенеза
IGF — инсулиноподобный фактор роста	82,22 ng /ml	Стимуляция пролиферации фибробластов, синтез коллагена

Несмотря на недолгую историю развития этого направления применение PRP можно рассматривать как эффективное средство восстановления функции эндометрия для обеспечения имплантации зародыша при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения

ризацию эндометрия, оказывать противовоспалительное и антибактериальное действие, стимулировать эндометриальные стволовые клетки. Установлено, что лучшие терапевтические результаты по сравнению с высококонцентрированными препаратами характерны для PRP с концентрацией тромбоцитов, превышающей физиологическую не более чем в 2,5 раза. В связи с этим на сегодняшний день в качестве оптимальной для PRP-терапии рассматривают физиологическую концентрацию тромбоцитов от 1,5 до 2,5X концентрации в образце цельной крови. Следует отметить, что содержание факторов роста, выделяемых тромбоцитами, высоко варьирует у разных индивидов и всегда пропорционально количеству тромбоцитов. Разработка специальных пробирок компанией RegenLab (Швейцария) позволила достичь высокой сохранности жизнеспособности тромбоцитов и максимальной концентрации факторов роста в препаратах PRP

(это подтверждено результатами иммуноферментного анализа), что обеспечивает максимальную реализацию биологических эффектов. Несмотря на недолгую историю развития этого направления применение PRP можно рассматривать как эффективное средство восстановления функции эндометрия для обеспечения имплантации зародыша при проведении процедуры ЭКО [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
Мы провели собственные исследования по изучению возможности применения аутологичной PRP с целью повышения эффективности процедур ЭКО при бесплодии у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе. В исследовании было включено 73 пациентки с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, у которых имелись показания для ЭКО. Исследование проводилось на базе УЗ Клинический родильный дом № 2 г. Минска. Дизайн

планируемых исследований был рассмотрен и одобрен этической комиссией Клинического родильного дома № 2, протокол № 9 от 16.01.2017 года. Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста с бесплодием и хроническим эндометритом в анамнезе, подтвержденным морфологически, взятые в цикл ЭКО. Критерии исключения: пациентки с низким качеством эмбрионов. Все пациентки, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на применение аутологичной PRP в цикле ЭКО. При проведении исследования использовались следующие методы: клинический, инструментальный, лабораторный, статистический. Дизайн исследования: выборочное, проспективное. На 6—9-й день менструального цикла с помощью аспирационного зонда «Юнона» или катетером Пайпеля выполнялась аспирационная биопсия эндометрия. Морфологическое исследование эндометрия проводилось двумя методами: световая микроскопия мазка и иммуногистохимия. В гистологических ответах пациенток, взятых в исследование, присутствовали следующие изменения: наличие лимфоидных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов у 49 (67,1%) пациенток; в ряде случаев — у 37 (50,7%) — с «лимфоидными фолликулами». Фиброз стромы отмечался у 15 (20,5%), склероз стенок спиральных артерий эндометрия — у 24 (32,9%) пациенток. Указанные морфологические изменения отмечались в различных сочетаниях, что морфологически подтверждало перенесенный хронический эндометрит. Методом иммуногистохимических исследований определялась экспрессия

CD138 (кластер дифференциации 138 — мембранный белок, использующийся в качестве иммунологического маркера плазматических клеток). Все пациентки с хроническим эндометритом были пролечены курсом противовоспалительной терапии согласно действующим протоколам, и через 2–3 месяца после лечения выполнялась повторная аспирационная биопсия эндометрия с последующим морфологическим исследованием. По критериям включения и исключения были сформированы две группы наблюдения. Пациенткам обеих групп стимуляция яичников проводилась с применением длинных и коротких протоколов контролируемой овариальной стимуляции, в зависимости от показаний и сопутствующей гинекологической патологии. Перенос эмбрионов осуществлялся как в лечебных циклах стимуляции яичников, так и в криоциклах. Первую группу (I) составили пациентки, которым в циклах стимуляции не вводилась аутологичная PRP (n=43). Эта группа стала группой сравнения для второй группы пациенток. Вторую группу (II) составили пациентки (n=30), которым на 6–10-й день стимулированного или синхронизированного цикла в асептических условиях без обезболивания внутриматочно вводился препарат аутологичной PRP, приготовленный с помощью набора пробирок для забора крови Regen BCT-SP производства RegenLab SA для получения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы с пролонгированной дегрануляцией тромбоцитов, обеспечивающей максимальный эффект регенерации тканей. Приготовление препарата PRP для II группы проводилось с помощью набора пробирок для забора крови Regen BCT-SP производства

