

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Л.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Акимкин В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Балаболкин И.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Баранов А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор (Москва)
Готье С.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Ж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Драпкина О.М., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Краснопольский В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Кучма В.Р., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Лобзин Ю.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Маев И.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Румянцев А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Серов В.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Стародубов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Тутельян В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Хаитов Р.М., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Хубутия М. Ш., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чазова И.Е., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чучалин А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шестакова М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шляхто Е.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва)
Володин Н.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Горелов А.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Горячкина Л.А., д.м.н., профессор (Москва)
Долгушина Н.В., д.м.н., доцент (Москва)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Калесников С.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Петрухин В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Полунина Т.Е., д.м.н., профессор (Москва)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Хаитов М.Р., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва)
Яцьк С.П., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)

Учредитель и издатель
ООО «Оппонент»



Главный редактор номера

Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор,
академик РАН

Редакция журнала
«Медицинский оппонент»

Главный редактор

С.В. Камзолова, д.м.н.

Технический редактор

А.А. Краснова

Редактор-корректор

М.В. Соколова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин



ООО «Оппонент»

Генеральный директор

В.С. Романов

Адрес редакции

109028, Москва,

ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4

Тел./факс: +7 (495) 663-39-00

<http://www.proffopponent.ru>

E-mail: proffopponent@mail.ru

Подписка

resopponent@mail.ru

+7 (495) 663-39-00

Журнал

«Медицинский оппонент»

Научно-практическое образование для профессионалов, выходит 4 раза в год, освещает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественной медицины в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-72419 от 28.02.2018.

ISSN: 2619-0001.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации о цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

Все права защищены. 2020 г.

Дата выхода журнала — ноябрь/декабрь 2020 г.

Тираж 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2020



Editor-in-Chief of the Issue

G.T. Sukhikh, PhD, professor, Acad. RAS

Editor-in-Chief

S.V. Kamzolova, PhD

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgin



000 «Opponent»

CEO

V.S. Romanov

Editorial Office

109028, Ul. Zemlianoi Val,

50a, b. 4, Moscow

Tel./fax: +7 (495) 663-39-00

<http://www.proffopponent.ru>

E-mail: proffopponent@mail.ru

Subscribe

recoffopponent@mail.ru

+7 (495) 663-39-00

**The Journal
«Medical Opponent»**

Scientific and practical education for professionals, leaves 4 times a year, illuminates the problems of clinical medicine in Russia and abroad, helps to promote national medicine in the world space and lighting innovative developments and techniques.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.

ISSN: 2619-0001.

This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned.

Date of Issue November/December 2020.

© All rights reserved. 2020

EDITORIAL BOARD

- Adamyan L.V.**, PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Akimkin V.G., PhD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Arutyunov G.P., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Ashrafyan L.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Balabolkin I.I., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Baranov A.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Brico N.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Garashchenko T.I., PhD, professor (Moscow)
Gotye S.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Drapkina O.M., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow)
Indolfi G., PhD professor (Florence, Italy)
Krasnopolskiy V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kurtser M.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kuchma V.R., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Lobzin Yu.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Maev I.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Martin B., PHD, professor (Ohio, USA)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow)
Rumyantsev A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Serov V.N., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Starodubov V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Tutelyan V.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Khaitov R.M., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Khubutia M. Sh., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chazova I.E., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chuchalin A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shestakova M.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shlyakhto E.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)

EDITORIAL COUNCIL

- Awad Z.**, PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Alekseeva E.I., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow)
Volodin N.N., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Gorelov A.V., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Goryachkina L.A., PhD, professor (Moscow)
Dolgushina N.V., PhD (Moscow)
Zakharova I.N., PhD, professor (Moscow)
Kolesnikov S.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Nazarova N.M., PhD (Moscow)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow)
Petrukhin V.A., PhD, professor (Moscow)
Polunina T.E., PhD, professor (Moscow)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg)
Khaitov M.R., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow)
Yureneva S.V., PhD (Moscow)
Yatsik S.P., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)

5 ОТ РЕДАКЦИИ

ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

- 6–11 **Опыт коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19**
Е.М. Хаматханова, Л.Ю. Чучалина, К.В. Титков, Г.В. Хлестова, Н.П. Марчук

ПЕРСПЕКТИВА

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

- 12–18 **Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года)**
Л.И. Короленкова, Ж.А. Завольская, Г.В. Лешкина

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- 20–26 **Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях**
В.Н. Кузьмин
- 27–31 **Современный подход к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома**
И.А. Аполихина, А.Н. Сенча, А.С. Саидова

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

- 32–35 **Метаболические особенности пациенток с поздней манифестацией преэклампсии**
Н.Ю. Каткова, К.Б. Покусаева, И.М. Безрукова,
О.И. Бодрикова, А.В. Сошников, Н.К. Рыжова
- 36–41 **Особенности внутрипеченочного холестаза у беременных**
В.Н. Кузьмин

QANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

- 42–45 **Практические аспекты консультирования и выбор метода контрацепции**
Н.М. Назарова, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская
- 46–52 **Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в комплексном лечении пациенток с осложнением пролапса тазовых органов — декубитальной язвой влагиалища и шейки матки**
И.А. Аполихина, А.С. Саидова, А.Е. Бычкова, А.Е. Долгорукая, А.Р. Арустамян

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- 53–59 **Современный подход к консервативному лечению послеродовых кровотечений при помощи баллонной тампонады матки**
А.А. Михеева, Р.Г. Шмаков
- 60–64 **Уход за кожей новорожденного и профилактика повреждений**
И.И. Рюмина

- 5** **EDITORIAL**
-
- 6–11** **MAIN OPPONENT**
INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES
Experience of Communication in a Hospital with Patients' Entitled Representatives for Treatment of Patients with COVID-19
E.M. Khamatkhanova, L.Yu. Chuchalina, K.V. Titkov, G.V. Khlestova, N.P. Marchuk
-
- 12–18** **PERSPECTIVE**
NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS
New Opportunities of Molecular Testing in Cervical Screening and Early Diagnosis of CIN and Cervical Cancer (Based on the 2020 Clinical Guidelines of the RF Ministry of Healthcare «Cervical Intraepithelial Neoplasia, Erosion and Ectropion»)
L.I. Korolenkova, Zh.A. Zavolskaya, G.V. Leshkina
-
- 20–26** **PROVEN AND PROVED**
SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS
Antibiotic Resistance as an Epidemiological Problem of Infectious and Inflammatory Diseases under Current Conditions
V.N. Kuzmin
- 27–31** **Modern Approach to the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause**
I.A. Apolikhina, A.N. Sencha, A.S. Saidova
-
- 32–35** **HIGHLIGHT**
OPINION, DISCUSSION, VERSION
Metabolic Features of Patients with Late Manifestation of Preeclampsia
N.Yu. Katkova, K.B. Pokusaeva, I.M. Bezrukova,
O.I. Bodrikova, A.V. Soshnikov, N.K. Ryzhova
- 36–41** **Features of Intrahepatic Cholestasis in Pregnant Women**
V.N. Kuzmin
-
- 42–45** **QANTUM SATIS**
TESTED IN PRACTICE
Practical Aspects of Counseling and Choice of a Contraceptive Method
N.M. Nazarova, E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya
- 46–52** **Use of Polychromatic Noncoherent Polarized Light in the Complex Treatment of Patients with Complications of Pelvic Organ Prolapse — Decubital Ulcer of Vagina and Cervix**
I.A. Apolikhina, A.S. Saidova, A.E. Bychkova, A.E. Dolgorukaya, A.R. Arustamyan
-
- 53–59** **CLINICAL CHOICE**
PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS
Modern Approach to Conservative Treatment of Postpartum Hemorrhage Using Balloon Tamponade of the Uterus
A.A. Mikheeva, R.G. Shmakov
- 60–64** **Infant Skin Care and Injury Prevention**
I.I. Ryumina

Глубокоуважаемые коллеги!

3

Закончив 2020 год, мы подводим итоги. Начнем это обращение с минуты молчания, чтобы почтить память погибших коллег, героев мирного врачебного фронта.

Прежде всего хотим выразить соболезнования всем людям, потерявшим своих родных и близких в период пандемии коронавируса. В это тяжелое время президент России Владимир Владимирович Путин отметил заслуги врачей, медицинских работников и всех тех, кто боролся плечом к плечу за жизни и здоровье людей.

Невероятным усилием воли и необыкновенной силой духа, которыми отличаются русские люди, мы смогли все вместе противостоять страшной пандемии коронавируса. В предыдущих номерах журнала «Медицинский оппонент» мы рассказывали о нелегкой борьбе всего медицинского сообщества с инфекционной угрозой мирового масштаба.

В новом выпуске журнала в продолжение темы вы узнаете об организации взаимодействия с родственниками пациентов в условиях COVID-госпиталя. Надеюсь, опыт специалистов НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова поможет всем нашим коллегам в трудной ситуации, спасет многие жизни. Несмотря на организацию полномасштабных коронавирусных стационаров, деятельность в других отделениях медицинских центров и больниц ни на минуту не прекращалась. Пациенты были окружены, как всегда, вниманием и заботой, проводились запланированные научные и образовательные мероприятия.

Вашему вниманию сегодня представлены результаты работы авторских коллективов: профессора Веры Николаевны При-

лепской — о практике консультирования по вопросу выбора методов контрацепции; профессора Инны Анатольевны Аполихиной — об инновационных методах лечения генитоуринарного синдрома и пролапса тазовых органов у женщин. Для акушеров станет незаменимым практическим пособием материал профессора Романа Георгиевича Шмакова о консервативных методах лечения послеродовых кровотечений путем применения баллонной тампонады матки. Злободневную и оригинальную статью, посвященную молекулярной диагностике рака шейки матки, представила профессор Любовь Ивановна Короленкова из НМИЦ онкологии с коллегами из ЦНИИ эпидемиологии. Профессор МГМСУ Владимир Николаевич Кузьмин затронул тему лечения вирусных и бактериальных инфекций в материалах о антибиотикорезистентности и поражениях печени у беременных. В продолжение тематики — опыт нижегородских акушеров-гинекологов из ПИМУ под руководством д.м.н. Надежды Юрьевны Катковой, который позволит определить «метаболический портрет» пациентки с преэклампсией по специфичным биохимическим маркерам и спрогнозировать течение беременности.

Эти важные и полезные статьи помогут вам, дорогие читатели, войти в новый, 2021 год вооруженными знаниями и опытом.

Скорбим о наших ушедших коллегах, помним о них. Пусть пандемия отступит перед лицом мужества, самоотверженности и сплоченности всего мира! Желаем всем крепкого здоровья, счастья, успехов в вашей благородной и нелегкой профессии!

**С уважением,
редакционный совет
журнала «Медицинский оппонент»**



УДК 615.859+578.834

Опыт коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19

Е.М. Хаматханова, д.м.н., **Л.Ю. Чучалина**, к.м.н., **К.В. Титков**, к.м.н.,
Г.В. Хлестова, к.м.н., **Н.П. Марчук**, к.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье описаны актуальность и опыт проведения мероприятий, направленных на взаимодействие с представителями пациентов при оказании медицинской помощи в современных реалиях новой коронавирусной инфекции в госпитале для лечения больных COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПОСТДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ, СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В. и соавт. Опыт коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 6–11.

UDC 615.859+578.834

Experience of Communication in a Hospital with Patients' Entitled Representatives for Treatment of Patients with COVID-19

E.M. Khamatkhanova, L.Yu. Chuchalina, K.V. Titkov, G.V. Khlestova, N.P. Marchuk

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The relevance of measures aimed at interacting with patient representatives in providing medical care in the modern realities of a new coronavirus infection in medical organizations is undeniable. The article presents the experience of interaction with patient representatives in COVID-19 hospital.

KEYWORDS: CORONAVIRUS INFECTION, ADDITIONAL POST-DIPLOMA FORMATION, SIMULATION FORMATION

FOR CITATION: Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V. et al. Experience of communication in a hospital with patients' entitled representatives for treatment of patients with COVID-19. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 3 (11): 6–11.

Введение

«Инфекционная служба была представлена и стационарной частью, кабинетами инфекциониста в амбулаторно-поликлинических организациях, и лабораториями. Но, конечно, все просчитать невозможно, сегодня мы делаем выводы, по каким направлениям нам следует двигаться».

Михаил Альбертович Мурашко [1]

Обеспечение бесперебойной работы госпиталя в свете проведения мероприятий, направленных на соблюдение качества и гарантию безопасности оказания медицинской помощи, бесспорно. Также не следует забывать о необходимости получения сведений представителями пациентов о том, какую медпомощь оказывают больным COVID-19 в стационаре. Подготовка сотрудников, осуществляющих деятельность в этом направлении, требует как на-

личия профессиональных знаний, так и соблюдения мер инфекционной безопасности для медицинских работников и представителей пациентов.

Во исполнение распоряжения Правительства Российской Федерации от 2 апреля 2020 года № 844-р «Об утверждении перечней медицинских организаций, которые перепрофилируются для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом или с подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях» [2] и в соответствии с приказом Минздрава России от 3 апреля 2020 года № 276 «О временном перепрофилировании федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях» [3], издан приказ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России от 6 апреля 2020 года № 102 «О перепрофилировании коек». В апреле 2020 года в учреждении открыто 190 перепрофилированных коек для оказания медицинской помощи пациен-

там с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции или с подозрением на COVID-19 в стационарных условиях (рис. 1).

В структуре госпиталя для лечения больных COVID-19 сформировали пять подразделений, оказывающих непосредственно медпомощь больным, а также открылось отделение организации санитарно-эпидемиологической безопасности медицинского персонала. Это подразделение было укомплектовано семью сотрудниками отдела образовательных симуляционных технологий в медицине, помощником эпидемиолога, шестью ординаторами первого года обучения и шестью санитарками. В основные функциональные обязанности работников отделения входили мероприятия по обеспечению грамотного надевания средств индивидуальной защиты (СИЗ) перед входом в «красную» зону (рис. 2) и контроль правильности и безопасности снятия СИЗ после их использования в указанной зоне. Кроме того, они организовывали санитарно-противоэпидемиологические мероприятия при функционировании шлюзов между «зеленой» и «красной» зонами путем применения дезинфицирующих средств и бактерицидных рециркуляторов воздуха. Учитывая высокую потребность, сотрудники отделения госпиталя для лечения больных COVID-19 также предоставляли информацию родственникам пациентов.



Рисунок 1. Работа сотрудников в госпитале для лечения больных COVID-19

Figure 1. Doctors working in the hospital for the treatment of patients with COVID-19



Рисунок 2. Сотрудники госпиталя идут на работу в отделения
Figure 2. Hospital staff going to work to different departments

Планирование и организация работы по взаимодействию с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19

Учитывая особенности оказания медицинской помощи в учреждении при беременности, родах и послеродовом периоде, а также работы по экстренной госпитализации пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции или с подозрением на COVID-19 в стационарных условиях, принято решение об организации системы взаимодействия с родственниками больных для удовлетворения потребностей в получении оперативной информации.

Основными задачами такой работы являются разработка механизма предоставления сведений родственникам пациентов, организация приема передач для больных, обеспечение соблюдения мер

безопасности для сотрудников и представителей пациентов.

Одним из первых решился вопрос о выборе локализации помещения для приема родственников больных. В нем в срочном порядке провели коммуникации (электричество, компьютерную сеть), установили компьютерную технику, мебель, бактерицидный рециркулятор воздуха.

Также был разработан и утвержден маршрут передвижения родственников пациентов по территории учреждения. Проведена дорожная разметка покрытия, установлены указатели направления движения.

Был утвержден график приема представителей пациентов, который включал семь дней недели. Осуществлялся контроль со стороны отделения эпидемиологического надзора учреждения за качеством и своевременностью обработки помещения согласно санитарным нормам и правилам.

Особое внимание было уделено подбору медицинского персонала для осуществления взаимодействия с представителями пациентов. Критериями отбора явились: высшее медицинское образование; обучение в рамках цикла дополнительного профессионального образования (ДПО) по теме «COVID-19»

в симуляционно-тренинговом центре; наличие навыков работы в информационной системе «Медиалог»; отсутствие медицинских противопоказаний для работы в средствах индивидуальной защиты.

Предоставление информации родственникам пациентов осуществлялось с использованием элементов Калгари-Кембриджского руководства по медицинской консультации [4]. К ним относятся установление первичного контакта, исследование проблем больного, придание диалогу открытости, создание доверительных отношений, передача сведений в нужном объеме и правильной форме.

Результаты

За период работы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России госпиталя для больных COVID-19 было пролечено более 400 человек, на свет появились 40 новорожденных [5].

Все желающие представители пациентов получили полную и исчерпывающую информацию о состоянии здоровья родственников, динамике развития заболевания и проводимом лечении. Предоставление сведений проходило на основании информированного добровольного согласия (ИДС) больного при госпитализации. Учитывая наличие семейных случаев заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, внесение изменений в ИДС проводилось в отделении учреждения по желанию пациента.

Следует отметить, что требования к предоставляемой информации о состоянии здоровья больных отличались по диапазону — от показателей температуры тела и пульсоксиметрии до уровня ферритина и С-реактивного белка.

По предварительной договоренности консультации с представителями пациентов проводил руководитель госпиталя д. м. н., профессор Д.Н. Дегтярев (рис. 3).



Рисунок 3. Регулярный обход госпиталя. Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих, руководитель госпиталя д.м.н., профессор Д.Н. Дегтярев, сотрудники медучреждения

Figure 3. Regular hospital rounds. Director of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia, member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor G.T. Sukhikh, head of the hospital, PhD, Professor D.N. Degtyarev, medical staff



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава
России
<https://ncagp.ru/>

Отзывы пациентов

Хочу выразить огромную благодарность руководству за организацию работы центра на высочайшем уровне, за высокий профессионализм и оказание квалифицированной медицинской помощи, за потрясающую команду врачей и персонала, которые продолжают работу в таких тяжелых условиях, за их труд, внимание и заботу, проявленные во время лечения. Здоровья, терпения и успехов всей команде центра в Вашем нелегком труде!
Огромное Вам спасибо за то, что Вы делаете для всех нас!

Огромное спасибо за Ваш труд, за работу в таких тяжелых условиях, за все, что Вы делаете для нас! Здоровья Вам, терпения и успехов в Вашем нелегком деле. Еще раз, спасибо!

Отдельную благодарность выражаю среднему и младшему медицинскому персоналу отделения за внимательный уход, доброту по отношению к пациентам, чистоту и уют. Вы - лучшая профессиональная медицинская команда! Желаю Вам дальнейших профессиональных успехов и достойного вознаграждения за Ваш труд!

Я посвящаю ей и другим врачам это стихотворение: Словно здесь никогда Бой не кончился Словно сам целый мир В одиночестве Словно кинуты в омут страшных событий Словно слышим мы дикие крики убитых Сотни тысяч жизней унесённых короной Совсем не дворянкой... не благородной И только на вас все наши надежды На докторов, что рискуя жизнью нас лечат... Спасибо!!!!!!

Очень знающие, вникающие во все нюансы состояния здоровья пациентов, умеющие выслушать. Ведь это очень важно! Лечит не только лекарство, но и слово! У меня была тяжёлая форма пневмонии (COVID-19), за 15 дней меня поставили на ноги! Спасибо Вам, дорогие врачи, медсёстры, санитарки! Буду всегда Вас помнить. Крепкого Вам здоровья!

От всей души благодарю вас за ваш ТРУД! За ваше отношение, внимание, профессионализм. Трудно передать словами насколько я вам благодарна и признательна! В преддверии Дня медицинского работника примите искренние поздравления с вашим профессиональным праздником! Здоровья вам и вашим близким. Счастья и радости в вашей повседневной жизни. Пусть в вашем нелёгком и благородном труде вам всегда сопутствует удача и успех!

Рисунок 4. Отзывы от пациентов и их представителей в адрес медицинского персонала госпиталя на официальном сайте медучреждения

Figure 4. Feedback from patients and their representatives to the hospital's medical staff posted on the official website of the hospital

За период работы медучреждения жалоб и нареканий со стороны больных и их родственников не поступало. В связи с санитарно-противоэпидемическими мероприятиями не было возможности фиксировать благодарности в письменном виде. На официальный сайт учреждения за истекший период поступило более 10 положительных отзывов от пациентов и их представителей в адрес медицинского персонала госпиталя (рис. 4).

Выводы

Бесспорно, важная роль принадлежит организации коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19. Учитывая наличие большого по-

тока противоречивой информации о новой коронавирусной инфекции, оправдано предоставление сведений родственникам пациентов работниками с высшим медицинским образованием, которые прошли обучение в рамках цикла ДПО по теме «COVID-19» и отработали навыки общения с больными.

Дополнительно следует отметить высокую приверженность сотрудников к получению новых знаний, умений и к формированию устойчивого навыка коммуникаций при осуществлении профессиональной деятельности.

Таким образом, опыт взаимодействия с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19 может быть рекомендован для применения в практическом здравоохранении и востребован профессиональным сообществом.

Литература/References

- Международная научно-практическая онлайн-конференция «Пандемия-2020: вызовы, решения, последствия», 13 ноября 2020 года. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/13/15178-mihail-murashko-vystupil-na-konferentsii-pandemiya-2020-vyzovy-resheniya-posledstviya>. [International scientific and practical online conference «Pandemic-2020: challenges, solutions, consequences», November 13, 2020. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/13/15178-mihail-murashko-vystupil-na-konferentsii-pandemiya-2020-vyzovy-resheniya-posledstviya>. (In Russ.)].
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 апреля 2020 года № 844-р «Об утверждении перечней медицинских организаций, которые перепрофилируются для оказания

- медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом или с подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 2, 2020 No. 844-р «On approval of the lists of medical organizations re-profiled to provide inpatient medical care to patients with a confirmed diagnosis or suspected COVID-19 coronavirus infection». (In Russ.)].
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 апреля 2020 года № 276 «О временном перепрофилировании федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 3, 2020 No. 276 «On the temporary re-profiling of the federal state budgetary institution “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation to provide inpatient medical care to patients with a confirmed diagnosis or suspected of a new coronavirus infection COVID-19». (In Russ.)].
 - Методическое руководство «Навыки общения с пациентом». URL: <https://u.pcloud.link/publink/show?code=XZvCyskZjmecs1jdRYSknKBvgBJeTpgnzzDV>. [Methodological guide «Skills of communication with a patient». URL: <https://u.pcloud.link/publink/show?code=XZvCyskZjmecs1jdRYSknKBvgBJeTpgnzzDV>. (In Russ.)].
 - Сухих Г.Т., Камзолова С.В. Всегда на передовой. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 6–12. [Sukhikh G.T., Kamzolova S.V. Always at the forefront. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 2 (10): 6–12. (In Russ.)].
 - Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В. и др. Семиступенчатый метод дезинфекционной обработки рук: опыт подготовки медицинских работников COVID-госпиталя. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 27–29. [Hamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V. et al. Sevenstep method of hand disinfection: experience in training COVID hospital medical workers. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 2 (10): 27–29. (In Russ.)].

Вклад авторов. Е.М. Хаматханова: концепция и дизайн исследования; Н.П. Марчук, К.В. Титков, Г.В. Хлестова, Л.Ю. Чучалина: сбор, обработка, анализ материала и литературных источников; Л.Ю. Чучалина: написание текста; Е.М. Хаматханова: редактирование.

Authors contributions. E.M. Khamatkhanova: development of research design and concept; N.P. Marchuk, K.V. Titkov, G.V. Khlestova, L.Yu. Chuchalina: obtaining, processing, analysis of literary sources; L.Yu. Chuchalina: paper writing; E.M. Khamatkhanova: editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 25.11.2020.

Принята к публикации: 27.11.2020.

Article received: 25.11.2020.

Accepted for publication: 27.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хаматханова Елизавета Мухтаевна, д.м.н., заведующая отделом образовательных симуляционных технологий в медицине ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0001-5274-0762.

Чучалина Лариса Юрьевна, к.м.н., заведующая методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Титков Константин Валентинович, к.м.н., заведующий аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Хлестова Галина Владимировна, к.м.н., специалист симуляционно-тренингового центра ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Марчук Нина Петровна, к.м.н., заместитель руководителя симуляционно-тренингового центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHOR INFORMATION

Khamatkhanova Elizaveta Mukhtaevna, PhD, Head of the Department of Educational Simulation Technologies in Medicine of Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov». Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Chuchalina Larisa Yurievna, PhD, Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center of Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov». Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Titkov Constantine Valentinovich, PhD, Director of Accreditation and Simulation Center of Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov». Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Khlestova Galina Vladimirovna, PhD, Doctor, Specialist of Simulation and Training Center of Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov». Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

Marchuk Nina Petrovna, PhD, Deputy Head of Simulation and Training Center of Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov». Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 616-006.61:618.14

Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки

(по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года)

Л.И. Короленкова¹, д.м.н., Ж.А. Завольская¹, к.м.н., Г.В. Лешкина², к.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье проведен анализ регламентирующих документов Минздрава РФ для диагностики и лечения предраковых поражений шейки матки с целью профилактики развития инвазивного рака. Анализирован вклад в улучшение диагностики заболевания и просвещение врачей на основании письма Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 года № 15-4/10/2-7676 «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных)» и клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года. Обсуждены нововведения в алгоритмах выявления и лечения CIN 2-3 и начальных форм рака шейки матки (РШМ), соответствующие мировым стандартам, прогрессивно улучшающие скрининг и раннюю диагностику цервикальных неоплазий в России. Показано, что клинические рекомендации 2020 года благодаря применению современных тестов (ВПЧ, определения вирусной нагрузки, генотипирования ВПЧ, молекулярных маркеров коэкспрессии p16/Ki-67) улучшают возможности ранней диагностики предраковых поражений и РШМ и открывают пути следования последним мировым тенденциям в скрининге — выбору тактики ведения больных на основании расчета индивидуального риска развития рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CIN, ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ, ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЕ, P16/KI-67, ДВОЙНАЯ ЭКСПРЕССИЯ, МЕТИЛИРОВАНИЕ, ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ВПЧ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Короленкова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года). Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 12-18.

KEYWORDS: CIN, CERVICAL DYSPLASIA, CERVICAL CANCER, EARLY DIAGNOSIS, SCREENING, HPV-TESTING, P16/KI-67, DUAL STAINING, METHYLATION, HPV GENOTYPING

FOR CITATION: Korolenkova L.I., Zavolskaya Zh.A., Leshkina G.V. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of CIN and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the RF Ministry of Healthcare «Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion»). Medical opponent = Meditsinskiy opponent 2020; 3 (11): 12-18.

UDC 616-006.61:618.14

New Opportunities of Molecular Testing in Cervical Screening and Early Diagnosis of CIN and Cervical Cancer
(Based on the 2020 Clinical Guidelines of the RF Ministry of Healthcare «Cervical Intraepithelial Neoplasia, Erosion and Ectropion»)

L.I. Korolenkova¹, Zh.A. Zavolskaya¹, G.V. Leshkina²

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
² «Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers» Right Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

SUMMARY. The article presents the analysis of legislative documents of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation on diagnosis and treatment of cervical cancer precursors for the prevention of advanced cervical cancer with the emphasis on the impact of the Ministry of Healthcare letter N 15-4/10/2-7676 (2 November 2017) «Benign and precancerous cervical lesions from the cancer prevention perspective. Clinical guidelines (protocols of diagnosis and treatment)» and 2020 clinical guidelines of the RF Ministry of Healthcare «Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion». New algorithms of CIN 2-3 and early cervical cancer diagnosis and treatment progressively improve screening and early diagnosis of the diseases in the RF. Clinical guidelines adapted in 2020 due to use of the HPV-testing, viral load and genotyping assessment, as well as dual staining for coexpression of p16/Ki-67 allow following current worldwide screening trends by providing treatment tactics choice based on individual assessment of cervical cancer risk.

Введение

В 2018 году в мире зарегистрировано более 570 000 случаев рака шейки матки и более 311 000 случаев смерти от этого заболевания. РШМ был четвертым по распространенности раком у женщин после рака груди (2,1 миллиона случаев), колоректального рака (0,8 миллиона) и рака легких (0,7 миллиона). Стандартизированная по возрасту заболеваемость РШМ составляла 13,1 на 100 000 женщин во всем мире и широко варьировала в зависимости от страны. РШМ был основной причиной смерти от рака у пациенток в Восточной, Западной, Средней и Южной Африке [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2018 году среди женщин РШМ занимает пятое место после рака молочной железы (20,9%), новообразований кожи (14,6%), рака тела матки (8%), рака ободочной кишки (7,2%) и составляет 5,2% новых случаев. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2018 году — 15,8 случая на 100 000 населения по сравнению с 12,84 случая на 100 000 человек в 2008-м. Ежегодный прирост заболеваемости — 2,06%, а с 2008 по 2018 год — 23,28%. Абсолютное число вновь выявленных случаев РШМ в 2018 году составило 17 766 (по сравнению с 13 807 в 2008-м). Это свидетельствует о росте заболеваемости раком шейки матки [2].

Глобальной стратегией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), провозглашенной в 2020 году, является элиминация РШМ во всем мире на основе активного внедрения программ первичной и вторичной профилактики [3]. Глобальные стратегии основаны на признании роли вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) как инфекции, передающейся половым путем, в развитии РШМ [3]. Разработки в этой области отмечены Нобелевской премией по медицине, врученной немецкому ученому Харольду цур Хаузену в 2008 году, и продолжают по сей день с открытием все новых молекулярных маркеров цервикального канцерогенеза, важных для ранней и уточняющей диагностики, прогнозирования течения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (СИН), разработки как профилактических, так и лечебных вакцин, определения точек для таргетной терапии СИН и инвазивного рака. Разрабатываются и внедряются во всем мире программы вакцинации против инфицирования ВПЧ ВКР как первичной профилактики целого ряда ассоциированных с ними онкологических заболеваний, в том числе РШМ. Показана высокая эффективность двух-, четырех- и девятивалентных вакцин против инфицирования наиболее агрессивными и часто встречающимися типами вируса [4, 5, 6]. Не меньшие успехи достигнуты и во вторичной профилактике РШМ — в усовершенствовании стратегий и алгоритмов скрининга [7, 8, 9, 10]. РШМ идеально соответствует критериям заболеваний, подлежащих высокоэффективному и экономически целесообразному скринингу, таким как визуальность формы, длительный период предрака (8–10 лет и более) с выраженными клиническими формами в виде тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазий (СИН 2–3), достаточно чувствительные и специфичные тесты (цитологический; на ВПЧ ВКР, далее — ВПЧ-тест).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2018 году среди женщин рак шейки матки занимает пятое место после рака молочной железы (20,9%), новообразований кожи (14,6%), рака тела матки (8%), рака ободочной кишки (7,2%) и составляет 5,2% новых случаев

Главной целью цервикального скрининга является выявление не инвазивного рака, а предраковых поражений, от которых можно освободиться с помощью несложного и недорогого органосохраняющего лечения в объеме петлевой эксцизии зоны трансформации, конизации шейки матки. Несмотря на научные разработки в области цервикального канцерогенеза и появление все новых молекулярных тестов с изучением их эффективности в когортных исследованиях, основанных на скрининговых программах, до сих пор заболевание часто обнаруживается на этапе инвазивного процесса, в том числе на запущенных стадиях. В России, где нет общегосударственной программы организованного скрининга, имеется ряд региональных проектов, часть которых включает современные инструменты ВПЧ-тестирования, определения некоторых маркеров и жидкостные технологии [11]. При этом существовали и существуют распоряжения о проведении профилактических осмотров, предоставляющие возможности для ранней диагностики заболевания, в том числе предраковых поражений и РШМ *in situ*. Например, это приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Стратегии скрининга предрака и рака шейки матки на основе рекомендаций Минздрава России

В настоящее время имеются три доступные стратегии скрининга предрака и РШМ: первичный (на ВПЧ); совместное тестирование на ВПЧ и цитология шейки матки (котестирование); только цитология шейки матки [12–15]. До ноября 2017 года рекомендации Министерства здравоохранения РФ

по алгоритмам для ранней диагностики заболевания и лечения предраковых поражений были недостаточно полные. Основным инструментом являлся цитологический тест, чувствительность которого невысока даже для обнаружения инвазивного рака [10, 16, 17]. Для практических врачей насущной необходимостью стало предписание по диагностическому алгоритму при различных аномалиях в цервикальных мазках, так как при каждой из них имелся разный риск присутствия CIN 2–3 и не всегда наблюдалось соответствие с кольпоскопической картиной, когда биопсия была недостаточно информативна или объект для нее отсутствовал [18].

Приказ Минздрава России № 572н, действующий до конца 2020 года, представлял указание по выполнению биопсий, конизаций и выскабливания цервикального канала при дисплазиях слабой, умеренной и тяжелой степени с одновременным проведением отдельного диагностического выскабливания в амбулаторных условиях или в дневном стационаре. В алгоритме диагностики дисплазии не было указано ВПЧ-тестирование. Консультация онколога полагалась при обнаружении атипичных клеток. Не указывалось, где они должны были быть выявлены — в цитологическом или в гистологическом материале. Алгоритм диагностики тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазий от обнаружения цитологических аномалий в мазках (начиная от атипичных клеток неясной степени) в регламентирующем приказе № 572н отсутствовал.

Было выпущено письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 года №15-4/10/2-7676 «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», которым стало пользоваться большинство практикующих врачей всей страны. В документе прописывалось на рекомендательной основе ВПЧ-тестирование в дополнение к цитологическому тесту при аномальных результатах мазков ASCUS и LSIL, а также для контроля эффективности лечения. Использована классификация Bethesda (с дополнением от 2015 года), наиболее распространенная во всем мире. Приведено соотношение классификаций Папаниколау, ВОЗ и Bethesda. Освещены вопросы канцерогенеза, предложена клиничко-морфологическая концепция развития неопластического процесса с указанием объективных причин трудностей в диагностике предраковых поражений. Представлена связь гистодиагностики по материалам ограниченных биопсий с сочетанием неоплазий разной степени у одной больной и со смещением самых тяжелых поражений внутрь цервикального канала с течением времени и увеличением возраста больных. Показана предпочтительность эксцизионных вмешательств в объеме петлевой эксцизии или конизации без предварительных биопсий у больных с HSIL в мазках. Были даны важные практические рекомендации по инструментам и технике получения цервикального образца с целью уменьшения числа неинформативных мазков. Представлены виды ВПЧ-тестов. Указаны особенности расширенной кольпоскопии для диагностики неопластического процесса, показания к биопсии и петлевой эксцизии с выскабливанием цервикального канала с лечебно-диагностической целью. Впервые в молекулярном тестировании отмечено значение иммуногистохимического теста

на p16 для пациенток с CIN 2 с целью определения тактики ведения (с допущением консервативного ведения p16-отрицательных женщин). Представлены типы эксцизионных вмешательств, различных по глубине. В письме №15-4/10/2-7676 впервые освещены возможности вакцинопрофилактики у подростков в возрасте 9–15 лет. Определены рекомендательные подходы к цервикальному скринингу: начало — в 21 год, конец — в 69 лет (с указанием, что до 29 лет цитологию следует проводить не реже одного раза в три года, а с 30 до 69 лет выполняют только цитологию или котестирование не реже одного раза в пять лет).

Приведены тактика ведения женщин с CIN 1 в биоптате и алгоритм обследования и ведения пациенток с различными результатами мазков, что отвечало потребностям практических врачей, в первую очередь акушеров-гинекологов, которые чаще всего осуществляют верификацию CIN 2–3.

Данное письмо было чрезвычайно востребованным у медицинского сообщества, обсуждалось в широких кругах и считалось очень полезным для продвижения ВПЧ-тестирования в дополнение к цитологии в нашей стране. Однако в этом документе, несмотря на его исключительную практическую и образовательную ценность, не значилось указаний на неинвазивные иммуногистохимические тесты. Благодаря им можно было бы предсказать высокую степень поражений, прежде чем подвергнуть женщину кольпоскопии с эксцизионным вмешательством с последующим иммуногистохимическим тестом.

В данном письме также отмечено, что эксцизионное вмешательство в объеме конизации, выполненное с диагностической и лечебной целью при HSIL, позволяет выявить в эксцизионном материале не только CIN 2–3, но и микроинвазивный рак при одновременном излечении большинства больных. Следует добавить, что среди пациентов, оперированных с целью верификации по поводу цитологических аномалий HSIL, наиболее частые характеристики — это инвазия менее 3 мм, отсутствие лимфоваскулярной инвазии и отрицательные края резекции, когда конизация оказывается достаточным и окончательным органосохраняющим вмешательством с сохранением детородной функции [19].

Впервые в молекулярном тестировании отмечено значение иммуногистохимического теста на p16 для пациенток с CIN 2 с целью определения тактики ведения (с допущением консервативного ведения p16-отрицательных женщин)



ВПЧ-тестирование
целесообразно проводить
всем женщинам в качестве
скринингового метода
с 30 лет в сочетании
с цитологическим
исследованием
цервикального
образца (co-test)



В документе даны рекомендации по перспективе развития организованного скрининга в РФ с указанием, что залогом его эффективности является широта охвата населения (не менее 70%), и предложено решение проблемы путем активной рассылки приглашений на обследование по электронной почте и с помощью мобильной связи, а также посредством использования технологии самозабора влагалищных образцов для ВПЧ-тестирования.

В 2020 году были выпущены клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», перекликающиеся во многом с письмом Минздрава России и усовершенствующие его. В них прописаны основные алгоритмы скрининга с применением более чувствительного (по сравнению с цитологией) ВПЧ-тестирования для всех женщин старше 30 лет, а также для пациенток в возрасте от 21 года до 30 лет с аномальными результатами мазков от ASCUS и LSIL (при более тяжелых результатах ВПЧ-тестирования назначают для контроля эффективности лечения). Кроме того, на рекомендательной основе в комментариях были указаны возможности применения дополнительных молекулярных тестов, в частности частичного генотипирования с выделением различных групп вирусов, в первую очередь 16-й и 18-й, и молекулярного теста на коэкспрессию p16/Ki-67, с целью выявления группы женщин с максимальными рисками присутствия тяжелых CIN 2–3.

В разделе 2.3 «Лабораторные диагностические исследования» рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Human papillomavirus) на всю группу ВПЧ ВКР (не менее 12 типов) всем пациенткам в возрасте от 30 до 65 лет для определения группы риска предрака и РШМ. При этом отмечается, что ВПЧ-тестирование целесообразно проводить всем женщинам в качестве скринингового метода с 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test).

Прописано котестирование с ВПЧ у пациенток старше 30 лет, как во многих прогрессивных мировых скрининговых программах, что значительно увеличит эффективность профилактических осмотров и выявление предрака и РШМ [9, 10, 15, 16, 20]. При этом следует отметить, что лучше начинать

с ВПЧ-тестирования или использовать его в рамках котестирования, так как подобный подход дает возможность повысить число определяемых CIN 2–3 [20]. В случаях первичного цитологического исследования ВПЧ-тест на вирусы ВКР необходим в качестве последующей сортировки при выявлении аномалий в мазках, независимо от возраста пациентки (в том числе и у женщин моложе 30 лет).

Изучение современных тенденций скрининга предрака и РШМ подтвердило приоритеты ВПЧ-тестирования (как первого и главного этапа медицинского обследования) [9, 10]. В последние годы во многих странах даже при использовании в качестве первичного инструмента скрининга цитологического исследования обнаружение наиболее частых аномалий — ASCUS — является показанием к немедленному тестированию на ВПЧ ВКР [20].

По результатам аномального цервикального котестирования (в зависимости от предварительно рассчитанного немедленного и кумулятивного отдаленного риска РШМ) осуществляется выбор между немедленной кольпоскопией (с биопсией) и наблюдением с повторным исследованием через некоторый интервал [10]. Для расчета этих рисков и определения тактики ведения, в том числе разделения ВПЧ-позитивных женщин на группы, имеющие различную вероятность присутствия CIN 3+, проведено множество масштабных многолетних скрининговых когортных исследований, включающих котестирование с частичным или полным генотипированием ВПЧ ВКР и разные молекулярные тесты. Самым крупным из них является KPNC — Kaiser Permanente Northern California. Оно включает более 1,5 миллиона пациенток [9, 10, 15].

Так, в исследовании M. Schiffman (2018) на материалах KPNC трехлетний кумулятивный риск CIN 3+ среди всех женщин с положительными результатами ВПЧ-теста гибридного захвата и нормальными мазками составил 4,6% [16].

В том же разделе указанных рекомендаций предписано выполнять молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL (вне зависимости от возраста). Это чрезвычайно важно для определения тактики ведения таких женщин и оценки эффективности лечения. Особенно необходимо данное исследование пациенткам с аномальными результатами мазков неясной степени ASCUS и LSIL, чтобы разделить их на группы — с наблюдением или активным ведением (кольпоскопия, биопсия, эксцизия/абляция).

В тексте рекомендаций указано, что аномальные результаты цитологии — ASCUS на фоне ВПЧВКР, ASC-H, LSIL, HSIL — являются показанием для проведения кольпоскопии, по результатам которой определяется необходимость биопсии шейки матки. Кольпоскопия также назначается всем инфицированным ВПЧ 16-го или 18-го типа (независимо от результатов цитологии). Диагноз и степень тяжести CIN устанавливаются только на основании патолого-анатомического исследования. Результаты цитологического исследования не всегда совпадают с гистологическим диагнозом.

Особое значение для более ранней диагностики имеет кольпоскопия, которая также показана

всем инфицированным ВПЧ 16-го или 18-го типа (независимо от результатов цитологии), что априори предусматривает возможность первичного ВПЧ-тестирования с генотипированием и выполнением последующей кольпоскопически направленной биопсии у женщин с ВПЧ 16-го или 18-го типа. Это согласуется с результатами крупных международных когортных исследований и предложениями экспертов [21, 22, 23, 24, 25].

В графе 2.4 рекомендаций «Инструментальные диагностические исследования» предписано выполнять расширенную кольпоскопию для выявления измененных участков шейки матки (при визуальных изменениях шейки матки, при аномалиях в мазках от ASCUS и более, при положительном тесте на ВПЧ ВКР), а также с целью выбора места и метода биопсии шейки матки для верификации диагноза.

В России кольпоскопия имеет более широкое применение по сравнению с другими странами в связи с наличием кольпоскопа у каждого гинекологического кресла. Предполагается назначение этого метода всем ВПЧ-инфицированным женщинам, что участит обнаружение легких эпителиальных поражений и признаков ВПЧ-инфекции в виде аномальных кольпоскопических картин, имеющих высокую вероятность спонтанной регрессии, и увеличит число ненужных биопсий. Также повысится нагрузка на врачей — акушеров-гинекологов. Для уменьшения количества кольпоскопий и биопсий и для сортировки ВПЧ-положительных пациенток с нормальными результатами мазков в мире предложено генотипирование и определение молекулярных маркеров, наиболее часто иммуноцитохимических, таких как коэкспрессия p16/Ki-67, обнаружение топоизомеразы альфа-2, продуктов генов E6 и E7, метилирования генов с использованием разработанных коммерческих тестов [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

В комментарии рекомендаций сказано, что целесообразно проведение генотипирования (частичного или полного) и выявление вирусной нагрузки для оценки риска прогрессирования CIN до инвазии, а также для выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения.

Это согласуется с результатами крупных международных когортных исследований и предложениями экспертов. Проведение частичного генотипирования с определением ВПЧ 16-го или 18-го типа предусмотрено во многих скрининговых программах, основанных на первичном ВПЧ-тестировании. Показано, что при обнаружении ВПЧ 16-го или 18-го типа существенно увеличивается вероятность присутствия тяжелых поражений CIN 2+ и CIN 3+ с возможностью выполнения эксцизионного вмешательства [8]. В исследовании M. Schiffman (2018) на материалах КРНС генотипирование ВПЧ дает наибольшую стратификацию риска у пациенток без аномалий в мазках. Женщины, инфицированные ВПЧ 16-го типа, имели риск CIN 3+ 10,6%, тогда как у больных другими типами ВПЧ ВКР был гораздо меньший риск — 2,4%. Учет вклада конкретного генотипа в расчет индивидуального риска по математической модели, предложенной ASCCP, уменьшает число неоправданных биопсий и последующих эксцизий [16].

Значимую роль генотипирования ВПЧ в определении рисков CIN 3+ подтверждают также результаты Норвежской программы скрининга на РШМ

(NCCSP), исследования POBASCAM и ATHENA, которые показали более высокий риск предрака и рака среди женщин с положительным результатом на ВПЧ 16-го или 18-го типа без цитологического исследования [14, 23, 27].

По данным метаанализа M. Arbyn и соавторов (2017), в котором отобраны 24 исследования (отвечают критериям выбора), для женщин с цитологическими аномалиями суммарная чувствительность генотипирования ВПЧ 16-го или 18-го типа на CIN 3+ составляла около 70% при результатах ASC-US или LSIL. Суммарная специфичность (с порогом степени <2 CIN) была 83% (95% ДИ, 80–86%) для пациенток с ASC-US и 76% (ДИ, 74–79%) для женщин с LSIL. Средний риск CIN 3+ составлял при ВПЧ 16-го или 18-го типа для ASC-US и LSIL 17 и 19% соответственно (против 5% у пациенток с ASC-US или LSIL с другими типами ВПЧ, исключая ВПЧ 16-го или 18-го типа) [21].

Сортировка ВПЧ-положительных женщин в сочетании с цитологией в исследовании ATHENA с использованием теста Cobas HPV лучше определила группу больных с более высокими рисками CIN 3+ по сравнению с одной цитологией. В этом же исследовании обнаружено, что распространенность CIN 2+ выше у пациенток в возрасте от 25 до 34 лет (по сравнению с больными более старшего возраста) [12].

Среди женщин с любыми цитологическими аномалиями (от ASCUS и более) непосредственные риски составляли 57,8% для ВПЧ 16-го типа, 40,2% для ВПЧ 18-го типа, 31,4% для других ВПЧ ВКР. Даже среди лиц с нормальной цитологией риски CIN 3+ при ВПЧ 16-го типа были равны 19,9%, при ВПЧ 18-го типа — 10,8%, для других ВПЧ ВКР — только 5,5% [8].

В графе рекомендаций 2.4 «Инструментальные диагностические исследования» представлены указания на возможное использование p16/Ki-67. Так, для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки следует выполнить определение индекса пролиферативной активности экспрессии p16/Ki-67 в ходе иммуноцитохимического исследования или p16 во время иммуногистохимического (при наличии возможности). При этом иммуноцитохимическое исследование является дополнительным морфологическим методом.

Положительная экспрессия p16 и Ki-67 при ASCUS, ASC-N и LSIL, а также при нормальных мазках у ВПЧ-положительных женщин предполагает большую вероятность наличия HSIL. Одновременная экспрессия белка p16, вырабатываемого клеткой как защита от несанкционированной пролиферации, сопровождается высокой экспрессией белка пролиферативной активности Ki-67. Если в клетке присутствует одновременно окрашивание обоих маркеров, это свидетельствует о поломке ее механизмов защиты от чрезмерной пролиферации.

Критерием положительного результата двойного окрашивания является единичная клетка с коричневой цитоплазмой и красным ядром.

В ряде исследований двойное окрашивание на p16/Ki-67 в сортировке повышенных рисков CIN 2+ и CIN 3+ определено даже для ВПЧ-положительных женщин без промежуточного цитологического исследования как показавшее большую чувствительность по сравнению с цитологическим методом [28].

В исследовании М.А. Clarke (2019) отмечено, что пациентки с положительным двойным окрашиванием имеют значительно более высокий исходный и 5-летний риск \geq CIN2 (22 и 31% соответственно) по сравнению с женщинами с цитологическими аномалиями \geq ASCUS (18 и 25,0% соответственно). У пациенток с отрицательным результатом на двойное окрашивание выявлялся гораздо более низкий исходный и 5-летний риск \geq CIN2 (4 и 8,5% соответственно) по сравнению с женщинами с отсутствием аномалий в мазках (6,2 и 12,3% соответственно).

Положительные результаты p16/Ki-67 были связаны со значительно более высокими кумулятивными 5-летними рисками \geq CIN 2 по сравнению с аномальной цитологией у p16/Ki-67-отрицательных женщин. У последних риски как \geq CIN 2, так и \geq CIN 3 оставались ниже порога направления на кольпоскопию в течение всех 5 лет [28].

Двойное окрашивание p16/Ki-67 является надежным инструментом для стратификации риска среди ВПЧ-положительных женщин и выгодно отличается от цитологического исследования. Оно вследствие эффекта красно-коричневого «маяка» может снизить потребность в «экспертной» цитологии за счет упрощения интерпретации и улучшить воспроизводимость результата между специалистами по сравнению с традиционной цитологией [29].

Еще одной дополнительной современной стратегией сортировки ВПЧ-положительных женщин на группы риска CIN 3+ считается выявление метилирования некоторых генов. При предраковых заболеваниях шейки матки более чем в 10 человеческих генах отмечено гиперметилирование. Для его выявления в клинике уже предлагаются коммерческие тесты, показавшие эффективность в некоторых исследованиях [31, 32, 33].

Литература/References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). М.: MNI OI them. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
- Комплексная борьба с раком шейки матки. ВОЗ, Женева, 2018. 440 с. [Comprehensive cervical cancer control. WHO, Geneva, 2018. 440 p. (In Russ.)].
- Lei J., Ploner A., Elfström K.M. et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (14): 1340–1348.
- Petry K.U., Bollaerts K., Bonanni P. et al. Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14 (7): 1800–1806.
- Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 5 (5): CD009069.
- Demarco M., Lorey T.S., Fetterman B. et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology and Human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2017; 21: 261–267.
- Hashim D., Engesæter B., Baadstrand Skare G. et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. *Br. J. Cancer.* 2020; 122 (11): 1715–1723.
- Cheung L.C., Egemen D., Chen X. et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk, recommended management, and validation. *J. Lower Genit. Tract Dis.* 2020; 24 (2): 90–101.
- Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Lower Genit. Tract Dis.* 2020; 24: 102–131.
- Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. Реализация региональной программы скрининга рака шейки матки с использованием жидкостной цитологии в Ростовской области Российской Федерации. *Research'n Practical Medicine Journal* 2019; 4 (6): 54–59. [Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Jenkova E.A. Implementation of the regional program of cervical cancer screening by Liquid-based cytology in the Rostov region of the Russian Federation. *Research'n Practical Medicine Journal* 2019; 4 (6): 54–59. (In Russ.)].
- Wright T.C.Jr., Stoler M.H., Behrens C.M. et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 46.e1–e11.
- Egemen D., Cheung L.C., Chen X. et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J. Lower Genit. Tract Dis.* 2020; 24 (2): 132–143.
- Dijkstra M.G., van Niekerk D., Rijkaart D.C. et al. Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014; 23 (1): 55–63.