RegenLab SA. Это пробирки для получения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы с пролонгированной дегрануляцией тромбоцитов и максимальным эффектом регенерации тканей. Вакуумная пробирка выполнена из медицинского боросиликатного стекла и содержит тиксотропный запатентованный инертный сепарирующий гель. Из 8 мл цельной крови получается 4–5 мл А-PRP с содержанием в получаемом препарате плазмы не менее 80–90% жизнеспособных тромбоцитов из количества, содержащегося в образце цельной крови. Такие уровни извлечения функционально активных тромбоцитов достигаются благодаря свойствам сепарационного геля RegenLab. Удельная плотность геля позволяет сохранить в плазме крови тромбоциты и максимальный уровень концентрации факторов роста. Методика приготовления препарата PRP с помощью набора пробирок для забора крови Regen довольно проста: медсестра (или врач) вскрывает стерильный набор в присутствии пациента и производит забор венозной крови с помощью иглы-«бабочки», поочередно соединяемой с вакуумными пробирками из набора. После этого на область забора крови накладывается стерильная повязка. Пробирки после их заполнения необходимо 3 раза слегка прокрутить вокруг горизонтальной оси для полного перемешивания крови и антиагреганта, затем их аккуратно устанавливают в центрифугу, закрывают, центрифугируют в течение 5 минут на скорости 1500g. Процесс приготовления PRP в пробирке Regen не зависит от навыков оператора, поэтому гарантирует воспроизводимость описанных выше характеристик. При изготовлении PRP в замкнутой системе из 8 мл крови пациента получают 4–5 мл стерильной и безопасной PRP.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением (критерий Шапиро-Уилка). При проведении статистического анализа для описания количественных признаков использовали метод описательной статистики с расчетом медианы (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й проценти-ли), данные представлены в виде Me (25%; 75%). Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера. Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% (p=0,05). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионного пакета прикладных программ «Statistica 10».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
В I группе (ЭКО без применения PRP, 43 пациентки) и во II группе (ЭКО с применением PRP, 30 пациенток) преобладали женщины в возрастной группе до 35 лет, удельный вес которых в каждой из групп составил 53,5% и 65,0% соответственно. С учетом того, что после 28–30 лет у женщин начинается снижение синтеза половых стероидных гормонов, оказывающих непосредственное влияние на процессы, связанные с фертильностью, мы приняли решение представить непрерывные количественные данные, отражающие возраст пациенток, в виде порядковых категорий. Критерием выбора диапазона значений в рамках каждой из них явился четырехлет-

ний возрастной интервал (28–31; 32–35; 35–38). Сформированные группы были однородны по возрасту ($\chi^2=2,31$, p=0,13). Средний же возраст исследуемых в группе ЭКО без применения плазмы (I группа) составил 34,4 года (32,8–35,9), с применением плазмы (II группа) — 33,0 года (32,2–33,9). Хронический эндометрит у пациенток обеих групп был подтвержден морфологически. Все пациентки прошли курс лечения хронического эндометрита согласно действующим клиническим протоколам. Через 2–3 месяца после лечения проводилась контрольная аспирационная биопсия эндометрия. Остаточные морфологические признаки эндометрита были выявлены у 27 (62,8%) пациенток I группы и у 18 пациенток (61,0%) II группы. В I группе 27 (63%) пациенткам на пятые сутки были перенесены эм-

брионы на стадии бластоцисты, а 16 (37%) пациенткам — на третьи сутки на стадии дробления. Один эмбрион был перенесен 16 пациенткам (37,2%) I группы, два эмбриона — 27 (62,7%) из этой группы. Во II группе 16 пациенткам (53,3%) были перенесены эмбрионы на пятые сутки на стадии бластоцисты, и 14 пациенткам (46,6%) на третьи сутки на стадии дробления. По количеству попыток в обеих группах анализ статистических данных не выявил значимых различий. Один эмбрион был перенесен 12 (40,0%) пациенткам, два эмбриона — 18 (60,0%) пациенткам. В группе без применения плазмы медиана составила 1,6 (1,4–1,8), в группе с применением плазмы — 1,8 (1,5–2,1). У пациенток из II группы, для приготовления препарата PRP которым применялись пробирки Regen BCT-SP, удельный вес пациенток