Согласно последнему консенсусу ASCCP 2019 года, для определения тактики ведения женщин с подозрением на предраковые поражения шейки матки применяется расчет индивидуальных рисков, в том числе кумулятивных. С помощью мобильного приложения каждый практикующий врач, внося в калькулятор результаты цитологии и ВПЧ-тестов, данные о возрасте, анамнезе (ВПЧ и цитологический) предыдущих исследований, результатах типирования вируса и других молекулярных тестов, наличии иммуносупрессивных заболеваний у пациентки, может рассчитать индивидуальный кумулятивный риск развития предрака и РШМ и определить дальнейшую тактику ведения.

Последняя может быть сразу лечебной в виде эксцизии или диагностической в виде кольпоскопии с биопсией либо контрольного обследования через год, через три года или через пять лет.

Выводы

Современные клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2020 года «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» благодаря применению современных методов исследования, в частности ВПЧ-теста, а также тестов для определения вирусной нагрузки, генотипирования ВПЧ, молекулярных маркеров коэкспрессии p16/Ki-67, улучшают возможности ранней диагностики предраковых поражений и рака шейки матки и открывают пути следования последним мировым тенденциям в скрининге, таким как расчет индивидуального риска развития рака и понимание дальнейшей тактики ведения пациенток с аномальными диагностическими тестами.

15. Hammer A., Demarco M., Campos N. et al. A study of the risks of CIN 3+ detection after multiple rounds of HPV testing: results of the 15-year cervical cancer screening experience at Kaiser Permanente Northern California. *Int. J. Cancer* 2020; 147 (6): 1612–1620.
16. Schiffman M., Kinney W.K., Cheung L.C. et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110 (5): 501–508.
17. Dijkstra M.G., Snijders P.J., Arbyn M. et al. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (5): 927–35.
18. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121 (4): 829–46.
19. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки. Клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.: Ай-Пи, 2017. 300 с. [Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer. Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M.: I-P, 2017. 300 p. (In Russ.)].
20. Cuzick J., Myers O., Lee J.H. et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Outcomes in women with cytology showing atypical squamous cells of undetermined significance with vs without Human papillomavirus testing. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1327–1334.
21. Arbyn M., Xu L., Verdoodt F. et al. Genotyping for human papillomavirus types 16 and 18 in women with minor cervical lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166: 118–127.
22. Hashim D., Engesaeter B., Baadstrand Skare G. et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. *Br. J. Cancer.* 2020; 122 (11): 1715–1723.
23. Castle P.E., Stoler M.H., Wright T.C.Jr. et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (9): 880–90.
24. Schiffman M., Glass A.G., Wentzensen N. et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (7): 1398–409.
25. Monsonego J., Cox J.T., Behrens C. et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U. S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol. Oncol.* 2015; 137 (1): 47–54.
26. Wright T.C. Jr., Behrens C.M., Ranger-Moore J. et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecologic Oncol.* 2017; 144: 51–56.
27. Rijkaart, D.C., Berkhof J., van Kemenade, F.J. et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int. J. Cancer* 2012; 130: 602–610.
28. Clarke M.A., Cheung L.C., Castle P.E. et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (2): 181–186.
29. Benevolo M., Allia E., Gustinucci D. et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125 (3): 212–220.
30. Wentzensen N., Fetterman B., Tokugawa D. et al. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122 (12): 914–20.
31. Hesselink A.T., Heideman D.A.M., Steenbergen R.D. M. et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 2459–65.
32. Lorincz A. The virtues and weaknesses of DNA methylation as a test for cervical cancer prevention. *Acta Cytol.* 2016; 60: 501–12.
33. Lorincz A.T., Brentnall A.R., Scibior-Bentkowska D. et al. Validation of a DNA methylation HPV triage classifier in a screening sample. *Int. J. Cancer* 2016; 138: 2745–51.
34. Хохлова С.В. Новые возможности повышения результатов терапии рака шейки матки. Медицинский оппонент 2019; 1 (2): 18–24. [Hohllova S.V. New opportunities to enhance outcomes of cervical cancer therapy. *Meditinskiy opponent = Medical opponent* 2019; 1 (2): 18–24. (In Russ.)].

Вклад авторов. Л.И. Короленкова, Ж.А. Завольская, Г.В. Лешкина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. L.I. Korolenkova, J.A. Zavolskaya, G.V. Leshkin: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.11.2020.

Принята к публикации: 27.11.2020.

Article received: 23.11.2020.

Accepted for publication: 27.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Короленкова Любовь Ивановна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. Телефон: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru. ORCID: 0000-0003-1936-6208.

Завольская Жанна Александровна, к.м.н., врач-онколог научно-консультативного отделения ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. Телефон: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.

Лешкина Гульнара Витальевна, к.м.н., ведущий специалист-цитолог ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crue@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Korolenkova Lyubov Ivanovna, PhD, Senior Researcher of the Scientific Advisory Department of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. Phone: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru. ORCID: 0000-0003-1936-6208.

Zavolskaya Zhanna Aleksandrovna, PhD, Oncologist of the Scientific Advisory Department of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. Phone: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.

Leshkina Gulnara Vitalievna, PhD, leading cytology specialist of the Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers Right Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia. Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crue@pcr.ru.

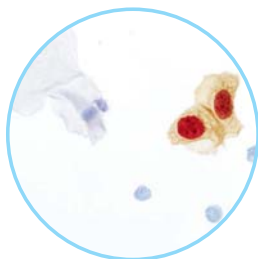
Портфолио Рош предлагает решение, которое ответит на 3 важных вопроса скрининга рака шейки матки:

1. Определить женщин в группе риска: Есть риск развития рака шейки матки?



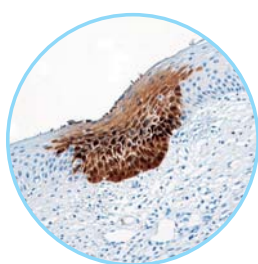
Cobas HPV Test

2. Определить женщин, которым необходима инвазивная диагностика: Произошла онкогенная трансформация клеток?



CINtec® PLUS Cytology

3. Определить женщин, которым необходимо лечение: Есть поражения тяжелой степени в тканях?



CINtec® Histology

MC-RU-00002

Информация предназначена для медицинских работников.

Все товарные знаки, упомянутые в данном материале, принадлежат их законным владельцам

Roche, CINtec и Cobas являются товарными знаками компании Рош.

CINtec® Cytology PLUS Kit регистрационное удостоверение №ФСЗ 2012/13069 от 19.10.2012

CINtec® Histology регистрационное удостоверение №РЗН 2013/1136 от 06.03.2013

Cobas® HPV test регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/09492 от 13.04.2011

Иммуноанализатор автоматический Ventana BenchMark Ultra регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016

Система модульная cobas 4800 для ПЦР-диагностики in vitro, с принадлежностями регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/09271 от 03.03.2011

ООО "Рош Диагностика Рус"

115114, Россия, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2,

Бизнес-центр "Вивальди Плаза".

Тел.: +7 495 229-69-99.

www.rochediagnostics.ru

www.roche.ru

© ООО "Рош Диагностика Рус", 2019

УДК 579.252.55:615.33:616:9

Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях

В.Н. Кузьмин, д.м.н., профессор

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В настоящее время антибиотикорезистентность микроорганизмов — наиболее острая проблема в области акушерства и гинекологии. В статье показана устойчивость микроорганизмов, обуславливающих резистентность. Проанализирована текущая ситуация с антибиотикорезистентностью в современных условиях. Рассмотрены механизмы формирования и способы преодоления резистентности к антибиотикам. Предложены альтернативные методы лечения воспалительных процессов. Описаны современные представления о фаготерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИБИОТИКИ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузьмин В.Н. Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 20–26.

UDC 579.252.55:615.33:616:9

Antibiotic Resistance as an Epidemiological Problem of Infectious and Inflammatory Diseases under Current Conditions

V.N. Kuzmin

A.S. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY. Currently, antibiotic resistance of microorganisms is the most serious problem in obstetrics and gynecology. This article shows microorganisms resistance that cause antibiotic resistance. The current situation with antibiotic resistance in modern conditions is analyzed. The mechanisms of development and ways of overcoming antibiotic resistance are considered. Therapeutic alternatives for treatment of inflammatory processes are proposed. The contemporary view of phage therapy is described.

KEYWORDS: ANTIBIOTICS, ANTIBIOTIC RESISTANCE, HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS, OBSTETRICS, GYNECOLOGY

FOR CITATION: Kuzmin V.N. Antibiotic resistance as an epidemiological problem of infectious and inflammatory diseases under current conditions. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2020; 3 (11): 20–26.

Введение

Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современной медицины. Различают устойчивость микроорганизмов двух типов: первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишени для лекарственного вещества, непроницаемостью мембраны клетки, ферментативной активностью

возбудителя, и вторичную, приобретенную, — при использовании ошибочных доз препарата [7, 12].

«...Если современная медицина... в корне не пересмотрит отношение к использованию антибиотиков, рано или поздно наступит постантибиотическая эпоха, в которой многие распространенные инфекционные заболевания лечить станет нечем, и они вновь будут уносить множество человеческих жиз-

ней. Станут невозможными хирургия, трансплантология и многие другие отрасли медицины...» Эти горькие слова генерального директора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) доктора Маргарет Чен [2], произнесенные во Всемирный день здоровья в 2011 году, сегодня звучат еще актуальнее. Бактерии с лекарственной устойчивостью стремительно распространяются по планете. Все больше основных препаратов перестает действовать на бактерии. Арсенал терапевтических средств стремительно сокращается. В наши дни в странах Европейского союза, Норвегии и Исландии ежегодно около 25 тыс. человек умирают от инфекций, вызванных резистентными бактериями, причем большинство таких случаев наблюдается в больницах [29]. Отечественная проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов также расценена как угроза национальной безопасности, что подтверждает Всемирный экономический форум, включивший Россию в список стран с глобальным риском, поскольку 83,6% российских семей бесконтрольно принимают противомикробные препараты [11]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, около 16% россиян на сегодняшний момент имеют антибиотикорезистентность. При этом 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии. Поэтому используют эти препараты при первых симптомах ОРВИ и гриппа. В настоящее время 60–80% врачей в России для перестраховки назначают антибиотик, не проверяя, будет ли он действовать на данный штамм бактерии у конкретного пациента [5]. Мы собственными руками выращиваем монстров — супербактерии. За последние 30 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным препаратам полностью исключила возможность их применения в настоящее время.

Ключевая причина развития резистентности — ненадлежащее использование антимикробных средств, в том числе:

- применение препаратов без необходимости или же против заболевания, которое данное лекарство не лечит;

- прием антибиотиков без назначения медицинским специалистом;

- несоблюдение предписанного режима приема препаратов (недостаточное или чрезмерное их применение);

- излишнее назначение антибиотиков врачами;
- передача лекарств другим лицам или использование остатков предписанных средств.

Устойчивость ставит под угрозу достижения современной медицины. Возвращение в доантибиотиковую эру может привести к тому, что многие инфекционные болезни в будущем станут неизлечимыми и неконтролируемыми. Во многих странах уже сейчас действуют государственные программы по борьбе с антибиотикорезистентностью.

Супербактерии

Термин «супербактерия» (superbug) в последние годы стал все чаще появляться не только в профессиональной литературе, но и в СМИ для немедицинской аудитории. Речь идет о микроорганизмах, обладающих устойчивостью ко всем известным ан-

В настоящее время
60–80% врачей в России для
перестраховки назначают
антибиотик, не проверяя,
будет ли он действовать на
данный штамм бактерии
у конкретного пациента



тибиотикам. Как правило, супербактериями называются внутрибольничные штаммы. Появление устойчивости к антибиотикам — это естественный биологический феномен, отражающий в действии эволюционные законы изменчивости и естественного отбора Чарлза Дарвина с той лишь разницей, что в качестве фактора отбора выступает деятельность человека, а именно нерациональное применение таких препаратов. Устойчивость бактерий к антибиотикам развивается вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость. Оказалось, что супербактерии отличаются от остальных наличие фермента металло- β -лактамазы-1 Нью-Дели (NDM1; впервые он был обнаружен именно в Нью-Дели) [22]. Энзим обеспечивает резистентность к одному из наиболее действенных классов антибиотиков — карбапенемам [15]. Как минимум каждый десятый штамм бактерий, несущих ген фермента NDM1, обладает дополнительным, пока не расшифрованным набором генов, обеспечивающим панрезистентность. Ни один антибиотик не способен воздействовать на этот микроорганизм ни бактерицидно, ни даже бактериостатически [19]. Вероятность передачи гена NDM1 от бактерии к бактерии велика, так как он обнаружен в плазмидах — дополнительных внехромосомных носителях генетической информации. Эти формы жизни передают друг другу генетический материал горизонтально, без деления: они соединяются попарно цитоплазматическими мостиками, по которым из одной клетки в другую транспортируются кольцевые РНК (плазмиды) [1]. Разновидностей бактерий, включившихся в «суперпроцесс», становится все больше. Это в первую очередь возбудители анаэробной и аэробной раневой инфекции — клостридии, золотистый стафилококк (в некоторых странах устойчивыми к одному или многим антибиотикам являются более 25% штаммов этого инфекта), клебсиеллы, ацинетобактеры, псевдомонады. А также самый частый патоген при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей — кишечная палочка [6].

Антибактериальная терапия в акушерской практике

Антибактериальные препараты являются важным и часто главным компонентом комплексной те-

Устойчивость бактерий к антибиотикам развивается вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость



рапии инфекционной патологии в акушерской практике. Их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения, благоприятные акушерские и неонатальные исходы.

В России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков. А число препаратов (без учета неоригинальных) приближается к 200. В США показано, что одними из самых часто назначаемых беременным лекарством являются антибиотики (три из пяти применяемых средств относятся к антибактериальным) [5]. Несмотря на то что небольшое количество исследований выявило возможные негативные последствия антибактериальной терапии во время беременности, частота использования противомикробных препаратов при гестации остается в значительной степени неизвестной. Популяционное когортное исследование, проводившееся в Дании с 2000 по 2010 год [14], определило, что назначение антибиотиков зарегистрировано в 33,4% случаев среди всех родоразрешений и в 12,6% — среди всех проведенных искусственных прерываний беременности. При этом с 2000 по 2010 год назначение противомикробных средств возросло с 28,4 до 37,0% [30]. В исследовании L. de Jonge и соавторов было показано, что 20,8% пациенток во время беременности принимали как минимум один антибактериальный препарат, при этом наиболее часто — β-лактамы антибиотики. Схожие тенденции наблюдаются во многих странах мира [17].

Необходимо отметить, что микробиологической особенностью гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве, гинекологии и неонатологии является их полимикробная этиология. Среди возбудителей ГВЗ урогенитального тракта у беременных и рожениц доминируют условно-патогенные энтеробактерии (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), часто в ассоциации с облигатными анаэробами семейства бактероидов (*Prevotella spp.*) и анаэробных кокков [18]. В последние годы увеличилась роль энтерококков в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и неонатологии. Это связано с устойчивостью данных бактерий к цефалоспоридам, широко используемым в акушерской практике. Общие закономерности динамики этиологической структуры гнойно-воспалительных заболеваний позволяют отметить, что в каждом стационаре имеются определенная эпидемиологическая ситуация, биологические особенности возбудителей и их чув-

ствительность к антибиотикам. В связи с этим необходим локальный мониторинг за видовым составом и антибиотикорезистентностью выделяемых микроорганизмов, определяющий выбор лекарственных средств для профилактики и лечения заболевания [21].

Применение антибактериальных препаратов в акушерской практике имеет ряд особенностей, которые следует учитывать для эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и рожениц. Антибактериальная терапия ГВЗ в акушерстве и гинекологии может быть эффективной только с учетом их клиники, этиологии, патогенеза и ряда особенностей, возникающих в организме беременных женщин и определяющих правильный выбор и адекватное применение антибиотиков [27].

Во время беременности такая терапия должна быть направлена на ликвидацию инфекции, предупреждение заражения плода и новорожденного и развития послеродовых ГВЗ [3]. Рациональное и эффективное назначение антибиотиков беременной женщине предполагает выполнение следующих условий:

- использование лекарственных средств только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- при рекомендации препаратов следует учитывать срок беременности, необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробных средств в первом триместре гестации;
- тщательный контроль за состоянием матери и плода в процессе лечения [4].

Антибактериальные препараты для использования в акушерской практике не должны обладать ни тератогенными, ни эмбриотоксическими свойствами и при максимальной эффективности должны быть малотоксичными (по мере возможности), с минимальной частотой побочных явлений. Ряд современных антибиотиков полностью удовлетворяет этим требованиям. В частности, ингибиторозащитные пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Современная антибактериальная терапия отдельных нозологических форм начинается с эмпирического

Антибактериальные препараты для использования в акушерской практике не должны обладать ни тератогенными, ни эмбриотоксическими свойствами и при максимальной эффективности должны быть малотоксичными



лечения. То есть когда антибиотики вводят сразу после диагностирования заболевания с учетом возможных возбудителей и их чувствительности к препаратам. При выборе лекарства для стартовой терапии учитывают известные литературные данные о его спектре действия на микроорганизмы, фармакокинетических особенностях, этиологической структуре данного воспалительного процесса и антибиотикорезистентности. Перед началом лечения следует получить материал от больной для проведения микробиологического исследования [10].

С первых дней заболевания целесообразно назначать антибиотик (или комбинацию), максимально перекрывающий спектр возможных возбудителей заболевания. Для этого необходимо использовать комбинации синергидно действующих препаратов с дополняющим друг друга спектром действия или одно средство с широким спектром действия. При положительной динамике заболевания на основании результатов микробиологического исследования можно перейти на лекарства более узкого спектра действия. После выделения возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам при отсутствии клинического эффекта от начатой эмпирической терапии целесообразно продолжить лечение тем средством, к которому, по данным анализа, чувствителен возбудитель заболевания. Целенаправленная монотерапия часто бывает более эффективна, она выгоднее и в экономическом отношении. Комбинация антибактериальных препаратов показана при лечении заболеваний полимикробной этиологии с целью снижения возможности развития антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий, для использования преимущества совместного действия антибиотиков, в т. ч. для уменьшения дозы используемых лекарственных средств и их побочного действия. Однако следует учитывать, что комбинированное лечение, как правило, менее экономически выгодно, чем монотерапия [13].

Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии должна быть системной, а не локальной. При системном лечении удастся создать необходимую концентрацию антибиотиков в крови и очаге поражения, поддерживая ее требуемое время. Местное использование антибактериальных препаратов не позволяет достигнуть указанного эффекта. Это может привести к селекции резистентных штаммов бактерий и недостаточной эффективности проводимой локальной антибиотикотерапии [9].

Фаготерапия

Очень важно в борьбе с проблемой резистентности соблюдение правил назначения антимикотиков и антибиотиков [23]. На фоне наступающих супербактерий стали появляться оптимистичные сообщения о том, что найдены способы борьбы с непобедимым врагом. Одни уповают на бактериофаги, другие — на покрытия с нанопорами, притягивающие любые бактерии за счет разности зарядов, третьи упорно ищут новые антибиотики.

К медицинским возможностям преодоления антибиотикорезистентности относят применение альтернативных способов лечения инфекционных про-

цессов [24]. В США, Европе и России происходит ренессанс таргетной терапии инфекций с помощью бактериофагов. Преимуществами фаготерапии являются ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в т. ч. в биопленках, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, т. е. «автоматическое дозирование». Кроме того, отмечаются отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность во время беременности, хорошая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс. Назначение бактериофагов можно без преувеличения назвать высокоспецифичной антибактериальной терапией. Исторически единственными лекарственными средствами, подавляющими рост бактерий, были антибактериальные вирусы. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков, они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактериосительства.

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в т. ч. и в отношении бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы бактериофаги для лечения и профилактики кишечных инфекций — дизентерийный поливалентный, сальмонеллезный групп А, В, С, D, E, брюшнотифозный. Против основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний — стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный. Также зарегистрированы комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов. К ним относятся колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, содержащий стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный и коли бактериофаги, интести-бактериофаг, включающий дизентерийный, сальмонеллезный, стафилококковый, энтерококковый, протейный, синегнойный и коли бактериофаги [20].

Достоинство поливалентных (моноконпонентных) препаратов заключается в строгой специфичности действия, поскольку они вызывают гибель только конкретного вида бактерий и, в отличие от антибиотиков, не влияют на нормальную микрофлору влагалища и кишечника больного. Использование бактериофагов показало хорошие результаты при лечении и профилактике кишечных инфекций, дисбактериозов, гнойно-воспалительных заболеваний при хирургической, педиатрической, гинекологической, оториноларингологической и офтальмологической патологии. Отечественными неонатологами показана высокая эффективность фаготерапии гнойно-септических инфекций у детей раннего возраста.

Поликомпонентные препараты бактериофагов наиболее удобны в клинической практике врача — акушера-гинеколога, принимая во внимание постоянное существование смешанных бактериальных ассоциаций.

После определения чувствительности бактерий к конкретному фагу можно использовать монокомпонентные (поливалентные) бактериофаги. Разнообразие механизмов резистентности к антибиотикам обуславливает возможность комбинированного применения химиопрепарата с антибактериальной активностью в сочетании с бактериофагом (фагоантибиотикотерапия) [26]. Особенно эффективна такая комбинация для разрушения микробных биопленок. Препараты бактериофагов могут назначаться для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, нарушений микроценоза, а также для предотвращения колонизации слизистых оболочек женских половых органов условно-патогенными бактериями. В условиях роста антибиотикорезистентности можно рассматривать бактериофаги как успешную альтернативу антибиотикам. Комбинированные препараты фагов имеют более высокую активность литического действия на бактериальную клетку за счет синергизма действия отдельных фагов и обеспечивают получение лечебного эффекта при инфекциях, вызванных ассоциациями микробов.

На данном этапе накопленных знаний фундаментальной и клинической микробиологии и вирусологии, имеющего клинического опыта необходимо выделить доказанные преимущества фаготерапии, в том числе:

- строгую специфичность: бактериофаги воздействуют только на чувствительные к ним бактерии, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности;
- быстродействие и глубокое проникновение в очаг инфекции: при пероральном приеме через 1 час бактериофаги попадают в кровь, через 1–1,5 часа выявляются из бронхолегочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 часа — из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами;
- самовоспроизведение: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;
- саморегуляцию: в отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро и полностью удаляются из организма;
- безопасность и отсутствие противопоказаний: препараты бактериофагов можно назначать бере-

менным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных;

- полную совместимость с любыми лекарственными средствами (доказанная эффективность препаратов бактериофагов как при монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками);
- стимуляцию специфического и неспецифического иммунитета: фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний;
- постоянную актуализацию фаговых клонов: препараты бактериофагов соответствуют современной этиологической структуре возбудителей.

В настоящее время имеется ограниченное количество сообщений об использовании фаготерапии в акушерстве и гинекологии [31]. Распространение применения бактериофагов требует накопления базы качественных рандомизированных мультицентровых клинических исследований. Тем не менее очевидными являются возможности и перспективы их использования в акушерстве и гинекологии, в частности:

- при монотерапии нарушений микроценоза влагалища;
- при монотерапии или комбинации с антибиотиками для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, в т. ч. хронического эндометрита;
- для профилактики и лечения инфекций во время беременности с экстрагенитальной локализацией первичного очага;
- для профилактики и лечения внутриутробной инфекции;
- для профилактики и лечения послеоперационных осложнений при гинекологических вмешательствах и кесаревом сечении.

Надзор за антибиотикорезистентностью

В условиях формирования антимикробной резистентности и устойчивых бактериальных пленок необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах приобретает все большую значимость. Перспективы применения бактериофагов касаются не только антимикробной терапии, но и высокоточной диагностики, а также онкологии [32].

Но все это не должно успокаивать. Бактерии все равно умнее, быстрее и опытнее нас! Самый верный путь — тотальное изменение системы использования антибиотиков, ужесточение контроля, резкое ограничение доступности препаратов без рецепта, запрет на нелечебное применение антибактериальных препаратов в сельском хозяйстве. В США принята программа Getsmart («Соображай!»), ориентированная на разумное использование антибиотиков. Канадский проект «Do bugs need drugs?» («А нужны ли микробам лекарства?») сократил почти на 20% применение антибактериальных препаратов при инфекциях дыхательных путей [33]. В России же пока проблема широкого и бесконтрольного использования антибиотиков обсуждается мало и не встречает активного противодействия медицинского сообщества и государственных структур, регулирующих обращение лекарственных средств.

Войну с инфекциями нельзя выиграть в одной битве, эта гонка никогда не закончится (28). Главное — «бежать быстрее» и держать под контролем болезни



Для преодоления устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам необходим системный межведомственный подход



Во втором квартале 2014 года Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) [16] опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в т. ч. из России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах мира, независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 году стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистентностью в стране является национальным приоритетом. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. Для преодоления данной проблемы в 2014 году был успешно проведен ряд саммитов специалистов по антибактериальной терапии в Самаре, Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и Новосибирске. Экспертный совет по здравоохранению при Комитете Совета Федерации Российской Федерации по социальной политике активно занимается разработкой стратегических направлений по данной теме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах России и донести их идеи до Министерства здравоохранения и Правительства Российской Федерации. ВОЗ рекомендует реальные меры по профилактике инфекций на самом начальном этапе — за счет улучшения гигиены и доступа к чистой воде, борьбы с инфекциями в медицинских учреждениях и вакцинации. Всемирная организация здравоохранения также обращает внимание на необходимость разработки новых ле-

карственных средств и диагностических тестов микробной резистентности. Войну с инфекциями нельзя выиграть в одной битве, эта гонка никогда не закончится [28]. Главное — «бежать быстрее» и держать под контролем болезнь. Сегодня как никогда важна солидарная ответственность врачей, фармацевтов-провизоров и пациентов за применение антибактериальных препаратов, правильная культура заботы о здоровье. В каждой стране должен действовать государственный орган или координационный механизм для надзора за антибиотикорезистентностью, обеспечивающий создание систем мониторинга потребления антибиотиков, разработку национальных рекомендаций по рациональному использованию таких препаратов и национальных регламентов для контроля их соблюдения. Примером действенности этих мер являются национальные компании в других странах. Например, принятая в Таиланде программа «Антибиотики: разумный подход» направлена на ужесточение контроля за назначением и отпуском антибактериальных препаратов и адресована как врачам, так и пациентам. Первоначально были разработаны и внедрены изменения принципов назначения антибиотиков, что привело к снижению объема их потребления на 18–46% [25]. Далее созданы децентрализованные сети, объединившие местные и центральных партнеров, для дальнейшего расширения программы. Ключевая роль в сдерживании антимикробной резистентности с учетом многолетнего периода борьбы с ней в настоящее время отводится правительствам и политикам, а также обучению работников здравоохранения. Многие страны реализуют программы непрерывного обучения, связанные с рациональным применением антибиотиков.

Выводы

Таким образом, анализ ситуации, связанной с проблемой антибиотикорезистентности, показал малое количество сведений об участии России в данном мировом процессе, о чем свидетельствует недостаток проведенных исследований в соответствующей области. В связи с этим перед отечественным здравоохранением стоят задачи по созданию надежной системы надзора за применением антибиотиков, организации сети наблюдения за антибиотикорезистентностью, систематическому сбору данных антибиотикограмм и распространению клинических последствий данного явления. Для преодоления устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам необходим системный межведомственный подход.

Литература/References

1. Алеев И.А., Костин И.Н. Новые акушерские технологии в санитарном законодательстве. StatusPraesens 2011; 2 (5): 10. [Aleev I.A., Kostin I.N. New obstetric technologies in health legislation. StatusPraesens 2011; 2 (5): 10. (In Russ.)].
2. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Европейский региональный комитет. Баку, Азербайджан, 12–15 сентября 2011 г. Шестьдесят первая сессия, 10 июня 2011 г. Издание ВОЗ. 17 с. [European strategic action plan on antibiotic resistance. Regional Committee for Europe. Baku, Azerbaijan, September 12–15, 2011 Sixty-first session, June 10, 2011, Published by WHO. 17 p. (In Russ.)].
3. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Petersen E.E. Infections in obstetrics and gynecology / Transl. from English, ed. V.N. Prilepskaya. M.: MEDpress-inform, 2007. (In Russ.)].
4. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed., M.: GEOTAR-Media, 2014. 1024 p. (In Russ.)].
5. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., исп. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T. Medicines in obstetrics and gynecology. 3rd ed. M.: GEOTAR-Media, 2010. 320 p. (In Russ.)].
6. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2011; 4 (13): 322–334. [Kozlov R.S., Golub A.V.

- Antimicrobial stewardship as a renaissance of the «golden age» of antibiotics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 4 (13): 322–334. (In Russ.).
7. Конли Д. Резистентность к противомикробным препаратам: повторение «трагедии общего достояния». Бюллетень ВОЗ 2010; 11 (88). [Conley D. Antimicrobial resistance: replay of the «tragedy of the common heritage». *WHO Bulletin* 2010; 11 (88). (In Russ.).]
 8. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Пустовалов Д.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин. М.: Издательство, 2010. [Kuzmin V.N., Adamyan L.V., Pustovalov D.A. Sexually transmitted infections and women's reproductive health. M.: Publishing house, 2010. (In Russ.).]
 9. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Светачев М.М. и др. Сравнительный анализ эффективности антимикробной терапии в послеоперационном периоде у женщин с осложненными формами ВЗОМТ. *Лечащий врач* 2010; 9: 104–107. [Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Svetachev M.M. et al. Comparative analysis of the antimicrobial therapy effectiveness in the postoperative period in women with complicated forms of PID. *Lechashchy vrach* 2010; 9: 104–107. (In Russ.).]
 10. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Издательство НИИИХ СГМА, 2007. 384 с. [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Practice guidelines to anti-infective chemotherapy. Publishing house of Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy «Smolensk State Medical Academy», 2007. 384 p. (In Russ.).]
 11. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!» Новосибирск, 11 декабря 2014 г. *Лечащий врач* 2015; 3: 91–95. [Antimicrobial Therapy Summit Resolution: «Less words, more action!» Novosibirsk, December 11, 2014. *Lechashchy vrach* 2015; 3: 91–95. (In Russ.).]
 12. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 6 (66): 3–12.
 13. Amann U., Egen-Lappe V., Strunz-Lehner C., Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006; 15: 327–337.
 14. Antibiotic use in Eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infectious Diseases* 2014.
 15. Bonnin R.A., Poirel L., Carattoli A. et al. Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from *Escherichia coli* ST131. *PLoS One* 2012; 4 (7).
 16. Broe A., Pottgard A., Lamont R.F. et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG* 2014; 8 (121): 988–996.
 17. De Jonge L., Bos H.J., van Langen I.M. et al. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23: 60–68.
 18. James D.K., Steer P.J. et al. High risk pregnancy. Management options. 4th ed. Mosby Elsevier Inc., 2011. 1475 p.
 19. Khan A.U., Nordmann P. Spread of carbapenemase NDM-1 producers: The situation in India and what may be proposed. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012; 7 (44): 531–535.
 20. Kiser C., Nawab U., McKenna K., Aghai Z.H. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics* 2014; 6 (133): 992–998.
 21. Lapinsky S.E. Obstetric infections. *Crit. Care Clin.* 2013; 3 (29): 509–520.
 22. Leski T., Vora G.J., Taitt C.R. Multidrug resistance determinants from NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the USA. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2012; 17.
 23. Munnur U., Bandi V., Guntupalli K.K. Management principles of the critically ill obstetric patient. *Clin. Chest Med.* 2011; 1 (32): 53–60.
 24. Neligan P.J., Laffey J.G. Clinical review: Special populations — critical illness and pregnancy. *Crit. Care* 2011; 12: 227.
 25. Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K. et al. Разумное использование антибиотиков: работающая модель обеспечения рационального использования лекарственных препаратов в Таиланде. Бюллетень ВОЗ 2012; 12 (90): 641–944. [Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand, *WHO Bulletin* 2012; 12 (90): 641–944. (In Russ.).]
 26. Rivers E.P., Katranji M., Jaehne K.A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 6 (78): 712–724.
 27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Guideline. 2012; 64a.
 28. Foley M.R., Strong T.H., Garite T.J. *Obstetric Intensive Care Manual*. 3rd ed. McGraw-Hill Comp., 2011. 350 p.
 29. Reporting protocol: The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Version 3. 2013. 43 p.
 30. SOGC clinical practice guideline Antibiotic Prophylaxis. *Obstetric Procedures*. 2010; 247.
 31. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *Physicians Edinb.* 2011; 4 (41): 339–346.
 32. Tateda K. Antibiotic-resistant bacteria and new directions of antimicrobial chemotherapy. *Rinsho Byori.* 2012; 5 (60): 443–448.
 33. Warren M.L., Ruppert S.D. Management of a patient with severe sepsis. *Crit. Care Nurs. Q.* 2012; 2 (35): 134–143.

Вклад автора. В.Н. Кузьмин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Author contribution. V.N. Kuzmin: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.11.2020.

Принята к публикации: 23.11.2020.

Article received: 19.11.2020.

Accepted for publication: 23.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н. профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Европейского общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) в России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mmsmu@mmsmu.ru.

AUTHOR INFORMATION

Kuzmin Vladimir Nikolaevich, PhD, Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.S. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; President of the European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) in Russia. Address: 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mmsmu@mmsmu.ru.

УДК 618.1

Современный подход к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома

И.А. Аполихина^{1,2}, д.м.н., профессор, **А.Н. Сенча**¹, д.м.н., **А.С. Саидова**¹, к.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В данной статье описан современный инъекционный метод карбокситерапии, предназначенный для женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС). Технология основана на применении углекислого газа. Все процедуры карбокситерапии прекрасно переносятся пациентками. Не было зафиксировано побочных явлений. Длительность эффекта обуславливалась сочетанием инъекционной карбокситерапии с применением локальной гормональной менопаузальной терапии. Комбинированный подход позволяет пролонгировать положительный эффект и значительно улучшить качество жизни женщин с вульвовагинальной атрофией (ВВА).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ, ИНЪЕКЦИОННАЯ КАРБОКСИТЕРАПИЯ, ЛОКАЛЬНАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ЭЛАСТОГРАФИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аполихина И.А., Сенча А.Н., Саидова А.С. Современный подход к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома. *Медицинский оппонент* 2020; 3 (11): 27–31.

UDC 618.1

Modern Approach to the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause

I.A. Apolikhina^{1,2}, **A.N. Sencha**¹, **A.S. Saidova**¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. This article describes a modern injectable method of carboxytherapy for women with genitourinary menopausal syndrome (GUMS), based on the use of carbon dioxide. All carboxytherapy procedures were well tolerated by patients, and no side effects were detected. The duration of the effect was due to a combination of injectable carboxytherapy with local hormonal menopausal therapy. The combined approach allows prolonging the positive effect and significantly improving the quality of life in women with vulvovaginal atrophy (VVA).

KEYWORDS: GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME, VULVOVAGINAL ATROPHY, INJECTABLE CARBOXYTHERAPY, LOCAL MENOPAUSAL HORMONE THERAPY, ELASTOGRAPHY

FOR CITATION: Apolikhina I.A., Sencha A.N., Saidova A.S. Modern approach to the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Meditsinskiy opponet = Medical opponent* 2020; 3 (11): 27–31.

Введение

В современном мире ГУМС — одна из актуальных проблем в гинекологии. Генитоуринарный менопаузальный синдром представляет собой комплекс симптомов, обусловленных развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта (вульве, влагалище,

мочевом пузыре, уретре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна) [1, 2].

Распространенность симптомов ГУМС наблюдается в 15–57% случаев. В литературе описано, что наиболее часто женщины отмечают именно симптомы ВВА. Они возникают в период менопаузального перехода и постменопаузе и приводят к функциональным и анатомическим изменениям наружных половых ор-

ганов. Наиболее часто встречаются следующие симптомы: сухость влагалища — у 27–50% женщин, жжение и зуд — у 18–25%, диспареуния — у 33–41%, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта — у 6–8% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Лечение данной нозологии у пациенток включало использование локальной гормональной менопаузальной терапии, физиолечения, лазерной фоторекострукции стенок влагалища и вульвы. В последнее время в связи с необходимостью разработки современных подходов к лечению ГУМС у женщин нами предложен комплексный консервативный метод — применение карбокситерапии в сочетании с локальной менопаузальной гормональной терапией.

Метод карбокситерапии

Карбокситерапия, основанная на применении углекислого газа, является популярным методом лечения многих заболеваний. Ее эффект заключается в улучшении микроциркуляции, усилении ангиогенеза, вазодилатации и, как следствие, оксигенации тканей.

Механизм воздействия CO_2 заключается в эффекте Вериге — Бора. Его открыли независимо друг от друга Б.Ф. Вериге (1892) и датский физиолог К. Бор (1904). После введения углекислого газа CO_2 растворяется в тканевой жидкости и преобразуется в угольную кислоту, а с помощью карбоангидразы диссоциирует на ионы. Происходит кратковременное смещение рН в кислую сторону (эффект Вериге — Бора), что способствует улучшению доставки и потребления кислорода тканями. При последующем соединении продуктов метаболизма CO_2 с Na^+ и K^+ изменяется рН в сторону щелочной среды. Это ведет к ослаблению тонуса мышечных волокон (спазмолитическое действие), уменьшению боли, активизации образования коллатералей сосудов. Организм интерпретирует карбокситерапию как дефицит кислорода и реагирует увеличением не только кровотока, но и количества VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, который стимулирует выработку новых кровеносных сосудов. В долгосрочной перспективе это улучшает кровоснабжение, поступление кислорода к обрабатываемой CO_2 области и способствует восстановлению функций клеток кожи. Кроме того, при карбокситерапии тромбоциты освобождают факторы роста (находятся в альфа-гранулах), способствующие репарации и регенерации клеточного эндотелия.

Общая реакция организма на CO_2 включает механизмы адаптации: нейрогуморальную реакцию с учетом гипоталамо-гипофизарной оси, системы эндогенной регуляции боли (стимуляция синтеза эндорфинов, которые отвечают за обезболивающий эффект); стимулирующее действие на хеморецепторы дыхательного центра продолговатого мозга (усиливает крово- и лимфообращение, уменьшает отечность, способствует очищению организма от продуктов метаболизма). Высока физиологическая роль CO_2 в обеспечении всех систем организма. Совокупность всех перечисленных эффектов приводит к регрессии сердечной и коронарной недостаточности. Кроме того, улучшает энергетическое обеспечение мышечного сокращения и восстанавливает иммунологическую реактивность организма.

Под воздействием карбокситерапии происходит стимуляция кровоснабжения тазового дна. Таким образом, нормализуется вагинальная микрофлора при сухости слизистой оболочки влагалища [8, 9, 10, 11].

Метод представляет собой чрескожное введение медицинского углекислого газа в различные части тела в терапевтических целях.

Возможности и способы применения зависят от предполагаемого и ожидаемого результата процедуры и от специалиста, который назначает и проводит карбокситерапию.

Показаниями для использования данного метода являются:

- генитоуринарный менопаузальный синдром;
- склероатрофический лишай;
- послеоперационные и послеродовые рубцы;
- стрии (растяжки);
- атония кожи промежности;
- коррекция контуров промежности;
- восстановление интимной зоны после травм;
- локальные жировые отложения;
- пигментные пятна;
- спаечный процесс органов малого таза;
- снижение овариального резерва.

Карбокситерапия является одной из самых популярных процедур в эстетической гинекологии, главным образом благодаря неинвазивному методу процедур, сводящему к минимуму побочные действия.

Углекислый газ применяется в виде инъекций (внутрикожно, подкожно, пневмопунктурно) в проблемные зоны с помощью автоматических (программируемых) аппаратов для карбокситерапии. К ним относятся, например, INCO_2 -дозатор газа CO_2 , Medexim (Словакия).

Во время процедуры карбокситерапии газ CO_2 , находящийся в специальном баллоне под высоким давлением, разрежается до 1 бар (0,1 МПа), проходит через фильтр, аппарат, подогревается до 40–43 °С и вводится в кожу с помощью иглы. Скорость поступления углекислого газа (мл/мин) и диапазон дозирования (мл) выбираются индивидуально (в зависимости от показаний и места зоны воздействия). Инъекции выполняются с использованием мезотерапевтических игл 30G (0,3 мм) длиной 4, 6, 12 или 13 мм. Подача газа осуществляется с помощью ножной педали или кнопки на рукоятке.

Общие противопоказания для карбокситерапии: тяжелая ишемическая болезнь сердца, острая эмболия, тромбофлебиты и флеботромбозы, гангрены, почечная недостаточность, некомпенсированное высокое давление, состояние после инсульта, беременность, кормление грудью. Кроме того, к ним относятся тяжелое ожирение (ИМТ свыше 40), острые инфекции, повышение температуры, свертываемости крови, применение антикоагулянтов, эпилепсия, глаукома (при работе в параорбитальной области и шейном отделе позвоночника).

К противопоказаниям необходимо отнести и чрезмерное ожидание эффекта от лечения, а также пожилой возраст. В день применения карбокситерапии пациент не должен иметь острое инфекционное заболевание или инфекционное воспаление кожи, включая импетиго, простой герпес (herpes simplex) или опоясывающий герпес (herpes zoster), повышенную температуру.

Цель, материалы и методы исследования

Цель исследования — изучение клинической эффективности метода карбокситерапии в сочетании с локальной менопаузальной гормональной терапией как способа консервативного лечения ГУМС.

В проспективное клиническое исследование были включены 35 женщин в постменопаузальном периоде. Возраст — 45–63 года (среднее значение — 52,9 ($\pm 3,4$) года). Длительность постменопаузы составила в среднем 3,27 ($\pm 1,6$) года, а симптомов ГУМС — 2,9 ($\pm 0,9$) года.

Пациенткам перед проведением карбокситерапии было назначено клинико-лабораторное обследование: анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, микроскопическое исследование отделяемого влагалища и вульвы, мазок на онкоцитологию с эндо- и экзоцервикса, эластография наружных половых органов до (рис. 1) и после проведения курса. Процедуры осуществлялись на аппарате Venusian. Периодичность — один сеанс в неделю. Длительность сеанса составляла 5–10 минут, количество процедур — в среднем 4,5 ($\pm 3,7$). Пациентки после инъекционной карбокситерапии до 6 месяцев использовали локальную менопаузальную гормональную терапию эстриолом (1 мг/г). Одна аппликация (аппликация, заполненный до кольцевой отметки) содержит 0,5 г крема, что соответствует 0,5 мг эстриола.

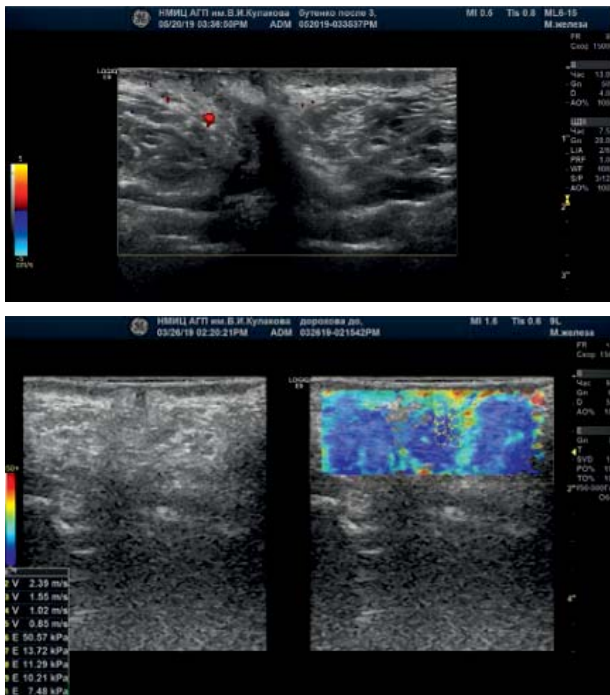


Рисунок 1. УЗИ области вульвы до проведения карбокситерапии. Визуализация больших половых губ, области клитора, прилегающих тканей. 1–2. Эхограммы. Режимы ЦДК, КСЭГ

Figure 1. Vulva ultrasound prior to carboxytherapy. Visualization of the labia majora, clitoris, adjacent tissues. 1–2. Echograms. CDC, KSEG modes

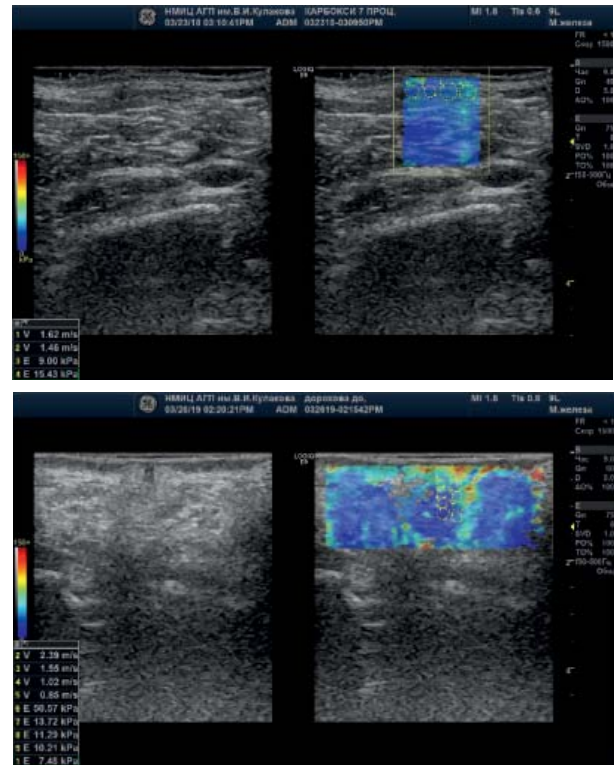


Рисунок 2. УЗИ области вульвы после проведения карбокситерапии. Визуализация больших половых губ, области клитора, прилегающих тканей. 1–2. Эхограммы. Режим ЭСВ

Figure 2. Vulva ultrasound after carboxytherapy. Visualization of the labia majora, clitoris, adjacent tissues. 1–2. Echograms. ESP mode

Назначалось по одной дозе интравагинально перед сном в течение 2–3 недель, затем — постепенное снижение дозы до двух введений в неделю.

Для оценки проявлений ВВА и их влияния на сексуальную сферу и качество жизни было проведено анкетирование с помощью вопросника VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), состоящего из 21 вопроса с вариантами ответов «да» или «нет». Максимальное количество баллов — 20 (вопрос № 17 не учитывается при окончательном подсчете). Пациентки, ответившие «нет» на 17-й вопрос, на последние четыре вопроса не отвечали [12].

Эффективность лечения оценивали с помощью мультипараметрического УЗИ в стандартных режимах поверхностной эхографии с использованием линейных мультичастотных датчиков (в диапазоне частот 7,5–18,0 МГц). В том числе оно проводилось в специализированных режимах Ultrasound elastography, Shear wave elastography, Contrast (с низким механическим индексом: МИ < 0,10) (рис. 2) на ультразвуковых сканерах DC-8, Resona 7 (Mindray, Китай), Logiq E9 (GE, США). В качестве ЭКП при КУУЗИ использовался гексафторид серы Sonovue («Соновью», Враско, Италия) при внутривенном введении в объеме 2,4 мл на одно исследование (рис. 3).

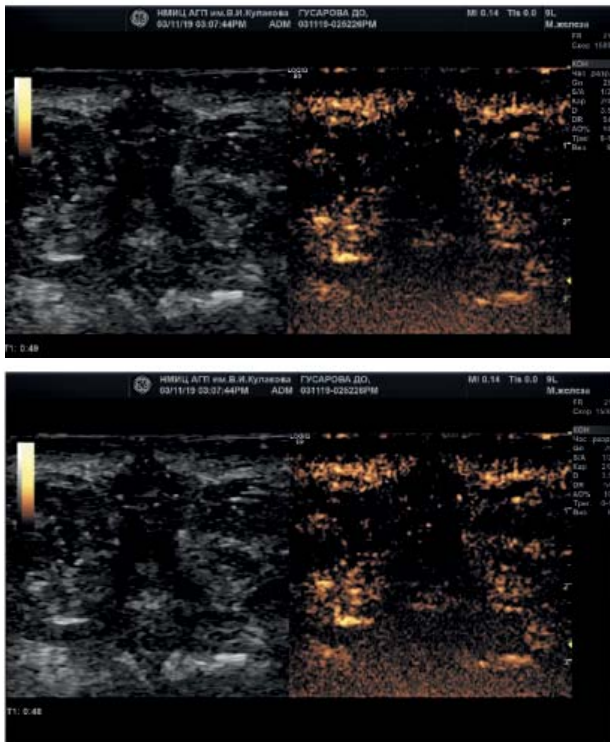


Рисунок 3. УЗИ промежности после проведения карбокситерапии (1 час). Визуализация области вульвы после контрастирования. ЭКП. «Соновью» (2, 4 мл, в/в). 1–2. Эхограммы. Режим Contrast

Figure 3. Ultrasound of the perineum after carboxytherapy (1 hour). Visualization of the vulva after contrast enhancement. EKP. «Sonovyu» (2, 4 ml, iv). 1–2. Echograms. Contrast mode

Область эхографии (зона интереса) у пациенток включала область мягких тканей больших половых губ, клитора, прилегающих зон мышечно-апоневротического слоя вульвы.

Эхография, ультразвуковая навигация и контроль проводились каждой женщине 4 раза, последовательно в четыре этапа:

- 1) до процедуры карбокситерапии;
- 2) во время ее проведения;
- 3) сразу же после (в течение последующего часа) осуществления процедуры;
- 4) через месяц после проведения карбокситерапии.

УЗИ при проведении первого этапа исследования включало:

- анализ состояния области планирования введения CO_2 с применением серошкальных и цветокартированных режимов эхографии;
- ультразвуковой анализ эластичности области воздействия с определением качественных и количественных характеристик ультразвуковой эластографии;
- анализ микроваскуляризации мягких тканей области воздействия с применением ЭКП, определением качественных и количественных характеристик КУУЗИ.

Эхография во время проведения второго этапа, периода непосредственного выполнения процедуры карбокситерапии, заключалась в визуализации структуры мягких тканей зоны интереса, детализации расположения, контроле за направлением движения иглы в различных областях введения CO_2 , характеристике объема и распределения вводимого газа, анализе состояния области введения, изменения прилегающих тканей.

Объем УЗИ при проведении третьего и четвертого этапов был неизменен. Он повторял все технологии первого этапа мультипараметрического УЗИ.

В течение осуществления первого, третьего и четвертого этапов исследования, кроме стандартных методов серошкального и цветокодированного сканирования, для сравнения динамики изменения жесткости и эластичности тканей, анализа изменений микроваскуляризации зоны (области) интереса до и после проведения методики карбокситерапии использовались технологии ультразвуковой эластографии и эхоконтрастирования [11, 12, 13, 14].

Ультразвуковая эластография выполнялась в двух вариантах:

- компрессионной эластографии (КЭГ);
- эластографии сдвиговой волной (ЭСВ, определение модуля Юнга).