с наступившей (клинической) беременностью составил 66,7% (20 пациенток). В группе ЭКО без применения плазмы (I группа) удельный вес женщин с наступившей беременностью составил 32,6% (14 из 43 пациенток): 7% — с биохимической и 25,6% с клинической. Следует отметить, что удельный вес женщин с наступившей беременностью статистически значимо выше (Chi-square test: $\chi^2_{\text{да-нет}}=12,45$; p=0,0004) в группе пациентов с применением плазмы, чем в группе пациентов без применения плазмы. Установлено также, что частота родов в группе пациентов с применением плазмы составила 41,3 (95% ДИ 31,2–51,4) случая в расчете на 100 пациентов и была статистически значимо выше (Chi-square test: $\chi^2=8,26$; p=0,004; t=3,28; p<0,05), чем в группе без применения плазмы, — 16,3 (95% ДИ 5,2–27,3) случая в расчете на 100 пациентов. Наши исследования показывают, что использование аутоплазмы, обогащенной растворимыми ростовыми факторами тромбоцитов (PRP), воздействует на процессы воспаления и репарации структур эндометрия. Ростовые факторы тромбоцитов, выброс которых происходит из везикулярно-тубулярной системы тромбоцитов, оказывают местный противовоспалительный и регенераторный эффект на поврежденный хроническим воспалением эндометрий. Наши клинические наблюдения показывают, что локальное применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, повышает частоту успешной имплантации эмбриона при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения на 15–25% по сравнению с традиционными протоколами. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, при местном введении в полость матки женщинам с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, улуч-

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, при местном введении в полость матки женщинам с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, улучшает пролиферацию и рецептивность эндометрия, тем самым значительно улучшая исходы экстракорпорального оплодотворения

шает пролиферацию и рецептивность эндометрия, тем самым значительно улучшая исходы ЭКО.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты формируют новое отношение к внедрению в практику современных методов регенераторной медицины, модифицирующих циклы ЭКО и, несомненно, повышающих их эффективность. Простота получения препарата из аутоплазмы периферической крови пациентки, отсутствие побочных эффектов, возможность сочетания с препаратами стимуляции яичников, высокая эффективность, применение непосредственно в циклах стимуляции и простота введения дают данной методике возможность претендовать на включение в протоколы ЭКО в циклах стимуляции у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе.

Литература

1. Спирина Ю.В., Евтушенко И.Д. Подготовка пациенток, страдающих хроническим эндометритом, к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 23 (4). С. 84–86.
2. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y., Ishida M., Takahashi A. et al. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis // PLoS ONE. 2014. № 9(2). e88354. doi:10.1371/journal.pone.0088354.
3. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 20–28.
4. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // American Journal of Reproductive Immunology. 2011. Vol. 66. P. 410–415.
5. Lessey B.A. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception // Steroids. 2003. Vol. 68. P. 809–815.
6. Nazari L., M.D., Salehpour S., M.D., Hoseini S., M.D., Zadehmodarres S., M.D., Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study // Int J Reprod BioMed. 2016 Oct. Vol. 14. № 10. P. 625–628.

7. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., Агеева Т.А., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Омигов В.В., Айдагулова С.В. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите // Акушерство и гинекология. 2018. № 2. С. 65–73.
8. Pietrzak W.S., Eppley B.L. Platelet rich plasma: biology and new technology // J Craniofac Surg. 2005. № 16. P. 1043–1054.
9. Marini M.G., Perrini C., Esposti P., Corradetti B., Bizzaro D., Riccaboni P. et al. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro // Reprod Biol Endocrinol. 2016. № 14. P. 58–75.
10. Polisseni F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol Obstet Investig. 2003. № 55. P. 205–210.
11. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study // JBRA Assisted Reproduction. 2017. № 21. P. 54–56.
12. Pietrzak W.S., Eppley B.L. Platelet rich plasma: biology and new technology // J Craniofac Surg. 2005. № 16. P. 1043–1054.
13. Доронина О. К., Дейлидко Э. Н., Мордус О. Н. Применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов у женщин в циклах ЭКО // Медицинский журнал. 2018. № 4. С. 53–57.



VII Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

14–16 мая 2020, Москва

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



IV Национальный конгресс

Онкология репродуктивных органов



14–16 мая 2020, Москва

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



+7 (499) 346 3902



info@praesens.ru



praesens.ru



praesens



stpraesens



statuspraesens



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ Эндокринология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.



25-26 МАЯ, МОСКВА

IV Евразийский Саммит «Женское здоровье»

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.7

IV Международный Саммит «Женское здоровье» продолжает свою работу и мы рады пригласить всех акушеров, гинекологов и перинатологов в г. Москва на площадку крупнейшего Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова.