В качестве основных параметров эффективности использовались индекс вагинального здоровья (ИВЗ), индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), результаты опросника VSQ. Отмечены рост показателей ИВЗ ($17,8 \pm 4,9$) по сравнению с исходными данными ($10,4 \pm 5,2$) на 30%, ИСЭВ (исходно — $53,7 \pm 3,9$, после лечения — $77,8 \pm 9,9$), нормализация уровня pH после лечения с $6,0 (\pm 0,9)$ до $4,6 (\pm 0,7)$ ($p < 0,001$). При сравнении средних значений баллов опросника VSQ до ($11,7 \pm 4,8$) и после ($5,9 \pm 2,5$) выполнения карбокситерапии было установлено, что частота и интенсивность симптомов ВВА снижается почти на 50%, что говорит о высокой эффективности проведенной терапии ($p < 0,001$).

Результаты эхоконтрастирования показали, что улучшаются микроваскуляризация зоны интереса, артериальный приток, венозный отток и, как следствие, оксигенация тканей (благодаря стимуляции процессов неоваскуляризации и коллагеногенеза). При оценке тканей с помощью ультразвуковой эластографии после лечения отмечено повышение эластичности мягких тканей вульвы по сравнению с данными до лечения. Это говорит о положительном эффекте карбокситерапии и возможном запуске процессов ангиогенеза и неоколлагенеза.

Выводы

По результатам проведенного исследования было показано, что карбокситерапия в сочетании с локальной гормональной менопаузальной терапией является одним из приемлемых подходов к коррекции ГУМС. Благодаря данному методу восстанавливается влагалищная флора и снижаются симптомы ГУМС. В том числе уменьшаются симптомы сухости слизистой оболочки влагалища, улучшается цвет вульвы, замедляется ощущение сексуального старения, купируются симптомы недержания мочи и др. Неинвазивный тип процедур сводит к минимуму побочные действия.

Литература/References

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. Медицинский совет 2014; 9: 110–116. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. Medical Council 2014; 9: 110–116. (In Russ.)].
2. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Бебнева Т.Н. и др. Возможности гидролизата плаценты человека в комплексном лечении симптомов генитоуринарного синдрома в постменопаузе. Гинекология 2017; 1 (19): 27–30. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Bebneva T.N. et al. Possibilities of human placenta hydrolyzate in the complex treatment of symptoms of genitourinary syndrome in postmenopausal women. Gynecology 2017; 1 (19): 27–30. (In Russ.)].
3. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология 2018; 1 (20): 5–8. [Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the possibilities of estradiol. Gynecology 2018; 1 (20): 5–8. (In Russ.)].
4. Palma F., Volpea A., Villa B., Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: the AGATA study. Maturitas 2016; 83: 40–4.
5. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric 2013; 16: 305–312.
6. Nach R., Zandifar H., Gupta R., Hamilton J.S. Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars. Ear Nose Throat J. 2010; 89 (2): 64–6.
7. Muzi F., Delicato G., D'andria D. et al. Carboxytherapy and platelet rich plasma: a new therapy for trigonitis, abacterial and interstitial cystitis. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2015; 3: 405–410.
8. Бунятян Н.Д., Дроговоз С.М., Кононенко А.В. и др. Карбокситерапия — одно из инновационных направлений в курортологии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2018; 5 (95): 72–76. [Bunyatyanyan N.D., Drogovoz S.M., Kononenko A.V. et al. Carboxytherapy is one of the innovative trends in balneology. Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy 2018; 5 (95): 72–76. (In Russ.)].
9. Zelenkova H. Carboxytherapy non-invasive method in dermatology and some other branches of medicine. Acta Scientific Medical Sciences 2019; 3: 42–48.
10. Erekson E.A., Yip S.O., Wedderburn T.S. et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. Menopause 2013; 20 (9): 973–979.
11. Сенча А.Н., Федоткина Е.П. Ультразвуковое исследование с применением контрастов. Эхогистеросальпингография. Медицинский оппонент 2019; 2 (1): 52–58. [Sencha A.N., Fedotkina E.P. Ultrasound procedure with contrasts. Echohysterosalpingography. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2019; 2 (1): 52–58. (In Russ.)].
12. Сенча А.Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы. М.: Видар, 2015. 512 с. [Sencha A.N. Ultrasound diagnostics. Superficial organs. Moscow: Vidar, 2015. 512 p. (In Russ.)].
13. Сенча А.Н., Бикеев Ю.В., Родионов В.В. и др. Инновации ультразвуковой визуализации опухоли молочной железы. Медицинский оппонент 2019; 3 (7): 89–92. [Sencha A.N., Bikeev Yu.V., Radionov V.V. et al. Innovations of ultrasonic visualization of breast tumors. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2019; 3 (7): 89–92. (In Russ.)].
14. Аполихина И.А., Сенча А.Н., Саидова А.С. Карбокситерапия генитоуринарного менопаузального синдрома. Акушерство и гинекология 2020; 5: 113–121. [Apolikhina I.A., Sencha A.N., Saidova A.S. Carboxytherapy of genitourinary menopausal syndrome. Obstetrics and Gynecology 2020; 5: 113–121. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.А. Аполихина, А.Н. Сенча, А.С. Саидова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. I.A. Apolikhina, A.N. Sencha, A.S. Saidova: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.11.2020.
Принята к публикации: 16.11.2020.
Article received: 12.11.2020.
Accepted for publication: 16.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства РФ (Сеченовский университет). Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Сенча Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, Россия, г. Москва,

ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Apolikhina Inna Anatolievna, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSU of Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Sencha Alexander Nikolaevich, PhD, Head of the Department of Visual Diagnostics, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Saidova Aina Salavdinovna, PhD, doctor — obstetrician-gynecologist in the department of aesthetic gynecology and rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 618.3-06:618.8

Метаболические особенности пациенток с поздней манифестацией преэклампсии

Н.Ю. Каткова¹, д.м.н., К.Б. Покусаева¹, к.м.н., И.М. Безрукова¹,
О.И. Бодрикова¹, к.м.н., А.В. Сошников¹, к.м.н., Н.К. Рыжова², к.м.н.

¹ ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», г. Дзержинск, Россия

РЕЗЮМЕ. Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Современные сведения относительно патогенеза данного заболевания демонстрируют необходимость и целесообразность классификации, основанной не только на степени тяжести, но и на сроках дебюта его клинических проявлений. В статье описано проспективное исследование, направленное на выяснение особенностей «метаболического портрета» пациентки с преэклампсией и значимости биохимических маркеров (TNF и PIGF) в развитии форм ПЭ с поздней манифестацией, а также представлены его результаты. Изучались уровень тощаковой глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA), факторов некроза опухоли (TNF) и роста плаценты (PIGF) в 11 недель, тест толерантности к углеводам (ТТУ) с 75 г глюкозы в 24–28 недель.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕЭКЛАМПСИЯ, БИОМАРКЕРЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каткова Н.Ю., Покусаева К.Б., Безрукова И.М. и соавт. Метаболические особенности пациенток с поздней манифестацией преэклампсии. *Медицинский оппонент* 2020; 3 (11): 32–35.

UDC 618.3-06:618.8

Metabolic Features of Patients with Late Manifestation of Preeclampsia

N.Yu. Katkova¹, K.B. Pokusaeva¹,
I.M. Bezrukova¹, O.I. Bodrikova¹,
A.V. Soshnikov¹, N.K. Ryzhova²

¹ Privolzhsky District Medical Center FMBA
of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

² Dzerzhinsk Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russia

SUMMARY. Preeclampsia (PE) continues to be the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Modern data on the pathogenesis of this disease demonstrate the need and usefulness of classification based not only on the severity, but also on the timing of beginning of its clinical manifestations. The article describes a prospective study aimed at elucidating the features of the «metabolic portrait» of a patient with preeclampsia and the significance of biochemical markers (TNF and PIGF) in the development of PE forms with late manifestation, and presents its results. The level of fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA), tumor necrosis factors (TNF) and placental growth factors (PIGF) at 11 weeks, carbohydrate tolerance test (TTT) with 75 g of glucose at 24–28 weeks have been studied.

KEYWORDS: PREECLAMPSIA, BIOMARKERS

FOR CITATION: Katkova N.Yu., Pokusaeva K.B., Bezrukova I.M. et al. *Metabolic features of patients with late manifestation of preeclampsia. Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2020; 3 (11): 32–35.

Введение

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в области изучения вопросов преэклампсии, она по-прежнему остается важной медико-социальной проблемой и является ведущей причиной как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности [11, 12, 13]. Современные сведения относительно патогенеза

данного заболевания демонстрируют необходимость и целесообразность классификации, основанной не только на степени тяжести, но и на сроках дебюта его клинических проявлений. Ранняя преэклампсия, манифестирующая до 34 недель гестации, обычно ассоциирована с неполноценной инвазией цитотрофобласта, плацентарной недостаточностью и высвобождением биологически активных факторов, повреждающих эндотелий, в то время как поздняя

ПЭ, возникающая после 34 недель, связана с такими прегравидарными материнскими состояниями, как метаболический синдром, хроническая артериальная гипертензия и заболевания почек [1, 2, 3]. На сегодняшний день точные механизмы, определяющие связь поздней ПЭ с метаболическим синдромом, ожирением и чрезмерным увеличением веса в период беременности, до конца неизвестны. Вероятно, избыточный вес (или его патологический гестационный прирост), негативно влияя на углеводно-жировой обмен, может вызывать оксидативный стресс и усиливать эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, системное поражение сосудов является ключевым звеном, обуславливающим большинство клинических проявлений в случае как раннего, так и позднего варианта ПЭ [4].

Согласно современным клиническим и экспериментальным исследованиям, материнская эндотелиальная дисфункция развивается задолго до возникновения клинических признаков преэклампсии и может быть диагностирована уже в первом триместре беременности [8]. Плацентарный фактор роста (PIGF), являясь одним из наиболее изученных факторов роста эндотелия, секретируется плацентой и принимает активное участие в неангиогенезе и инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, вследствие чего снижение его уровня в материнском кровотоке уже на ранних сроках гестации свидетельствует о нарушении процессов плацентации [5, 6].

Другое немаловажное составляющее патогенеза преэклампсии — развитие системной воспалительной реакции, которая может проявляться в том числе в изменении сывороточного уровня фактора некроза опухолей (TNF- α), многофункционального провоспалительного цитокина, синтезирующегося в основном макрофагами и моноцитами. При физиологически протекающей беременности уровень TNF- α остается практически неизменным на протяжении всей гестации, в то время как для женщин с ПЭ характерен более выраженный системный воспалительный ответ.

Целью настоящего исследования стало выяснение особенностей «метаболического портрета» пациентки с преэклампсией и значимости биохимических маркеров (TNF и PIGF) в развитии ее форм с поздней манифестацией.

Материалы и методы

Настоящее проспективное исследование проводилось в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр».

В него было включено 69 пациенток без преэклампсии (контрольная группа) и 18 — с умеренной ПЭ и манифестацией симптомов после 36 недель (основная группа). Средний возраст женщин из основной группы — 28,3 ($\pm 3,6$) года, в контрольной — 28,5 ($\pm 3,7$) года ($p > 0,05$).

Изучались уровень тощаковой глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA), факторов некроза опухоли (TNF) и роста плаценты (PIGF) в 11 недель, тест толерантности к углеводам (ТТУ) с 75 г глюкозы в 24–28 недель.

При статистической обработке результатов использовалась средняя величина (M), стандартное отклонение (SD), сравнение показателей с примени-

ем критериев Манна — Уитни, критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Уровень значимости при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Средние показатели тощаковой гликемии в первом триместре у пациенток с преэклампсией и в группе контроля были примерно одинаковыми — 4,7 ($\pm 0,9$) и 4,6 ($\pm 0,5$) ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Не отличались и значения гликированного гемоглобина, которые составили 4,7 ($\pm 0,6$) и 5,1 ($\pm 0,8$) соответственно ($p > 0,05$). Однако к концу второго триместра уровень глюкозы натощак у пациенток с преэклампсией (4,8 ($\pm 0,7$) ммоль/л) значимо превышал показатели в группе контроля (4,1 ($\pm 0,6$) ммоль/л) ($p = 0,018$). Гестационный диабет по результатам ТТУ наблюдался у 5 из 8 (62,5%) беременных с преэклампсией и у 13 из 69 женщин (18,8%) без ПЭ ($p = 0,015$). Вероятно, одной из причин, которые могли послужить метаболической основой как для развития преэклампсии, так и для гестационного сахарного диабета, явились исходные нарушения жирового обмена. Средняя масса пациенток с ПЭ (70,5 ($\pm 15,1$) кг) была существенно выше веса женщин из контрольной группы (59,9 ($\pm 6,4$) кг) ($p = 0,049$).

При анализе выяснено, что концентрация PIGF в первом триместре беременности у пациенток с преэклампсией несколько ниже (412 пг/мл), чем у женщин без ПЭ (526 пг/мл) ($p > 0,05$). Концентрация TNF в основной группе (57 пг/мл) была не только существенно ниже, чем в контроле (214 пг/мл) ($p = 0,021$). В отличие от контрольной группы, у пациенток с преэклампсией имелась прямая корреляция между уровнем TNF и PIGF. Это может указывать на их совместное участие в манифестации симптомов при ПЭ с поздними клиническими проявлениями. Корреляции между TNF и PIGF и показателями углеводного обмена на протяжении беременности и исходной массой ни в основной, ни в контрольной группах не выявлено.

Обсуждение

Поздняя преэклампсия, развитие которой большинство авторов связывает со вторичными изменениями в материнском микроциркуляторном русле, составляет примерно 75–80% всех случаев ПЭ. Среди «материнских» состояний, нарушающих целостность эндотелия, особое место занимают метаболические расстройства. Интерес к ним обусловлен не только их широкой распространенностью среди беременных женщин, но и негативным влиянием на систему гомеостаза, нейрогуморальные соотношения и компенсаторно-защитные механизмы организма [7]. Несмотря на то что сама по себе беременность обладает диабетогенными свойствами за счет инсулинорезистентности (ИР), изменений липидного обмена и повышения уровня жирных кислот, в норме они носят адаптивный характер, обеспечивая энергообмен интенсивно растущего плода в поздней гестации [9]. В свою очередь, наличие у женщин прегравидарных или гестационных метаболических нарушений ведет к неэффективной прогрессирующей ИР и запуску механизмов эндотелиальной дисфункции, реализующейся в форме акушерской патологии, из которой наиболее часто встречается преэклампсия [10].

Одним из наиболее изученных факторов дисрегуляции метаболических путей во время беременности является избыточный вес или ожирение [14, 15, 16]. Согласно систематическому обзору 13 когортных исследований, уровень индекса массы тела у пациенток с ожирением при увеличении на каждые 5–7 кг/м² удваивает риск развития преэклампсии [17, 18]. Полученные нами данные, согласно которым средняя масса женщин из основной группы была существенно выше, чем у пациенток без ПЭ, подтверждают возможное негативное влияние исходных нарушений жирового обмена.

Кроме того, в генезе преэклампсии немаловажную роль может играть и гипергликемия. Проведенное в рамках HAPO Study исследование показало, что риск ее развития минимален при уровне глюкозы в плазме крови менее 4,4 ммоль/л, в то время как концентрация выше 5,1 ммоль/л увеличивает данную вероятность в 2 раза [19]. Вместе с тем сами исследователи подчеркивают, что эти данные требуют дальнейшего подтверждения. Согласно полученным нами результатам, средние показатели тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина в первом триместре у пациенток обеих групп были примерно одинаковыми, однако к концу второго триместра уровень глюкозы натощак у женщин с преэклампсией значительно превышал показатели в контроле. На сегодняшний день известно, что в ряде случаев даже изменения, происходящие во время физиологически протекающей беременности, могут приводить к нарушению выработки инсулина в ответ на возникшую инсулинорезистентность, а соответственно, и к гестационному сахарному диабету. Последний в нашем исследовании по результатам ТТГ выявлен у 5 из 8 беременных с преэклампсией и у 13 из 69 пациенток без ПЭ.

Учитывая тот факт, что эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом про- и антикоагулянтов, является одним из ключевых моментов в патогенезе заболевания [20, 21], большинство работ в этой

области посвящено изучению ряда продуктов фетоплацентарного комплекса, в особенности плацентарного фактора роста PlGF [22, 23]. Доказано, что снижение уровня данного биомаркера уже в первом триместре беременности может служить значимым предиктором акушерской патологии [24, 25]. Нами было также установлено, что концентрация PlGF в первом триместре беременности у пациенток с ПЭ несколько ниже, чем у женщин в группе контроля.

Особое место в развитии системного поражения сосудов при преэклампсии занимают провоспалительные цитокины, которые не только выполняют жизненно важную функцию в регуляции воспалительного ответа, но и имеют прямое влияние на метаболизм. Например, предполагается, что TNF- α , являясь одним из наиболее хорошо изученных медиаторов эндотелиальной дисфункции, помимо индукции патологической воспалительной реакции материнского организма на относительно нормально протекающую беременность, принимает участие и в усилении периферической инсулинорезистентности [26, 27]. Роль TNF- α в развитии преэклампсии остается противоречивой. Полученные нами данные о существенном снижении уровня данного биомаркера у пациенток с преэклампсией по сравнению с группой контроля разнятся с мнением большинства авторов, указывающих на увеличение количественных показателей фактора некроза опухолей- α у женщин с ПЭ пропорционально степени тяжести заболевания [28, 29].

Выводы

Нарушения углеводно-жирового обмена могут служить одним из триггерных факторов в манифестации умеренно тяжелой преэклампсии с поздним началом.

У пациенток с ПЭ отмечается более низкая концентрация TNF и PlGF уже в первом триместре беременности.

Литература/References

1. Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T. et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PloS One* 2014; 9 (3): e91198.
2. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753.
3. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol.* 2013; 99: 1–9.
4. Nadeau-Vallee M., Obari D., Palacios J. et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction* 2016; 152: R277–R292.
5. Staff A.C., Benton S.J., von Dadelszen P. et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013; 61: 932–942.
6. Макарова О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю. и др. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология* 2014; 12: 64–70. [Makarova O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu. et al. The role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency. *Obstetrics and Gynecology* 2014; 12: 64–70. (In Russ.)].
7. Хромьлев А.В. Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм 2014; 2: 3–7. [Khromylev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism* 2014; 2: 3–7. (In Russ.)].
8. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2015; 1 (15): 18–23. [Komilova M.S., Pakhomova J.E. The importance of endothelium in the development of complications of the gestational period. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2015; 1 (15): 18–23. (In Russ.)].
9. Линде В.А., Палиева Н.В., Боташева Т.Л. и др. Роль про- и контринсулярных факторов в формировании акушерской патологии. *Акушерство и гинекология* 2017; 2: 32–8. [Linde V.A., Palieva N.V., Botasheva T.L. et al. The role of pro- and contrainsular factors in the formation of obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 2: 32–8. (In Russ.)].
10. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013; 11 (3): 185–8.
11. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin. Nephrol.* 2017; 37: 386–397.
12. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 1102–1113.
13. Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T. et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PloS one.* 2014; 9 (3): e91198.
14. Vieira M.C., Poston L., Fyfe E. et al. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity. *Obes. Silver Spring* 2017; 25 (2): 460–467.
15. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (11): S18–S25.

16. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 309: 1326–1343.
17. O'Brien T.E., Ray J.G., Chan W.S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14 (3): 368–74.
18. Mbah A.K., Kornosky J.L., Kristensen S. et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117 (8): 997–1004.
19. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010; 33 (3): 676–682.
20. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. *Медицинский оппонент* 2018; 1 (2): 70–76. [Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Preterm birth: Updated obstetrics management. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2018; 1 (2): 70–76. (In Russ.)].
21. Шмаков Р.Г., Каримова Г.Н. Профилактика и лечение венозных тромбозных осложнений во время беременности и после родов. *Медицинский оппонент* 2019; 3 (7): 58–62. [Shmakov R.G., Karimova G.N. Prevention and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy and after childbirth. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2019; 3 (7): 58–62. (In Russ.)].
22. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология* 2017; 3: 55–61. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. Scientifically based system for predicting preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 3: 55–61. (In Russ.)].
23. Roberts J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin. Perinatol.* 2014; 38 (3): 139–45.
24. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 10: a023473.
25. Redman C.W., Sargent I.L., Staff A.C. IFPA senior award lecture: making sense of pre-eclampsia — two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014; 35: S20–5.
26. Banoo E., Sharifi F., Badamchizadeh Z. et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2013; 12: 8.
27. Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A. et al. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women. *Cytokine* 2013; 64 (1): 208–212.
28. Wang L., Qu G., Tang X., Sun Y. Association between tumor necrosis factor- α -308G/A gene polymorphism and susceptibility to pre-eclampsia: An updated meta-analysis. *Cytokine* 2018; 111: 278–286.
29. Black K.D., Horowitz J.A. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res.* 2018; 67 (3): 242–251.

Вклад авторов. Н.Ю. Каткова, К.Б. Покусаева, И.М. Безрукова, О.И. Бодрикова, А.В. Сошников, Н.К. Рыжова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. N.Yu. Katkova, K.B. Pokusaeva, I.M. Bezrukova, O.I. Bodrikova, A.V. Soshnikov, N.K. Ryzhova: concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection and processing of material, statistical data analysis, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.11.2020.

Принята к публикации: 12.11.2020.

Article received: 05.11.2020.

Accepted for publication: 12.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Покусаева Ксения Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Безрукова Ирина Михайловна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Бодрикова Ольга Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Сошников Артем Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Рыжова Надежда Константиновна, к.м.н., главный врач ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр». Адрес: 606033, Нижегородская обл., г. Дзержинск, пр. Циолковского, д. 89. Телефон: +7 (8313) 39-48-04. E-mail: pnc_dz52@mail.ru.

AUTHORS INFORMATION

Katkova Nadezhda Yurievna, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, Minin and Pozharsky Sq. Phone: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Pokusaeva Ksenia Borisovna, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, Minin and Pozharsky Sq. Phone: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Bezrukova Irina Mikhailovna, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, Minin and Pozharsky Sq. Phone: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Bodrikova Olga Igorevna, PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology at Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, Minin and Pozharsky Sq. Phone: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Soshnikov Artem Valerievich, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, Minin and Pozharsky Sq. Phone: +7 (831) 422-20-00. E-mail: rector@pimunn.ru.

Ryzhova Nadezhda Konstantinovna, PhD, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution Dzerzhinsk Perinatal Center. Address: 606033, Nizhny Novgorod Region, Dzerzhinsk, 89 Tsiolkovsky Prospect. Phone: +7 (8313) 39-48-04. E-mail: pnc_dz52@mail.ru.

УДК 618.-06:616.3-008.51

Особенности внутрипеченочного холестаза у беременных

В.Н. Кузьмин, д.м.н, профессор

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье систематизированы современные сведения, касающиеся проблемы внутрипеченочного холестаза у беременных. Представлены варианты и причины развития этого заболевания. Показаны различные методы его лечения. Уделено особое внимание тактике ведения беременности и родов у женщин с внутрипеченочным холестазом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕРЕМЕННОСТЬ, ЖЕЛТУХА, ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузьмин В.Н. Особенности внутрипеченочного холестаза у беременных. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 36–41.

UDC 618.-06:616.3-008.51

Features of Intrahepatic Cholestasis in Pregnant Women

V.N. Kuzmin

A.S. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY. The article systematizes modern information on the problem of intrahepatic cholestasis in pregnant women. The options and reasons for the development of this disease are presented. Various methods of its treatment are shown. Special attention is paid to the tactics of prenatal care and childbirth in women with intrahepatic cholestasis.

KEYWORDS: PREGNANCY, YELLOW SICKNESS, INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANT WOMEN

FOR CITATION: Kuzmin V.N. Features of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 3 (11): 36–41.

Введение

Среди причин возникновения нарушения функции печени у женщин является внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Этиология ВХБ неизвестна, предполагается, что в его основе лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены [8]. Внутрипеченочный холестаз беременных считается относительно доброкачественным холестатическим заболеванием, поскольку характеризуется обратимой печеночной дисфункцией и самостоятельно разрешается через 1–3 недели после родов. Может развиваться на любом сроке беременности, но чаще в третьем триместре, когда особенно высока концентрация эстрогенов в крови [2, 3]. В некоторых случаях кожный зуд, являющийся основным сим-

птомом заболевания, возникает уже на сроке 6–12 недель [4]. Его появление ранее третьего триместра наблюдается у женщин, которые имели признаки внутрипеченочного холестаза во время предыдущих беременностей или же применяли гормональные контрацептивы.

Основными факторами риска развития ВХБ считаются многоплодная беременность, отягощенный семейный анамнез (отмечается в 40–45% случаев), наличие признаков холестаза в период предыдущей беременности или при приеме оральных гормональных средств контрацепции [16]. Если во время первой беременности женщина заболевает ВХБ, то вероятность его повторения при последующих беременностях составляет 45–70%. Внутрипеченочный холестаз беременных может развиваться и после нескольких беременностей с нормальным течением [4, 5].

ВХБ характеризуется началом, как правило, в третьем триместре (реже — во втором), нарастанием клинических проявлений к родам и исчезновением их сразу после них, рецидивирующим характером (не всегда) при повторных беременностях, нередко наличием кожного зуда во время беременностей у матери, сестер. Основное клиническое проявление ВХБ — кожный зуд, опережающий появление желтухи (которая может не развиться). Последняя в основном не интенсивная, сопровождается потемнением мочи, осветлением кала.

Диагностика ВХБ, как правило, не вызывает больших затруднений, особенно при наличии анамнестических данных о рецидивирующем характере холестаза или наследственной предрасположенности. Круг состояний, с которыми должен проводиться дифференциальный диагноз, ограничен болезнями, характеризующимися синдромом холестаза: обтурационной желтухой (ОЖ), холестатической формой острого вирусного гепатита, лекарственным гепатитом, некоторыми формами хронических заболеваний печени. ОЖ исключается на основании клинической картины (отсутствие при ВХБ болевого абдоминального синдрома) и результатов ультразвукового исследования желчевыводящих путей. Острый вирусный гепатит помогают исключить незначительное при ВХБ изменение показателей цитолиза (АСТ/АЛТ) и отсутствие сывороточных вирусных маркеров. Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом во время беременности до того латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП) — первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, хронического гепатита с синдромом холестаза. Нередко диагноз «ХЗП» может быть установлен лишь после разрешения беременности на основании нехарактерного для ВХБ сохранения клинических и лабораторных признаков холестаза и морфологического исследования печени. Проведение биопсии печени во время беременности в таких случаях, как правило, не требуется, так как не влияет на тактику ведения беременной. При ВХБ и при ХЗП прерывание беременности в третьем триместре не показано.

Следует подчеркнуть, что при холестатических формах поражения печени, а также при хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном,

Этиология внутрипеченочного холестаза беременных неизвестна, предполагается, что в его основе лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены

Основными факторами риска развития внутрипеченочного холестаза считаются многоплодная беременность, отягощенный семейный анамнез (отмечается в 40–45% случаев), наличие признаков холестаза в период предыдущей беременности или при приеме оральных контрацепции

вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание проявлений холестаза, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во втором-третьем триместрах. Нарастание признаков ВХБ приводит к увеличению риска недонашивания плода, мертворождений.

ВХБ характеризуется развитием клинических и лабораторных (с высоким уровнем желчных кислот в сыворотке крови) признаков холестаза, развивающихся, как правило, в третьем триместре беременности и полностью исчезающих после родов.

Связь ВХБ с многоплодной беременностью, при которой риск заболевания возрастает в 5 раз, объясняется большей, чем при одноплодной беременности, продукцией половых гормонов [5].

Исходя из разноречивости имеющихся данных, следует признать, что на сегодняшний день этиология и патогенез внутрипеченочного холестаза беременных изучены недостаточно. Наиболее распространены гормональная и генетическая теории развития патологии, согласно которым в ее основе лежат, во-первых, генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестерон [6], во-вторых, нарушение метаболизма эстрогенов в печени, снижающих образование и выделение желчи. Установлено, что при внутрипеченочном холестаза беременных уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке крови повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена. Эта точка зрения подтверждается данными о частом развитии заболевания на фоне гиперэстрогении при многоплодной беременности [2].

Имеются работы, авторы которых связывают развитие патологии с повышением секреции прогестерона и плацентарных гормонов [7]. В пользу роли данных гормональных факторов свидетельствуют следующие наблюдения [8]: развитие ВХБ в период наивысшей гормональной активности; его исчезновение через несколько суток после рождения ребенка; рецидивы кожного зуда при повтор-

ных беременностях, а также в связи с менструациями и приемом эстрогенов; более частое развитие у женщин, применявших до беременности пероральные контрацептивы.

Исследованиями последних лет продемонстрирована генетическая гетерогенность внутрипеченочного холестаза беременных [6, 9]. Не исключается связь заболевания с острой или хронической инфекцией, в т. ч. с вирусными гепатитами С, В, цитомегаловирусной и аденовирусной инфекциями. В частности, отмечают похожие иммунологические изменения при внутрипеченочном холестазе беременных и вирусном гепатите С [10]. Активно изучается роль дефицита витамина D в развитии ВХБ [11].

Внутрипеченочный холестаз беременных в большинстве случаев относительно не опасен для матери и ребенка. Однако кожный зуд, особенно в ночное время, может привести к расстройству сна, а анорексия и тошнота — к нарушению нормального питания и снижению массы тела беременной. У 20% женщин с ВХБ развиваются послеродовые кровотечения вследствие дефицита витамина К и нарушения синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания [11].

Избыточное количество желчных кислот в крови пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных может стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миомеритрии к окситоцину и его контрактильность, что в 12–44% случаев вызывает преждевременные роды [5].

ВХБ способствует ухудшению состояния плода (гипоксии, недоношенности, низкому весу при рождении, развитию респираторного дистресс-синдрома (в 10–44% случаев), патологии печени) или даже его гибели (в 1–3% случаев) [5]. Механизм токсического воздействия внутрипеченочного холестаза беременных на ребенка в утробе связывают с нарушением плацентарного клиренса фетальных желчных кислот и их отложением в печени плода [14]. Делается предположение, что при ВХБ в результате отека трофобластов ухудшается сцепление плаценты со стенкой матки. Согласно гипотезе итальянских ученых [1], высокие (>10 ммоль/л) уровни желчных кислот у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных изменяют действие фосфолипазы А₂ в альвеолах младенцев, что приводит к несостоятельности сурфактанта и развитию респираторно-дистресс-синдрома у новорожденных.

В послеродовом периоде у пациенток, перенесших ВХБ, повышен риск образования камней в желчном пузыре и клинического манифестирования желчнокаменной болезни. В последующем у них чаще развиваются гепатит С, неалкогольный цирроз печени, холецистит и панкреатит. Риск сочетанных поражений печени у этих женщин также более высокий, чем в популяции [15].

У пациенток с ВХБ более часто встречаются инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Имеются данные о том, что около 50% всех беременных с диагностированной ИМП страдают внутрипеченочным холестазом [13].

В сыворотке крови у пациенток наблюдается значительное увеличение концентрации желчных кислот, что может быть первым и единственным патологическим изменением при ВХБ. Возрастает уровень сывороточной ЩФ (в 7–10 раз), прямого билирубина

(в 2–5 раз), ГГТП, холестерина, триглицеридов. Активность трансаминаз чаще нормальная, реже — умеренно увеличенная (в 2–3 раза). Хотя иногда может повышаться значительно (в 8–10 раз). Увеличение активности трансаминаз коррелирует с тяжестью недуга и требует дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний печени. Уровень трансаминаз может нарастать на первые-вторые сутки после родов. Это связано с усилением цитолиза на фоне гиперэстрогении. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется нарастанием протромбинового времени и АЧТВ.

Все биохимические изменения обычно нормализуются у женщины через 2–6 недель после рождения ребенка. К четырнадцатым-пятнадцатым суткам после родов постепенно снижается уровень трансаминаз, а к концу первого месяца — уровень холестерина и ЩФ. Тем не менее через год после родов у некоторых женщин уровень холестерина и ЩФ может находиться на верхних границах нормы (или слегка повышен), а также отмечается умеренная гипербилирубинемия. Косвенные признаки внутрипеченочного холестаза беременных (расширение внутрипеченочных желчных ходов и изменение акустической плотности печени) выявляются при проведении УЗИ.

При ведении беременных с ВХБ и определении вида родоразрешения следует исходить из того факта, что состояние и возможность гибели плода напрямую не зависят от тяжести заболевания. В связи с этим большинство клиницистов во многих странах предпочитают выжидательную тактику родоразрешения с тщательным наблюдением за беременной (начиная с 34-й недели). Это еженедельный мониторинг уровня желчных кислот, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей, характеризующих функциональное состояние печени [2, 14].

Прогноз состояния благоприятный, однако увеличивается частота преждевременных родов. В связи с нарушением всасывания витамина К возможны гипопротромбинемия и повышение риска послеродовых кровотечений.

Беременную с ВХБ необходимо тщательно инструктировать о симптомах преждевременных родов. При сроке 26–28 недель рекомендует-

Лечение женщин с ВХБ направлено на ликвидацию симптомов холестаза. Это уменьшение кожного зуда, желтухи, уровня ЩФ, трансаминаз, билирубина и желчных кислот в сыворотке крови, которые способны оказывать патологическое воздействие на организм плода



ся обращать внимание на признаки повышения сократительной активности матки (ее напряженность, тянущая или схваткообразная боль внизу живота). Каждые 3–4 недели с помощью УЗИ оцениваются гестационный возраст и развитие плода. Оптимальный срок родоразрешения пациенток с ВХБ на сегодняшний день не определен. Рекомендуется родовозбуждение на сроке 37–38 недель с предварительной оценкой зрелости легких плода путем исследования околоплодных вод. Но при тяжелом холестазах, протекающем с интенсивной желтухой, выраженными биохимическими изменениями крови, родоразрешение может быть показано уже на 36-й неделе. Другие авторы, напротив, считают, что досрочное родоразрешение следует проводить лишь при появлении признаков гипоксии плода. Роды через естественные родовые пути при внутрипеченочном холестазах беременных не противопоказаны. Кесарево сечение этой категории беременных может быть выполнено в связи с угрожающей или начавшейся асфиксией плода [17].

Тактика лечения

Лечение женщин с ВХБ направлено на ликвидацию симптомов холестаза. Это уменьшение кожного зуда, желтухи, уровня ЩФ, трансаминаз, билирубина и желчных кислот в сыворотке крови, которые способны оказывать патологическое воздействие на организм плода. Эффективное лечение холестаза позволяет пролонгировать беременность и уменьшить риск внутриутробной гибели плода.

Женщинам с ВХБ рекомендуется полноценное 4–5-разовое питание с ограничением содержания жиров, острой и жареной пищи, с обогащением рациона пищевыми волокнами, белком (до 120 граммов в сутки), липотропными ферментами (овсяная и гречневая каши, творог), витаминами группы В, жирорастворимыми витаминами, линолевой и фолиевой кислотами. Важную роль играет достаточный отдых.

В прежние годы для лечения внутрипеченочного холестаза беременных использовались антигистаминные препараты, малые транквилизаторы, фенобарбитал, холестирамин и даже дексаметазон (в тяжелых случаях). В настоящее время они считаются недостаточно эффективными и к тому же имеют значительное число побочных эффектов.

Так, например, антигистаминные препараты, бензодиазепины и малые транквилизаторы уменьшают зуд, но не влияют на биохимические маркеры холестаза и состояние плода [17]. Установлено, что прием дексаметазона при нетяжелом ВХБ нормализует уровень желчных кислот и трансаминаз, значительно снижает зуд. В то же время (с учетом системности эффектов глюкокортикоидов) его использование для лечения внутрипеченочного холестаза беременных требует дальнейшего всестороннего изучения и обсуждения [19].

Снижению уровня желчных кислот в сыворотке крови и уменьшению зуда при ВХБ способствует назначаемый с этой целью после 20–24 недель беременности холестирамин, особенно в сочетании с фитоменадионом и фолиевой кислотой [18]. Он связывает желчные кислоты в кишечнике, препятствуя реабсорбции и способствуя увеличению их выделе-

ния с калом. Однако на сегодняшний день установлено, что препарат не влияет на улучшение биохимических показателей печени у беременных с ВХБ и не улучшает состояние плода. Кроме того, побочным действием холестирамина может быть нарушение всасывания жиров, жирорастворимых витаминов и некоторых лекарственных средств. Поэтому у некоторых беременных, принимающих длительно данный препарат, развивается стеаторея, ухудшается усвоение в кишечнике жирорастворимых витаминов, особенно К, нарушается свертываемость крови, усиливается гипопротромбинемия [18]. В связи с этим при назначении холестирамина рекомендуется дополнительно применять витамин К за неделю до предполагаемых родов. Кроме того, необходимо тщательно наблюдать за показателями свертываемости крови.

В некоторых исследованиях последних лет продемонстрирован положительный эффект S-аденозин-L-метионина при выраженной астенизации беременных с внутрипеченочным холестазом. Описана способность S-аденозин-L-метионина подавлять секрецию и отрицательное воздействие эстрогенов на обмен желчных кислот, способствовать не только уменьшению зуда, но и нормализации биохимических показателей крови [19].

Положительный эффект наблюдается у некоторых пациенток с ВХБ при применении препаратов артишока. Однако все гепатопротекторы, в т. ч. растительные, нужно назначать чрезвычайно осторожно, под контролем активности ЩФ, ГГТП, трансаминаз, АЧТВ (не реже двух раз в неделю), поскольку их применение (особенно фосфолипидсодержащих гепатопротекторов) может способствовать нарастанию холестаза, цитолитического синдрома, повышению кровоточивости и развитию ДВС-синдрома во время беременности или в раннем послеродовом периоде.

Так как у женщин с ВХБ повышен риск послеродовых кровотечений из-за сниженной абсорбции витамина К, в схему лечения рекомендуется включать препараты витамина К в инъекциях за 3 дня до родов и в раннем послеродовом периоде. При развитии кровотечения в раннем послеродовом периоде по показаниям проводится переливание свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы.

В последние десятилетия накоплен значительный опыт по использованию урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения заболеваний, сопровождающихся холестазом, в том числе для лечения внутрипеченочного холестаза беременных. Установлено, что благодаря своей гидрофильности УДХК способствует защите от повреждения желчных протоков гидрофобными желчными кислотами и стимулирует экскрецию всех гепатотоксичных компонентов [20]. Тем самым устраняются предпосылки для клинического манифестирования внутрипеченочного холестаза беременных. В качестве основного патогенетического средства при внутрипеченочном холестазах применяется урсодезоксихолевая кислота (препарат «Урсосан»). В последнее десятилетие проведен целый ряд исследований (в том числе контролируемых, включивших десятки беременных женщин) клинического и биохимического эффекта урсодезоксихолевой кислоты при этом состоянии. При биохимических исследованиях показано, что общий уровень желчных кислот (и в первую очередь уровни токсичных конъюгированных холевой и дезоксихолевой кислот) су-

щественно ниже у пациенток, которым назначался препарат «Урсосан», не только в сыворотке крови, но и в пуповинной крови и амниотической жидкости, а также в молозиве по сравнению с соответствующими уровнями у женщин с холестазами беременных, не получавших ранее лечения. Применение данного средства в третьем триместре беременности облегчает зуд, улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, и существенно улучшает прогноз для плода [21].

Урсодезоксихолевая кислота — это естественная нетоксичная гидрофильная желчная кислота, являющаяся составной частью пула желчных кислот человека. Механизмы ее действия многообразны и до конца не изучены. Основными являются цитопротективный и холеретический эффекты, обусловленные изменением пула желчных кислот с вытеснением урсодезоксихолевой кислотой токсичных первичных желчных кислот (таких как хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая), всасывание которых в кишечнике тормозится. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота обладает иммуномодулирующим действием. Показано, что ее применение приводит к снижению экспрессии антигенов HLA I и II классов на гепатоцитах, клетках билиарного эпителия, к сокращению продукции провоспалительных цитокинов [20, 21]. Урсодезоксихолевая кислота обладает также антиапоптозным и антиоксидантным эффектами. Благодаря торможению всасывания холестерина в кишечнике, подавлению его синтеза в печени и уменьшению секреции в желчь урсодезоксихолевая кислота снижает насыщенность желчи холестерином. Она повышает растворимость холестерина в желчи и уменьшает литогенный индекс желчи. Препараты УДХК включены в обязательный перечень назначений, утвержденный Минздравом России в клинических рекомендациях по лечению внутрипеченочного холестаза у беременных (2019).

Выбор медикаментозных средств, которые могут быть применены во время беременности, крайне ограничен. Тем важнее узаконить использование препаратов, экспериментально и клинически доказавших свою эффективность и безопасность.

Сегодня для лечения заболеваний печени с успехом используют энтеросорбенты. Энтеросгель имеет ряд преимуществ по сравнению с другими сорбентами и лишен присущих им недостатков. Его высокая сорбционная активность сочетается с избирательностью действия [22]. Препарат связывает и выводит только низкомолекулярные токсические вещества (включая билирубин и его производные, холестерин), а также болезнетворные микробы и некоторые вирусы. Он не травмирует слизистую оболочку желудка и кишечника, в отличие от угольных энтеросорбентов, не накапливается в организме, не имеет противопоказаний и побочных эффектов [23]. То есть является безопасным препаратом. Все это позволило ему занять лидирующие позиции среди средств сорбционно-детоксикационного действия. Использование лекарственного препарата «Энтеросгель» при лечении холестаза привело к статистически достоверному сокращению продолжительности желтухи, а также к уменьшению активности АлАТ. У беременных, применяющих это средство, не отмечено побочных эффектов и осложнений терапии, связан-

При холестатических формах поражения печени, а также при хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном, вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание его проявлений, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во втором-третьем триместрах



ных с данным лекарством [24]. С появлением новой лекарственной формы энтеросгеля — пасты для перорального применения, обладающей улучшенными лечебными и потребительскими свойствами, открываются новые возможности для применения энтеросорбции в гепатологии.

При включении энтеросорбентов в комплексную терапию больных с неинфекционным гепатитом и гепатохолециститом быстрее нормализуются биохимические показатели: уровень холестерина, липопротеидов, билирубина, мочевины, трансаминаз, щелочной фосфатазы, острофазовых белков, СОЭ, устраняется лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и т. д. [25]. Это сопровождается и клиническим улучшением состояния больных: повышается аппетит, исчезают кожный зуд и слабость, нормализуется стул. При хронических заболеваниях печени положительное действие обусловлено адсорбцией желчных кислот. Применяются энтеросорбенты курсом — по 10–15 дней с перерывами на один-полтора месяца. Наибольший эффект достигается при сочетании стимуляции желчеотделения и энтеросорбции.

Выводы

Таким образом, при развитии внутрипеченочного холестаза во время беременности прогноз состояния благоприятный, однако увеличивается частота преждевременных родов. В связи с нарушением всасывания витамина К возможны гипопротромбинемия и повышение риска послеродовых кровотечений. Кроме того, следует подчеркнуть, что при холестатических формах поражения печени, а также при хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном, вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание его проявлений, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во втором-третьем триместрах. Нарастание признаков этого заболевания у беременных приводит к увеличению риска невынашивания плода, мертворождений.

Развитие нарушений функции печени во время беременности может быть обусловлено заболеваниями, различными не только по этиологии, но и по степени тяжести и, соответственно, по прогнозу для матери и плода.

Дифференциальный диагноз при разных формах холестаза у беременных чрезвычайно важен для определения тактики ведения и лечения таких пациенток с целью успешного исхода беременности.

Литература/References

1. Zecca E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669–1672.
2. Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol.* 2000; 33: 1012–1021.
3. Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 26.
4. Fagan E.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Liver Dis.* 2002; 3: 603–632.
5. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy — genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. *Academic Dissertation.* Helsinki University Central Hospital. 2006; 10: 22–25, 42.
6. Pauli-Magnus C., Meier P.J., Stieger B. Genetic determinants of drug- induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30 (2): 147–59.
7. Reyes H., Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann. Med.* 2003; 32 (2): 94–106.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 1999. 815 с. [Shekhtman M.M. Guide to extragenital pathology in pregnant women. М., 1999. 815 p. (In Russ.)].
9. Painter J.N., Savander M., Roponen A. et al. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 435–439.
10. Paternoster D.M., Fabris F., Palu G. et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81: 99–103.
11. Wikström S.E., Marshall H.U. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89 (11): 1420–3.
12. Beuers U., Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy — a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006; 43: 647–649.
13. Riely C.A., Bacq Y. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinics in Liver Disease* 2004; 8: 167–176.
14. Rioseco A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective case — control study of perinatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 2002; 170: 890–895.
15. Ropponen A., Sund R., Riikonen S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723–728.
16. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных. *Med. Amicus* 2005; 5: 36. [Gorshkova Z.A. Intrahepatic cholestasis in pregnant women. *Med. Amicus* 2005; 5: 36. (In Russ.)].
17. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Rose B.D., editor. *UpToDate.* Waltham, MA; 2006.
18. Kondrackiene J. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901.
19. Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005; 42: 1399–1405.
20. Mazzella G. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effect on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504–508.
21. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B. et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences* 2015; 19 (19): 3770–6.
22. Козлов П.В. Применение пероральных энтеросорбентов в акушерской практике. *Медицинский оппонент* 2019; 3 (7): 77–79. [Kozlov P.V. The use of enterosorbents in obstetric practice. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2019; 3 (7): 77–79. (In Russ.)].
23. Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Хованов А.В. и др. Антенатальная гибель плода: клиничко-биохимические параллели и особенности родоразрешения. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16 (22): 38–43. [Gusak Yu.K., Chikin V.G., Khovanov A.V. et al. Antenatal fetal death: clinical and biochemical parallels and features of delivery. *Effective pharmacotherapy* 2020; 16 (22): 38–43. (In Russ.)].
24. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени. *Эффективная фармакотерапия* 2019; 15 (18): 36–41. [Pavlov A.I., Khovanov A.V., Khavanshanov A.K. et al. The place of modern enterosorption in the treatment and prevention of alcoholic liver disease. *Effective pharmacotherapy* 2019; 15 (18): 36–41. (In Russ.)].
25. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. *Scien. Rep.* 2019; 1 (9): 5629.

Вклад автора. В.Н. Кузьмин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Author contribution. V.N. Kuzmin: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.11.2020.

Принята к публикации: 19.11.2020.

Article received: 16.11.2020.

Accepted for publication: 19.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Европейского общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) в России.
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

AUTHOR INFORMATION

Kuzmin Vladimir Nikolaevich, PhD, Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.S. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; President of the European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) in Russia.
Address: 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1.
Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

Практические аспекты консультирования и выбор метода контрацепции

Н.М. Назарова, д.м.н., Э.Р. Довлетханова, к.м.н., П.Р. Абакарова, к.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Добровольный и осознанный выбор того или иного метода контрацепции является основным принципом врачебного консультирования и играет основополагающую роль в их успешном использовании. Современные рекомендации для каждого медицинского состояния помогают индивидуализировать подбор контрацептива и избежать серьезных рисков. Необходимо отметить, что использование методов гормональной контрацепции (ГК) позволяет получить, помимо контрацептивного действия, некоторые лечебные и/или профилактические эффекты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ГОРМОНЫ, КОНТРАЦЕПЦИЯ, КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, ЭСТРОГЕН, ГЕСТАГЕНЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Практические аспекты консультирования и выбор метода контрацепции. *Медицинский оппонент* 2020; 3 (11): 42–45.

UDC 613.888.151
Practical Aspects of Counseling and Choice of a Contraceptive Method

N.M. Nazarova, E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The voluntary and informed choice of a contraception method is the main principle of medical counseling. Moreover, it plays a fundamental role in their successful use. Modern recommendations for each medical condition help to select the right contraception in each particular case and avoid serious risks. It should be noted that the use of hormonal contraception (HC) methods allows one to obtain, in addition to the contraceptive effect, some therapeutic and/or health-promoting effect.

KEYWORDS: COUNSELING, HORMONES, CONTRACEPTION, COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES, ESTROGEN, GESTAGENS

FOR CITATION: Nazarova N.M., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. Practical aspects of counseling and choice of a contraceptive method. *Meditsinskiy opponet = Medical opponet* 2020; 3 (11): 42–45.

Введение

В арсенале врачей в настоящее время имеется большой выбор различных методов контрацепции. Постоянно появляются новые разновидности контрацептивных средств. Это позволяет осуществлять индивидуальный выбор метода контрацепции с учетом состояния здоровья женщины, особенностей сексуальной жизни, наличия того или иного вида патологии, риска ИППП/ВИЧ и ряда других факторов.

Одной из главных задач в сохранении здоровой женской репродуктивной системы является предотвращение аборт и их осложнений. В настоящее время в Российской Федерации отмечается неуклонное снижение их числа. Для сравнения: в 2010 году — 1 054 820, в 2015-м — 746 736, в 2018-м — 567 183. Число абортов на 1 000 женщин фертильного возраста составило:

в 2010 году — 28,2, в 2015-м — 21,0, в 2018-м — 14,7. Существенно увеличилась доля безопасных медикаментозных абортов. Так, в 2010 году — 3,7%, 2018-м — 17,6% [1]. В 2018 году в России современные гормональные средства контрацепции использовали 12,5% женщин репродуктивного возраста, внутриматочные (ВМС) — 12,9%. В 2010-м — 12,5 и 12,6% соответственно [2].

Несмотря на невысокую частоту применения высокоэффективных контрацептивных методов и предпочтении средне- и низкоэффективных способов, существуют также ряд медицинских проблем, связанных с планированием семьи. Большую роль в приверженности партнеров или супружеской пары к использованию того или иного средства играют предпочтения самой женщины. Иногда препятствием при выборе определенного метода контрацепции становится такой важный фактор, как удобство его применения. Это обстоятельство напрямую влияет на комплаентность (соответствие по-

ведения пациента рекомендациям врача) и приверженность женщины предложенному способу. Высокая степень комплаентности говорит о том, что данный метод предохранения от нежелательной беременности легко использовать, а значит, его потенциал контрацептивной надежности будет максимально реализован.

Спектр контрацептивных возможностей в настоящее время чрезвычайно широк: оральные контрацептивы, импланты, пластыри, влагалищные кольца, внутриматочные спирали, хирургические методы (женская и мужская стерилизация), барьерные и местные химические средства, способы естественного планирования беременности (календарный, оценка цервикальной слизи), прерванный половой акт, лактационная аменорея, экстренная контрацепция. В основе данных контрацептивных стратегий лежат разнообразные механизмы предупреждения нежелательной беременности, они существенно различаются по степени их эффективности.