В этом году на Саммите будут широко освещены вопросы по акушерско-гинекологической и перинатальной тематикам, а также рассмотрены решения ключевых проблем в повседневной практике специалистов.

В ходе Саммита практикующие врачи со всего континента смогут существенно повысить уровень профессиональных знаний и принять участие в дискуссиях с самыми известными представителями своей специальности.

Официальный сайт: www.womenhealth.ru

14 -Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ – СЕНТЯБРЬ
5–8 сентября 2020 года
«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

До встречи в Сочи!



StatusPraesens
profmedia



+7 (499) 346 3902

tz@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

vk praesens

statuspraesens



издательский дом **Лидер
Мнений**

Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений»
производит печатную продукцию для компаний
и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам
при заказе научной литературы и материалов для
научных конференций.

**Дизайн, редакция, корректура,
верстка, печать и доставка:**

монографии / книги / журналы / отчеты /
буклеты / брошюры / корпоративный стиль /
сувенирная продукция / календари / баннеры /
корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

+7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com



Швейцарские медицинские изделия Regen Lab
высочайшего качества произведены по стандартам
GMP и сертифицированы для получения
аутологических клеточных PRP-препаратов

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МОЛОДОСТЬ И УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Аутологичный тромбин при использовании набора Regen ACR Plus формирует PRP-аутогель, активирует тромбоциты и пролонгирует действие факторов роста в ткани. Это обеспечивает мощный заживляющий и омолаживающий эффект, а также улучшает микроциркуляцию и функцию желез слизистой оболочки.

Cellular Matrix – единственная в мире запатентованная комбинация в одной пробирке специально созданной гиалуроновой кислоты и А-PRP – объединяет регенераторные возможности аутологичной PRP и ремоделирующее биологическое действие гиалуроновой кислоты.

ЛЕЧЕНИЕ
СТРЕССОВОГО
НЕДЕРЖАНИЯ
МОЧИ

ПОВЫШЕНИЕ
КАЧЕСТВА
ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ

УСТРАНЕНИЕ
СУХОСТИ
СЛИЗИСТОЙ

ЛЕЧЕНИЕ
АТРОФИЙ



НАПРАВЛЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ	ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ	КУРС ЛЕЧЕНИЯ
Коррекция эстетических дефектов половых органов: объемная асимметрия, липодистрофия, снижение упругости и эластичности больших и малых половых губ, рубцовые деформации.	Cellular Matrix Regen ACR Plus	Cellular Matrix. Две процедуры с интервалом 1–3 мес., повторный курс через 12–18 мес. Regen ACR Plus. Три процедуры с интервалом 3–5 недель, повторный курс через 12 месяцев.
Улучшение трофики и васкуляризации точки G, клитора и преддверия влагалища при снижении чувствительности во время полового акта (как следствие травматичных родов, менопаузы, потери упругости и объема).	Cellular Matrix Regen ACR Plus	Cellular Matrix. Две процедуры с интервалом 1–3 мес., повторный курс через 12–18 мес. Regen ACR Plus. Три процедуры с интервалом 3–5 недель, повторный курс через 12 месяцев.
Стрессовое недержание мочи (при физических нагрузках, кашле, чихании, во время полового акта).	Cellular Matrix	Cellular Matrix. Три процедуры с интервалом 1 месяц, повторный курс через 12–18 мес.
Склероатрофический лихен и генитоуринарный синдром (сухость, болезненность, вагинит, цервицит).	Cellular Matrix Regen BCT	Cellular Matrix. Три процедуры с интервалом 1 месяц, повторный курс через 12 мес. Regen BCT. Три процедуры с интервалом 2–4 недели, повторный курс через 12 месяцев.

ВЫСОКУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ REGEN LAB ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- **Стерильность** — полностью закрытая система исключает контакт препарата с нестерильным воздухом
- **Апирогенность** — отсутствие в пробирках продуктов метаболизма микроорганизмов, структурных элементов бактерий, вызывающих воспаление и другие нежелательные реакции
- **Биосовместимость**, отсутствие генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности, цитотоксичности, риска сенсибилизации, системной токсичности подтверждены тестами ISO

regenlab®
PRP & CELL THERAPY SPECIALISTS

Эксклюзивный дистрибьютор Regen Lab в России — «КОРПОРАЦИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Москва, Новый Арбат, 31/12; тел.: +7 (495) 637 6276; www.aestpharm.ru

regenlabrussia