Консультации по вопросам планирования семьи

Проведение консультирования по вопросам планирования семьи является обязательной профессиональной компетенцией любого акушера-гинеколога и не зависит от вида лечебно-профилактического учреждения, в котором работает специалист. В ряде стран соответствующую консультацию дают врачи общей практики, акушерки, медсестры, фармацевты, прошедшие определенное обучение социальные работники. В России консультирование по вопросам контрацепции проводит врач — акушер-гинеколог. Существуют профессиональные акценты данного вида работы. Например, в родовспомогательном учреждении прежде всего обсуждаются вопросы послеродовой контрацепции. В отделении оперативной гинекологии актуален выбор методов с учетом объема хирургического вмешательства, рассматриваются возможности послеабортной контрацептивной стратегии. Особые аспекты защиты от непланируемой беременности учитываются у онкологических больных. Так, в Медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) указано, что при наличии подтвержденного рака шейки матки, эндометрия и яичников в период ожидания предстоящей терапии женщины могут использовать комбинированную ГК [2].

В настоящее время наиболее доступную информацию по данной теме предоставляют специалисты амбулаторного звена. В женских консультациях и поликлиниках вопрос о планировании беременности у женщин репродуктивного возраста должен являться обязательным пунктом сбора анамнеза.

Ключевыми элементами консультирования, связанного с данной темой, являются доступность, хорошее качество предоставляемой информации и помощи, конфиденциальность [2, 3]. Важный аспект успешной консультации по вопросам планирования семьи — формирование сознательного, добровольного и информированного выбора метода контрацепции с учетом индивидуальных особенностей. Женщины должны получать адекватные сведения относительно эффективности и правильного использования тех или иных средств, механизма их действия, возможных побочных эффектов, рисков и преимуществ для здоровья. Также им нужно предоставить информацию о восстановлении фер-

тильности после прекращения применения метода контрацепции, его влиянии на защиту от ИППП, признаках и симптомах, при которых необходимо обратиться к врачу.

При первом консультировании специалист должен кратко и с использованием понятных пациентке терминов изложить основные характеристики существующих контрацептивных технологий. Нельзя упоминать в дальнейшей беседе методы, категорически не приемлемые женщиной (в силу собственных предубеждений/страхов, которые сохранились, несмотря на предоставленные врачом сведения; в результате отрицательного контрацептивного личного опыта; по другим причинам). Следует сфокусировать внимание пациентки на способах, к которым она максимально расположена.

Для выбора метода контрацепции, не только обеспечивающего надежное предупреждение беременности, но и являющегося безопасным, удобным и полезным для конкретной женщины, нужно учитывать множество различных особенностей: возраст, состояние здоровья, репродуктивные планы и стиль жизни, привычки и личные предпочтения.

Жизненные приоритеты, отношение к деторождению, частая смена половых партнеров, специфика профессиональной деятельности, социальный статус, национальные традиции, взгляды на религию, психоэмоциональные характеристики — важные моменты (наряду с дополнительными личными факторами) для повышения эффективности консультирования [4]. Учет данных индивидуальных аспектов позволяет прийти к выбору не только максимально подходящего метода, но и обратиться к наиболее приемлемому режиму в рамках, например, гормональной контрацепции.

Все более важным для современного консультанта, особенно в условиях регламентированного времени, становится владение коммуникативными навыками. Уважительное отношение к женщине и к ее взглядам на планирование беременности, умение четко и понятно доносить информацию о контрацептивах до слушателя, поощрение пациентки задавать вопросы, диалог с ней, наконец, невербальные приемы (открытые жесты, взгляд, поза специалиста, интонационные и мимические нюансы и т. д.) являются не менее значимыми аспектами, чем содержательная часть консультирования.

Окончательный выбор контрацептивного средства — всегда решение пациентки. При этом в обязательном порядке должен быть безопасным для здоровья в соответствии с актуальной версией Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [5].

Подбор способа контрацепции

Ключевыми задачами, стоящими перед врачом при подборе контрацептивного средства, являются:

- определить, какой режим контрацепции будет наиболее приемлемым для женщины;
- предложить максимально эффективный и безопасный способ;
- удостовериться в удобстве использования метода;

— оценить страхи пациентки и дать им объективную оценку;

— исключить противопоказания к тем или иным контрацептивным технологиям.

Во время консультирования при выборе конкретного способа ГК необходимо взвесить любую потенциальную возможность повышения риска венозной тромбозной (ВТЭ) [5].

Гормональная контрацепция является постоянно совершенствующимся современным методом предохранения от нежелательной беременности. Комбинированные гормональные средства считаются наиболее востребованными способами обратимой контрацепции. Все существующие комбинированные контрацептивы (КК), независимо от состава и режима применения, имеют общий механизм контрацептивного действия — подавление овуляции за счет торможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Дополнительными защитными компонентами являются отсутствие характерной для естественного менструального цикла фазовой трансформации эндометрия (сочетанный эстроген-прогестагенный эффект) и сгущение цервикальной слизи (за счет влияния прогестинового компонента КК). КК соответствуют одному из главных ожиданий пользовательниц — надежной защите от непланируемой беременности. Любые эстроген-гестагенные противозачаточные средства (ПС) являются высокоэффективными контрацептивами (индекс Перля <1, при правильном употреблении) [1, 5]. Использование КК во многом зависит от формы и режима применения ПС [1, 5].

В случае назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) невысокая мотивация соблюдения ежедневного режима (одна таблетка в день примерно в одно и то же время), недостаточные знания о правилах их приема, дополнительные факторы, такие как рвота, диарея в течение двух-трех часов после попадания лекарства в желудочно-кишечный тракт, ряд лекарственных препаратов существенно снижают контрацептивную эффективность противозачаточных средств. По информации от самих пользовательниц, немалая их часть забывает принимать лекарство вообще (около 50%) или делает это позже необходимого времени (55%) [6]. Все указанные факторы приводят к тому, что в реальной клинической практике КОК перестают быть высокоэффективным контрацептивным методом, а индекс Перля достигает 7–8 [1, 5].

Первичный выбор оральных контрацептивов большинством женщин связан с удобством и привычкой принимать различные лекарства преимущественно в виде пероральных образцов (таблетки/капсулы).

Приверженность к использованию ГК во многом определяется переносимостью препарата, что в большинстве случаев связано с наличием/отсутствием побочных эффектов. Последние являются нежелательными событиями, не представляющими риска для здоровья и жизни и не требующими обязательной отмены лекарства. Однако побочные эффекты вызывают дискомфорт, могут нарушать обычный жизненный уклад, ухудшать качество жизни в целом и быть причиной отказа от продолжения применения контрацептивного средства. Известно, что у части женщин в течение 3–4 месяцев использования эстроген-гестагенных контрацептивов возможно возникновение побочных (адаптационных) реакций (ПР).

Появление ПР при применении оральных контрацептивных средств обусловлено метаболическими эф-

фектами стероидов, входящих в их состав. Так, возникновение тошноты, рвоты, головокружения, отеков связано преимущественно с влиянием эстрогенного компонента. Жалобы на увеличение массы тела, раздражительность, эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость, депрессию, снижение либидо, появление акне чаще вызывает гестагенный компонент контрацептивов. Некоторые побочные реакции, такие как головная боль, нагрубание молочных желез, межменструальные кровянистые выделения, могут быть результатом действия обоих компонентов контрацептивного препарата. Как правило, ПР не являются показанием для прекращения гормональной контрацепции, в большинстве случаев самостоятельно исчезают за этот период времени. В процессе адаптации обычно увеличиваются энергетические затраты организма. Независимо от того, какие системы находятся в состоянии напряжения, «запускается» несколько универсальных реакций, направленных на поддержание постоянства АТФ. Одновременно с этими изменениями в организме осуществляется множество метаболических реакций, перераспределяющих энергетические субстраты в органах с различной специализацией. Например, мозг использует преимущественно глюкозу, внутренние органы и мышечная система — микроэлементы (магний, кальций, фосфор и т. п.). Изменение энергетических процессов организма в ходе адаптации отражается на функциях нервной системы, желудочно-кишечного тракта и т. д.

Важный аспект при применении комбинированной контрацепции является отсутствие ациклических (прорывных) кровомазаний/кровотечений [8]. При использовании КОК, содержащих этинилэстрадиол (ЭЭ), «контроль условного цикла» зависит прежде всего от эстрогенного компонента в таблетке, а также от наличия каких-либо проявлений активности яичников (ввиду не всегда идеальной стабильности подавления фолликулогенеза из-за ежедневных особенностей фармакокинетики ЭЭ). Наименьшее число межменструальных кровянистых выделений в случае правильного применения КОК наблюдаются, когда доза ЭЭ в препарате больше (30–35 мкг по сравнению с 20 мкг, 15 мкг и меньшим содержанием ЭЭ в одной таблетке). Исследования многих лет демонстрируют сходные результаты в отношении контроля цикла при использовании КОК. При влагалитном пути введения контрацептивных стероидов, в отличие от перорального, отсутствуют всасывание в желудочно-кишечном тракте и метаболизм, связанный с первичным прохождением через печень. А. López-Picado и другие авторы (2017) [7] представили данные метаанализа результатов восьми исследований за 2005–2015 годы (группа КОК, n = 1017; группа КВК, n = 732). В отдельных наблюдениях исследователи указывают на сравнимое число дней межменструальных кровомазаний/кровотечений после четырех 90-дневных интервалов наблюдения [9]. Прорывные кровотечения — одна из наиболее частых и существенных причин прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов в первые 3–6 месяцев [8, 16].

При использовании КОК отмечено уменьшение менструальной кровопотери [8, 14] в двух исследованиях, включенных в Кокрановский обзор (2019) [10, 11, 12, 13].

Кроме того, для женщин старшего возраста являются актуальными онкопротективные (снижение риска развития рака яичников и эндометрия, колоректального рака) и профилактические (уменьшение интенсивности менструаций, остеопороза, выраженности климактерических проявлений) эффекты эстроген-гестагенных контрацептивов [15, 17, 18].

Выводы

Значение консультирования для выбора метода КК подчеркнuto в статье о результатах европейского исследования СНОИСЕ. В ходе него оценивали выбор комбинированных гормональных контрацептивов (таблеток, пластырей, кольца) до и после консуль-

таций по контрацепции в Австрии, Бельгии, Чехии, Словакии, Нидерландах, Польше, Швеции, Швейцарии, Израиле, России и на Украине [19].

Таким образом, консультирование значительно влияет на выбор женщинами метода контрацепции и его уверенное использование в последующем.

Литература/References

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность служб охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации в 2018 году. МЗ РФ, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации. М., 2019. 169 с. [The main indicators of mother and child health, the activities of the service for child protection and obstetric care in the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2019. 169 p. (In Russ.)].
2. Ensuring human rights in the provision of contraceptive information and services. Guidance and recommendations, Geneva: WHO, 2014. URL: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/human-rights-contraception/en/.
3. Family Planning 2020: rights and empowerment principles for family planning. URL: https://www.familyplanning2020.org/sites/default/files/FP2020_Statement_of_Principles_11x17_EN_092215.pdf.
4. Аганезова Н.В. Психосоциальные и медицинские аспекты консультирования современной женщины при выборе метода контрацепции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2009; 5 (8): 62–8. [Aganezova N.V. Psychosocial and medical aspects of counseling a modern woman when choosing a method of contraception. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2009; 5 (8): 62–8. (In Russ.)].
5. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9.
6. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011; 83 (5): 397–404.
7. Lete I., Doval J.L., Perez-Campos E. et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. Contraception 2008; 77 (4): 276–82.
8. López-Picado A., Lapuente O., Lete I. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 2017; 22 (2): 131–146.
9. Jain S., Vaid N.B., Narang Y. et al. A randomised controlled trial comparing the efficacy and side-effects of intravaginal ring (Nuvaring®) with combined oral hormonal preparation in dysfunctional uterine bleeding. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10 (3): QC21–4.
10. Weisberg E., Merki-Feld G.S., McGeehan K. et al. Randomized comparison of bleeding patterns in women using a combined contraceptive vaginal ring or a low-dose combined oral contraceptive on a menstrually signaled regimen. Contraception 2015; 91 (2): 121–6.
11. Dahiya P., Dalal M., Yadav A. et al. Efficacy of combined hormonal vaginal ring in comparison to combined hormonal pills in heavy menstrual bleeding. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 203: 147–51.
12. Agarwal N., Gupta M., Kriplani A. et al. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study. J. Obstet. Gynaecol. 2016; 36 (1): 71–5.
13. Lethaby A., Wise M.R., Weterings M.A. et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 2 (2): CD000154.
14. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Современная контрацепция: от профилактики к эффективному лечению. Медицинский оппонент 2018; 1 (2): 62–68. [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Modern contraception: from prevention to effective treatment. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2018; 1 (2): 62–68. (In Russ.)].
15. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, 2012. [National medical eligibility criteria for contraceptive use, 2012. (In Russ.)].
16. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России. Медицинский оппонент. 2018; 1 (4): 16–21. [Prilepskaya V.N. The evolution of contraception in Russia. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2018; 1 (4): 16–21. (In Russ.)].
17. Cho M.K. Use of combined oral contraceptives in perimenopausal women. Chonnam Med. J. 2018; 54 (3): 153–158.
18. Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р. Современные методы пролонгированной гормональной контрацепции. Медицинский оппонент 2018; 1 (4): 38–43. [Mgheryan A.N., Mezhevitynova E.A., Abakarova P.R., Dovletkhanova E.R. Advanced approaches of prolonged hormonal contraception. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2018; 1 (4): 38–43. (In Russ.)].
19. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Prilepskaya V.N. Guide to Contraception. M.: MEDpress-inform, 2018. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.М. Назарова, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. N.M. Nazarova, E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.11.2020. **Принята к публикации:** 12.11.2020.

Article received: 09.11.2020. **Accepted for publication:** 12.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н, профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHOR INFORMATION

Nazarova Niso Mirzoevna, PhD, Leading Researcher at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Abakarova Patimat Rapievna, PhD, researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, PhD, Professor, Head of Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

* Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparina, 4.

Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 615.831:618.182

Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в комплексном лечении пациенток с осложнением пролапса тазовых органов — декубитальной язвой влагалища и шейки матки

И.А. Аполихина^{1,2}, д.м.н, профессор, **А.С. Саидова**¹, к.м.н.,
А.Е. Бычкова¹, **А.Е. Долгорукая**³, **А.Р. Арустамян**³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В данной статье описывается метод фототерапии, основанный на локальном воздействии полихроматического некогерентного поляризованного света, и дается его клиническая оценка в составе комплексного лечения пациенток с осложнением пролапса тазовых органов (III или IV степени по POP-Q) — декубитальной язвой влагалища и шейки матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОЛИХРОМАТИЧЕСКИЙ НЕКОГЕРЕНТНЫЙ ПОЛЯРИЗОВАННЫЙ СВЕТ, ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ, ДЕКУБИТАЛЬНАЯ ЯЗВА, ЖЕНЩИНЫ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аполихина И.А., Саидова А.С., Бычкова А.Е. и соавт. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в комплексном лечении пациенток с осложнением пролапса тазовых органов — декубитальной язвой влагалища и шейки матки. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 46–52.

UDC 615.831:618.182

Use of Polychromatic Noncoherent Polarized Light in the Complex Treatment of Patients with Complications of Pelvic Organ Prolapse — Decubital Ulcer of Vagina and Cervix

I.A. Apolikhina^{1,2}, **A.S. Saidova**¹, **A.E. Bychkova**¹,
A.E. Dolgorukaya³, **A.R. Arustamyan**³

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal state budgetary educational institution of higher education «Moscow state medical and dental University named after A.I. Evdokimov», Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY. This article describes a phototherapy method based on the local effect of polarized polychromatic non-coherent light, and presents its clinical assessment as part of the complex treatment of patients with complications of pelvic prolapse (III or IV degree according to POP-Q) — decubital ulcer of vagina and cervix.

KEYWORDS: POLARIZED POLYCHROMATIC NON-COHERENT LIGHT, PELVIC PROLAPSE, DECUBITAL ULCER, ELDERLY AND SENILE WOMEN, QUALITY OF LIFE

FOR CITATION: Apolikhina I.A., Saidova A.S., Bychkova A.E. et al. Use of polychromatic noncoherent polarized light in the complex treatment of patients with complications of pelvic organ prolapse — decubital ulcer of vagina and cervix. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 3 (11): 46–52.

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) — мультифакторное заболевание с аддитивным вкладом причин, различными сроками манифестации и высоким уровнем фенотипической гетерогенности (МКБ-10: N81, N83.4, N81.0, N81.1, N81.2, N81.3, N81.4, N81.5, N81.6, N81.7, N81.8, N99.3) [1]. Частота встречаемости в популяции пролапса II степени и выше составляет 3–5% по POP-Q. В структуре гинекологических заболеваний у женщин после 45 лет, по данным разных авторов, ПТО занимает до 36,5%. Удельный вес ПТО в отделениях оперативной гинекологии высокопрофилированных учреждений в России составляет 28–38,9% [1, 2].

Клинические проявления пролапса разнообразны и не всегда соответствуют тяжести вызвавшего его поражения. Изменение архитектоники гениталий создает фон для развития в них длительно протекающих воспалительных процессов, тяжелых дистрофических изменений, способствующих образованию декубитальных язв (ДЯ) и метаплазии тканей, которые еще более ухудшают общее состояние, снижая социальную и бытовую активность женщины, усугубляют экстрагенитальную патологию и являются факторами онкологического риска [3].

При выраженной форме пролапса и при его длительном существовании на эпителии образуются псевдоэрозия (эктопия) и ДЯ. К основным факторам, способствующим появлению декубитальных язв, относятся как врожденные (дисплазия соединительной ткани), так и приобретенные — дисгормональные изменения, связанные со вступлением женщины в менопаузу и постменопаузу, нарушение состояния естественных барьерных механизмов, предотвращающих инфицирование половых путей в результате прогрессирования ПТО. Наличие ДЯ не только доставляет физиологический и психологический дискомфорт, но и препятствует эффективному консервативному и оперативному лечению ПТО, в том числе ограничивает возможность проведения адекватного хирургического вмешательства (кольпорафии, кольпоперинеолеваторопластики и др.) [3, 4, 5, 6, 7].

Ввиду того что в последние несколько лет проблема ПТО, а также ассоциированных с данной патологией осложнений, из которых наиболее часто встречающимися считаются ДЯ, приобрела еще более актуальное значение в связи с ростом заболе-

Пролапс тазовых органов (ПТО) — мультифакторное заболевание с аддитивным вкладом причин, различными сроками манифестации и высоким уровнем фенотипической гетерогенности

Одним из наиболее перспективных методов, статистически значимо повышающих эффективность локальной фармакотерапии, является фототерапия (ФТ). Это локальное воздействие на пораженный участок полихроматического поляризованного некогерентного излучения

ваемости, обусловленным увеличением продолжительности жизни (пациентки старшей возрастной группы предъявляют соответствующие их социальным запросам требования к качеству жизнедеятельности), необходимость исследований, направленных на поиск новых клинически эффективных способов лечения и реабилитации, является неоспоримой.

Традиционные методы фармакотерапии, оперативного и консервативного лечения ДЯ зачастую малоэффективны. Причина — выраженные нарушения целостности и метаболизма, сочетающиеся со сниженными способностями к репаративной регенерации. Сегодня в лечении таких пациенток с успехом используются различные методы физиотерапии. Среди них наиболее эффективными являются те, которые обладают репаративно-регенеративным, трофостимулирующим, сосудорасширяющим, иммунокорригирующим, противовоспалительным лечебными эффектами. Такие свойства относятся к полихроматическому поляризованному некогерентному излучению [5, 8, 9].

Одним из наиболее перспективных методов, статистически значимо повышающих эффективность локальной фармакотерапии, является фототерапия (ФТ). Это локальное воздействие на пораженный участок полихроматического поляризованного некогерентного излучения. На сегодняшний день разработано и внедряется в практику несколько видов устройств, генерирующих это излучение. Первым, прошедшим 20-летнюю апробацию и принятым официальной медициной, является аппарат поляризованного света. Его излучение, распространяясь в параллельных плоскостях, обладает высокой степенью поляризации (>95%), что делает его более концентрированным, а в биологическом отношении — более эффективным. Генерируемый свет, являясь некогерентным, характеризуется низким уровнем энергии (удельная мощность потока составляет 40 мВт/см², плотность энергии излучения — 2,4 Дж/см² в минуту), что обуславливает его выраженное биостимулирующее действие, а также безопасность вследствие оптимального энергетического потока. С целью оптимизации лечебных воздействий устройства по-

ляризованного света в настоящее время оснащены набором цветных фильтров, позволяющих генерировать узкополосную часть видимого спектра при сохранении эффекта поляризации. Биологические эффекты селективной хромотерапии потенцируются поляризацией светового потока [10]. Это обеспечивает более глубокое проникновение избирательных квантов света. Таким образом, в зоне воздействия селективной хромотерапии находятся кожные рецепторы, нервные структуры, форменные элементы крови, иммунокомпетентные клетки, микрососудистое русло, что определяет широкий спектр терапевтического действия [11, 12].

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации (ОЭГиР) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по изучению клинической эффективности метода ФТ, основанного на локальном воздействии полихроматического некогерентного поляризованного света (ПНПС), в сочетании со стандартной фармакотерапией у пациенток с диагнозом «декубитальная язва влагалища и шейки матки».

Критерии включения:

- 1) возраст женщин — от 55 до 85 лет;
- 2) наличие пролапса тазовых органов (III или IV степени по POP-Q), осложненной ДЯ влагалища и шейки матки (МКБ-10: N76.5, N76.6, N86);
- 3) подписанное добровольное информированное согласие на обследование и лечение, обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- 1) фотоэритема и индивидуальная непереносимость;
- 2) наличие кровотечения неясной этиологии;
- 3) диагностирование злокачественного новообразования любой локализации;
- 4) наличие патологии сердечно-сосудистой и нервной систем в стадии декомпенсации;
- 5) острая психическая продуктивная симптоматика.

Критерии исключения — низкая комплаентность пациента.

В исследование было включено 45 женщин в возрасте от 55 до 85 лет ($M = 65$ (58:68), средний возраст — 66,4 года ($\pm 7,3$ года)), которые в период с 2016 по 2019 год получили лечение по поводу ДЯ влагалища и шейки матки на базе ОЭГиР.

Все пациентки ($n = 45$) прошли общее клиническое и физикальное обследование. Оценка гинекологического статуса включала в том числе определение гормонального статуса, бактериоскопическое и бактериологическое исследование цервикального и влагалищного секрета, жидкостное цитологическое исследование соскоба шейки матки и цервикального канала (Pap test), расширенную кольпоскопию, а также панч-биопсию для верификации диагноза при подозрении на интраэпителиальную неоплазию. Для комплексной оценки состояния тазового дна (ТД) были проведены определение тонуса мышц ТД с помощью пневматического (цифрового) перинеометра iEASE XFT-0010, ультразвуковое (промежностное сканирование и реконструкция тазо-

вого дна) и уродинамические исследования. Также использовалось стандартизированное анкетирование с применением вопросника по оценке влияния симптомов со стороны тазового дна PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire-7), вопросника по оценке сексуальной функции у женщин с ПТО и недержанием мочи PFIQ-7 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire) и вопросника по оценке нарушений ТД PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory). Кроме того, проводилась оценка женской сексуальной функции FSFI (Female Sexual Function Index).

После скрининга пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 3,5:1. Основную группу (I) составили женщины ($n = 35$), получавшие комплексное лечение с применением метода ФТ. В группу сравнения (II) вошли пациентки ($n = 10$), которым была назначена только фармакотерапия. Общая продолжительность курса лечения составила 7 суток. Исследование включало в себя три этапа: скрининг, терапию и наблюдение. Группу контроля (средний возраст — 64,5 года ($\pm 3,2$ года)) составили пациентки ($n = 25$), наблюдавшиеся и получавшие консервативное лечение по поводу ПТО, не осложненного ДЯ. Она по возрасту и клинико-anamnestическим данным не отличалась от основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$).

Всем пациенткам в качестве лечения была предложена локальная фармакотерапия, включающая: ежедневное интравагинальное введение эстриола, диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол 2 раза в сутки курсом 7–10 суток, а также гидрогелевые салфетки на основе альгината натрия в сочетании с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) и с лидокаином («Колетекс-гель-ДНК-Л»). Женщинам с подтвержденным диагнозом «вагинит» провели 10 сеансов санации кавитированными низкокастетным ультразвуком растворами повидон-йода, бетадина, хлоргексидина.

Процедуры ФТ — локальное воздействие полихроматическим некогерентным поляризованным светом — реализовывались при помощи медицинских ламп для фототерапии Bioptron производства Bioptron AG группы компаний Zepter (Швейцария). Разработана и внедрена в практику оптимальная методика применения данного способа в лечении ДЯ: сеансы проводились 1–2 раза в сутки, ПНПС воздействовал на патологический участок под прямым углом на расстоянии 7–10 см, время экспозиции — 7–10 минут.

Статистический анализ

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 9.1 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели проверили на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При подтверждении нормальности показателей данные были представлены в виде среднего арифметического значения (M) \pm стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и интерквартильного разброса (Q_1 ; Q_3). В противном случае сравнение групп по количественным признакам осуществлялось с помощью критерия Манна — Уитни. Каче-

По данным бактериологического исследования, установлена корреляция трофических нарушений эпителия и изменения микробиоценоза влагалища: резкое снижение уровня *Lactobacillus*, обилие полиморфной грампозитивной и грамотрицательной палочковой и кокковой флоры



ственные показатели представлены в абсолютных (n) и относительных величинах (%). Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Причиной обращения пациенток за медицинской помощью в 37,8% случаев (n = 17) явились клинические проявления ДЯ (гнойные или кровянистые выделения и др.) и жалобы на депрессивные расстройства, ассоциированные со снижением качества жизни. В 62,2% случаев (n = 28) женщины обратились с целью консервативного лечения ПТО — подбора урогинекологического pessaria (кольцеобразного, Gehrung, Hodge, или кубического, Donut, Gellhorn), ДЯ была диагностирована при гинекологическом осмотре на первичном приеме.

Отягощенный семейный анамнез выявлен у 60,0% (n = 27) пациенток, отягощенный акушерский анамнез — у 77,8% (n = 35). В гинекологическом анамнезе у 68,9% (n = 31) женщин преобладали воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (эндометрит, сальпингоофорит, кольпиты и цервициты различной этиологии).

В исследуемой популяции в браке состояло 38 (84,4%) пациенток. Высшее образование имели 75,6% (n = 34), среднее специальное — 6,7% (n = 3), среднее — 17,8% (n = 8) обследованных. Служащие составили 68,9% (n = 31), домохозяйки — 31,1% (n = 14). Среди обследованных женщин 42,2% (n = 19) были курящими, 75,6% (n = 34) употребляли алкоголь по праздникам, 22,2% (n = 10) — раз в месяц, 2,2% (n = 1) не употребляли алкогольные напитки.

В структуре экстрагенитальной патологии у женщин из I и II групп преобладали: заболевания сердечно-сосудистой системы — 48,9% (n = 22), ЖКТ (хронический запор, хронический колит) — 33,3% (n = 15), сахарный диабет II типа — 26,7% (n = 12), заболевания опорно-двигательной системы (ско-

лиоз, плоскостопие, склонность к вывихам и подвывихам) — 24,4% (n = 11). У 31,1% (n = 14) диагностировано варикозное расширение вен, что может являться следствием нарушения венозного оттока ввиду изменения архитектоники малого таза, а также проявлением дисплазии соединительной ткани, манифестирующей как «системная» недостаточность.

При гинекологическом обследовании пациенток из I и II групп до лечения выявлены сухость матово-блестящих стенок влагалища с рядом трещин и изъязвлений, отсутствие складчатости. При осмотре в зеркалах на фоне атрофического вагинита визуализировалась десквамация эпителия в форме язв (с резко очерченными краями ярко-красного цвета без признаков эпителизации) диаметром от 3 до 8 см, которые располагались на шейке матки с переходом на переднюю или заднюю стенку влагалища, в 44,4% (n = 20) легко кровоточили при контакте. В 68,9% (n = 31) случаев диагностировали цианоз слизистой оболочки, отек подлежащих тканей вследствие застойных явлений (вплоть до глубоких изъязвлений). По данным кольпоскопии, на фоне атрофического многослойного плоского эпителия определялся дефект эпителия с обнаженной подэпителиальной стромой с четкими краями; дно истинной эрозии, располагающейся ниже уровня многослойного плоского эпителия, при попадании 3%-ного раствора уксусной кислоты бледнело, проба Шиллера — отрицательная.

Анализ цитологического исследования по Papanicolaou (Pap test) соответствовал II типу с преобладанием базальных и парабазальных клеток у всех женщин из I и II групп. У пациенток из контрольной группы в 96% (n = 24) выявлен I тип состояния эпителия шейки матки, у 4% (n = 1) — II тип.

По данным бактериологического исследования, установлена корреляция трофических нарушений эпителия и изменения микробиоценоза влагалища: резкое снижение уровня *Lactobacillus*, обилие полиморфной грампозитивной и грамотрицательной палочковой и кокковой флоры. Среди условно-патогенной флоры преобладали *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* и *Peptostreptococcus*, что объясняется контаминацией половых путей в условиях нарушения метаболизма и секреции эстрогенов, прогестерона.

По результатам исследования за счет трофико-стимулирующего, лимфодрунирующего, иммунокорректирующего и противовоспалительного эффектов полихроматического поляризованного света удалось добиться статистически значимого повышения уровня эффективности лечения у пациенток из основной

В основной группе уже на вторые сутки терапии пациентки отмечали улучшение общего и психоэмоционального состояния



У женщин с сопутствующим вагинитом после курса лечения, который включал в себя фармакотерапию в сочетании с санацией кавитированными низкочастотным ультразвуком лекарственными растворами и последующую фототерапию, отмечалась тенденция к нормализации показателей влагалищного микробиоценоза



группы, подтвержденного данными контрольных лабораторных исследований и гинекологического обследования. Ни у одной из женщин не были зарегистрированы побочные эффекты и обострения хронических заболеваний.

В основной группе уже на вторые сутки терапии пациентки отмечали улучшение общего и психоэмоционального состояния в 100% (n = 35). Установлено также, что у женщин из основной группы объем жалоб уменьшился на вторые-третьи сутки и полностью отсутствовал на седьмые сутки, тогда как в группе сравнения только на 14-е сутки (5,2 (±0,4) и 12,8 (±0,5), p < 0,001, критерий Манна — Уитни).

При площади изъязвления 2–6 см² к седьмым суткам от начала лечения полный клинический эффект выявлен у 88,5% (n = 31) в I группе, при 6–10 см² частичный эффект был у 11,4% (n = 4). Отсутствие клинического эффекта не отмечено ни в одном наблюдении.

Сравнительный анализ частоты полной эпителизации показал большую динамику заживления при комбинированном лечении с применением ФТ по сравнению с использованием только фармакотерапии. На пятые сутки полная эпителизация отмечена у 85,7% (n = 30) пациенток в I группе и 40% (n = 4) в II группе, на восьмые сутки — у 97,1% (n = 34) и 60% (n = 6) соответственно (p = 0,0062, двухсторон-

ний точный критерий Фишера). Целостность эпителия влагалища и шейки матки в течение одного года после лечения сохранялась у 97,1% (n = 34) женщин из I группы и у 70% (n = 7) из II группы (p = 0,029, двухсторонний точный критерий Фишера). Полностью эпителизовавшиеся ДЯ без рецидива и осложнений после лечения в течение года у пациенток, получивших лечение ФТ, наблюдались у 94,3% (n = 33) в основной группе и в 70% (n = 7) в группе сравнения (p = 0,065, двухсторонний точный критерий Фишера).

У женщин с сопутствующим вагинитом после курса лечения, который включал в себя фармакотерапию в сочетании с санацией кавитированными низкочастотным ультразвуком лекарственными растворами и последующую ФТ, отмечалась тенденция к нормализации показателей влагалищного микробиоценоза: изменение спектра как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, снижение титров до 10³ КОЕ/мл, а также повышение концентрации *Lactobacillus* до 10⁶ КОЕ/мл. Показатели pH влагалища уменьшились и составили 4,5 (±0,5), что способствовало формированию положительного общего состояния на фоне репаративных процессов слизистой оболочки влагалища и шейки матки. В группе сравнения у 60% (n = 6) сохранился бактериологически подтвержденный дисбаланс влагалища со средней концентрацией *Lactobacillus* — 10³–10⁴ КОЕ/мл.

Обнаружено, что ФТ восстанавливает функциональную активность полиморфноядерных нейтрофилов крови и цервикального секрета, биоценоз влагалища, баланс провоспалительных и противовоспалительных факторов в цервикальной слизи.

Выводы

Применение метода ФТ в составе комплексного лечения пациенток с осложнением ПТО (III или IV степени по POP-Q) — ДЯ влагалища и шейки матки — позволяет статистически значимо повысить эффективность локальной фармакотерапии, позитивно отражается на регенерации, улучшает клиническое течение и отдаленные результаты.

Данные, полученные в результате исследования, демонстрируют высокий уровень показателей безопасности использования полихроматического некогерентного поляризованного света. Лечение не требует анестезиологического пособия, способ неинвазивен, что полностью исключает риск кровотечения и инфицирования. Методическая доступность позволяет реализовать возможность повсеместного внедрения метода в гинекологическую практику.

Литература/References

1. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В. и др. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2013; 1: 16–21. [Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Ivanova A.V. et al. Modern genetic aspects of pelvic prolapse in women. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction* 2013; 1: 16–21. (In Russ.).]
2. Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология* 2014; 10: 104–110. [Apolihina I.A., Dikke G.B., Kochev D.M. Modern therapeutic and prophylactic tactics for women with genital descent and prolapse. *Doctors' knowledge and practical skills. Obstetrics and gynecology* 2014; 10: 104–110. (In Russ.).]
3. Радзинский В.Е. Перинеология. Эстетическая гинекология. М.: StatusPraesens, 2020. [Radzinsky V.E. Perineology. *Aesthetic gynecology*. М.: StatusPraesens, 2020. (In Russ.).]
4. Сухих Г.Т. Тактика врача — акушера-гинеколога. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Sukhikh G.T. *The tactics of an obstetrics and gynecology doctor. Practical guide*. М.: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.).]

СВЕТОТЕРАПИЯ БИОПТРОН

СОВРЕМЕННЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Швейцарский медицинский прибор БИОПТРОН является источником полихроматического поляризованного света и уже более 25 лет успешно применяется в различных областях медицины. Лечебное воздействие обусловлено разнообразием позитивных эффектов, индуцируемых этим светом: улучшение микроциркуляции, стимуляция обменно-трофических и репаративных процессов, противовоспалительное, иммуномодулирующее и обезболивающее действие.

Клинические исследования, проведенные в ведущих научных центрах России, доказали эффективность метода в лечении многих гинекологических заболеваний:

- Вульвовагиниты неспецифической этиологии
- Хронические воспалительные заболевания придатков матки
- Эндометриоз
- Эрозия шейки матки
- Генитальный герпес
- ВПЧ-ассоциированные цервициты
- Ускорение заживления ран в послеоперационном и послеродовом периоде.

Метод может применяться самостоятельно, но чаще используется в комплексе со стандартными лечебными мероприятиями, позволяя сократить период клинических проявлений заболеваний и ускорить процесс выздоровления.

Регистрационное удостоверение Минздрава РФ
№ РЗН 2016/4392 от 04.07.2016
Декларация о соответствии от 01.07.2019



Биоптрон 2



Биоптрон Про1



Биоптрон MedAll



Контактный центр ООО «ЦЕПТЕР Интернациональ»:

8-800-2002-700 (Звонки по России бесплатны)

www.zepter.ru     /Zepter.Russia


zepter[®]
INTERNATIONAL
живи лучше • живи дольше

5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Гинекология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Gynecology: National Guidelines. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.).]
6. European Association of Urological Infections. 2019. URL: www.uroweb.org.
7. Dietz H.P. Australian Family Physician 2015; 44 (7): 446–452.
8. Сур М.-П., Wong V., Kruger J. et al. Pelvic floor morphometry and function in women with and without puborectalis avulsion in the early postpartum period. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2016.
9. Ding J., Chen C., Song X.C. et al. Changes in prolapse and urinary symptoms after successful fitting of a ring pessary with support in women with advanced pelvic organ prolapse: a prospective study. Urology 2016; 87: 70–75.
10. Гуляр С.А. Антология светотерапии. Медицинские биоптрон-технологии (теория, клиника, перспективы). Сборник научных трудов. Киев: Изд-во Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины (цикл «Высокие технологии долголетия»), 2009. 1024 с. [Gulyar S.A. Anthology of Light Therapy. Medical bioptron technologies (theory, clinical findings, perspectives). Collection of scientific papers. Kiev: Physiology Institute Publishing house. A.A. Bogomolets NAS of Ukraine (cycle «High technologies of longevity»), 2009. 1024 p. (In Russ.).]
11. Аполихина И.А., Уруймагова А.Т., Тетерина Т.А. Современные возможности и перспективы развития эстетической гинекологии. Медицинский оппонент 2019; 3 (7): 63–69. [Apolikhina I.A., Uruymagova A.T., Teterina T.A. Modern opportunities and prospects for the development of aesthetic gynecology. Meditsinskiy opponenent = Medical opponenent 2019; 3 (7): 63–69. (In Russ.).]
12. Gambichler T., Terras S., Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2013; 31 (4): 438–454.

Вклад авторов. И.А. Аполихина: концепция и дизайн исследования; А.С. Саидова, А.Е. Бычкова, А.Е. Долгорукая, А.Р. Арустамян: обзор публикаций по теме статьи; А.С. Саидова, А.Е. Бычкова, А.С. Саидова, А.Е. Долгорукая, А.Р. Арустамян: сбор и обработка материала; А.Е. Долгорукая, А.Р. Арустамян: статистическая обработка данных; А.Е. Долгорукая, А.Р. Арустамян: написание текста рукописи; И.А. Аполихина: редактирование текста рукописи.

Authors contributions. I.A. Apolikhina: developing concept and research design; A.S. Saidova, A.E. Bychkova, A.E. Dolgorukaya, A.R. Arustamyan: reviewing publications on the topic of the article; A.S. Saidova, A.E. Bychkova, A.E. Dolgorukaya, A.R. Arustamyan: obtaining and processing data; A.E. Dolgorukaya, A.R. Arustamyan: statistical data processing; A.E. Dolgorukaya, A.R. Arustamyan: paper writing; I.A. Apolikhina: editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.11.2020.

Принята к публикации: 16.11.2020.

Article received: 10.11.2020.

Accepted for publication: 16.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства РФ (Сеченовский университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Долгорукая Алина Евгеньевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

Арустамян Анжелика Рубеновна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Apolikhina Inna Anatolievna, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSU of Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Saidova Aina Salavdinovna, PhD, Doctor — Obstetrician-Gynecologist in the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Bychkova Anastasia Evgenievna, Obstetrics and Gynecology Doctor at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Dolgorukaya Alina Evgenievna, a student of the Medical Faculty of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. Address: 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

Arustamyan Anzhelika Rubenovna, student of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

УДК 618.714-005.1-089

Современный подход к консервативному лечению послеродовых кровотечений при помощи баллонной тампонады матки

А.А. Михеева, Р.Г. Шмаков, д.м.н., профессор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

UDC 618.714-005.1-089

РЕЗЮМЕ. В настоящее время управляемая баллонная тампонада (УБТ) является целесообразным методом профилактики и лечения акушерских кровотечений (АК). Его эффективность составляет 95–97%. Проведен систематический анализ литературных данных о возможности профилактики и лечения послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады (БТ) матки. Проанализированы основные этиологические факторы, приводящие к развитию АК. Анализ литературных данных привел к выводу о высокой эффективности БТ матки как консервативного метода остановки кровотечения, позволяющего избежать хирургического гемостаза у большинства пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ, АКУШЕРСКОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, ГИПОТОНИЧЕСКОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА МАТКИ, БАЛЛОН БАКРИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Михеева А.А., Шмаков Р.Г. Современный подход к консервативному лечению послеродовых кровотечений при помощи баллонной тампонады матки. *Медицинский оппонент* 2020; 3 (11): 53–59.

Modern Approach to Conservative Treatment of Postpartum Hemorrhage Using Balloon Tamponade of the Uterus

A.A. Mikheeva, R.G. Shmakov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Currently, the controlled balloon tamponade (UBT) is a reasonable method for prevention and treatment of obstetric bleeding, its effectiveness is 95–97%. A systematic analysis of literature on the possibility of prevention and treatment of postpartum hypotonic bleeding by the method of uterine balloon tamponade was carried out. The main etiological factors leading to the development of obstetric bleeding have been analyzed. Analysis of the literature allowed us to conclude that uterine balloon tamponade is highly effective as a conservative method for bleeding control, which allows avoiding surgical hemostasis in most patients.

KEYWORDS: PREGNANCY, CHILDBIRTH, OBSTETRIC HEMORRHAGE, HYPOTONIC BLEEDING, UTERINE BALLOON TAMPONADE, BACRY BALLOON

FOR CITATION: Mikheeva A.A., Shmakov R.G. Modern approach to conservative treatment of postpartum hemorrhage using balloon tamponade of the uterus. *Medical opponent* = *Medical opponent* 2020; 3 (11): 53–59.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), акушерские кровотечения занимают лидирующую позицию в структуре причин материнской смертности (МС), варьируя от 19,9 до 36,2%. Каждый год они уносят жизни 127 000 женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Согласно национальным статистическим данным, в США прямой показатель МС, свя-

занной с беременностью, составляет примерно 7–10 пациенток на 100 000 родов. Около 8% из этих смертей вызваны послеродовыми кровотечениями (ПРК). По данным стран Западной Европы, ПРК являются ведущей причиной МС, составляя 9–17% случаев. По последним сведениям бюллетеня Американского колледжа акушеров и гинекологов, в год происходит 140 000 случаев материнской смертности, примерно каждые 4 минуты от ПРК погибает 1 женщина. За пе-

риод с 1990 по 2015 год МС в мире снизилась почти на 44% [44]. Как сообщает ВОЗ, в 2015 году материнская смертность во время и после беременности и родов составила примерно 303 000 женщин. Почти все случаи МС происходят в развивающихся странах, в странах с низким уровнем доходов. Согласно материалам ВОЗ, послеродовые кровотечения определяются как потеря крови объемом более 500 мл после вагинальных родов или более 1 000 мл после кесарева сечения. Кровотечение возглавляет так называемую «большую пятерку» (big five) причин МС. К предотвратимым (управляемым) причинам материнской смертности относят те, которые напрямую зависят от своевременности и качества оказываемой акушерской помощи. Среди основных управляемых причин МС, наряду с сепсисом и последствиями прерывания беременности (аборта), акушерские кровотечения занимают лидирующую позицию [3].

Вызывает интерес тот факт, что в структуре АК преобладают гипотонические послеродовые, на долю которых, по данным разных авторов, приходится до 70% случаев [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Остановку кровотечения при родах и после них обеспечивает сокращение матки, которое, по сути, является главным механизмом остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки [10, 11]. Наиболее широко известна теория «четырех Т» (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2000), отражающая особенности течения беременности, родов и послеродового периода, которые вызывают развитие ПРК [10].

Баллонная тампонада матки

В послеродовом периоде алгоритм традиционно-го протокола профилактики и борьбы с акушерским кровотечением (наряду с утеротонической терапией) включает ручное обследование полости матки [4, 5, 6]. Согласно последним рекомендациям ВОЗ и клиническим рекомендациям «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (2018), в случаях рефрактерного кровотечения в качестве завершающего звена первой линии мероприятий следует произвести баллонную тампонаду матки.

Говоря об особенностях АК, нельзя не вспомнить морфологические исследования, выполненные на обширном трупном материале в медицинской школе Университета Буэнос-Айреса аргентинским профессором J.M. Palacios Jaraquemada. Его неординарные анатомические изыскания, сделанные с педантичной скрупулезностью с использованием специальных вспомогательных методик, убедительно показали, что с точки зрения кровоснабжения женские репродуктивные органы имеют две отдельные, четко обособленные части [13]. На основе полученных результатов J.M. Palacios Jaraquemada первым в 2005 году в номенклатуру репродуктивной анатомии женщины ввел новые термины — сегменты S1 и S2. Согласно предложенной концепции, сегмент S1 представлен телом матки, а S2 составляют нижний сегмент и шейка матки, верхняя часть влагалища и прилегающие области параметрия [13]. Так, кровоснабжение тела матки (сегмент S1) обеспечивается в основном восходящей ветвью маточной артерии и в меньшей степени нисходящей ветвью яичниковой артерии, а сегмент S2 характеризуется определенной уникальностью

кровоснабжения [13]. Наряду с тем, что в системе его кровоснабжения присутствует значительно большее число самостоятельных артерий, имеющих разное происхождение, все они объединены многочисленными анастомозами в единую экстенсивную сосудистую систему, которая во время беременности функционирует с максимальной интенсивностью. По плотности и количеству коллатералей и соединений сосудистая система органов малого таза не имеет аналогов в человеческом теле. Именно поэтому перекрытием кровотока в одном отдельно взятом сосуде в сегменте S2 ограничить объем кровопотери зачастую не удастся [13]. Этим объясняется тот факт, что при успешной попытке любым известным способом редуцировать кровоток только в маточной артерии коллатеральная циркуляция в других анастомозирующих с ней артериях (внутренней срамной, нижней пузырной, влагалищной, нижней ягодичной и др.) будет вносить свой трудноконтролируемый вклад в общую кровопотерю [13, 14].

Факт немедленного включения коллатерального кровообращения был подтвержден при перевязке артерий на различных уровнях: начиная с маточной, далее — внутренней подвздошной, вплоть до временной окклюзии общей подвздошной артерии [12, 14]. Следует отметить, что чем дистальнее от матки пытаться блокировать ее перфузию, тем выше вероятность получения сопутствующей тяжелой ишемизации соседних органов и тканей: мочевого пузыря, ягодичной области и даже нижней конечности. При выборе конкретной тактики указанные риски осложнений, безусловно, перевешивают теоретическую возможность остановки маточного кровотечения таким способом. Для оперирующего акушера-гинеколога концепция сегментов S1 и S2 имеет громадное практическое значение (рис. 1) [14]. Так, если при кровотечении



Рисунок 1. Вид пузырно-влагалищного пространства с разграничением секторов S1 и S2. J.M. Palacios-Jaraquemada

Figure 1. View of the Vesicovaginal space with delimitation of sectors S1 and S2. J.M. Palacios-Jaraquemada

из сегмента S1 (тело матки) адекватным вариантом лечения будет перевязка восходящей ветви маточной артерии и яичниковой артерии, то остановка кровотечения из сегмента S2 представляет собой значительно более сложную задачу [14]. Если, например, источником кровотечения является разрыв влагалища (сегмент S2), то схоластический подход — перевязка или эмболизация маточной артерии и даже экстирпация матки — не спасет женщину от смерти. Здесь требуются другие методы лечения [14].

Структурно-функциональными особенностями нижнего сегмента матки обусловлен целый ряд факторов, предрасполагающих к упорному кровотечению: скудное количество мышечной ткани и ее ограниченная сократительная способность; малозначимое практическое влияние утеротоников на эту часть матки. Более того, кровотечение зачастую имеет место на фоне хорошо сократившейся матки [13]. При низком прикреплении плаценты в этой бедной мышечной ткани области происходит формирование новой, чрезвычайно активной системы маточно-плацентарного кровообращения. А остановка кровотечения из сосудов плацентарной площадки при отделении плаценты в первую очередь обусловлена мощным сокращением окружающих мышечных волокон, которых здесь недостаточно. При этом чрезвычайно развитая система коллатералей в сегменте S2 обрекает на неудачу попытку остановки кровотечения в нижнем сегменте при лигировании отдельных сосудов [14].

При задаче такой сложности наиболее эффективным является проведение проксимального (максимально приближенного к матке) воздействия на источник кровотечения: оказание прямого компрессионного воздействия на открытые сосуды, смыкание их просвета, остановка кровотечения, кровоснабжение [13, 14]. Существует несколько акушерских методик лечения кровотечения, основанных на принципе прямого давления на кровоточащий сосуд. В первую очередь это использование внутриматочного баллона, оказывающего непосредственное давление на спиральные артерии плацентарной площадки.

Одним из наиболее распространенных консервативных методов механической остановки кровотечения при гипотонии матки на протяжении долгого времени считалась тампонада полости специально изготовленными марлевыми бинтами (тампонада матки по J.A. Dührssen). Однако еще в 1972 году Н.С. Бакшеев установил, что в таких случаях кровотечение продолжится и после этой процедуры, но врач его некоторое время не будет видеть. Вначале создается впечатление отсутствия кровотечения, что нередко задерживает или даже останавливает переход к более радикальным мероприятиям по его остановке. Когда же оно появляется через тампон, становится очевидным, что упущено время для спасения больной. Поэтому автор называет этот метод не только бесполезным, но и вредным.

Идея замены марлевого тампона резиновым баллоном не нова. Еще в 1855 году Scanzoni предложил для остановки кровотечения вводить в полость матки резиновый шар, который заполнялся воздухом или водой. По мнению автора, эти манипуляции прекращали видимое кровотечение, хотя сдавливания сосудов матки не происходило, и родильницы поги-

Структурно-функциональными особенностями нижнего сегмента матки обусловлен целый ряд факторов, предрасполагающих к упорному кровотечению: скудное количество мышечной ткани и ее ограниченная сократительная способность; малозначимое практическое влияние утеротоников на эту часть матки. Более того, кровотечение зачастую имеет место на фоне хорошо сократившейся матки



бали от внутреннего (внутриматочного) кровотечения. Chassagny в 1880 году опубликовал работу, в которой предлагал вводить сдвоенный баллон в матку и во влагалище. Он считал, что такой метод является более эффективным, чем использование одного баллона. S. Drinhausen в 1896 году указывал на применение полого баллона. Его вводили в полость матки при атоническом кровотечении и раздували воздухом или жидкостью. Такой баллон в силу своей эластичности облегает внутреннюю поверхность матки и сдавливает сосуды области плацентарного ложа. Holtz в 1951 году предложил для внутриматочной тампонады баллон из специальной резины, который после введения в матку заполняется воздухом. Следует отметить, что заполнение баллона воздухом (даже кислородом) вызывает большие опасения в смысле возможности возникновения воздушной эмболии при нарушении его целостности. Различные виды стерилизации баллонов также снижают их эластичность и повышают угрозу воздушной эмболии. Отсутствие эластичных, легко растягивающихся и в то же время прочных материалов надолго отложило использование БТ матки в качестве рутинного мероприятия при кровотечениях — вплоть до 2003 года, когда были опубликованы результаты исследования, в котором применяли тампонаду матки с использованием презерватива и полой трубки, соединенной с ним, по которой его заполняли жидкостью. Sayeba Akhter и соавторы (2003) позиционировали данный метод как высокоэффективный.

В мировой практике с целью маточной тампонады акушеры-гинекологи использовали и продолжают использовать несколько видов баллонов, в том числе применяемых в других областях медицины. Это зонд Линтона — Нахласа (Linton — Nachlas), в основном применяемый при варикозном расширении желудочных вен, пищеводно-желудочный зонд Сенгстакема — Блекмора (Sengstaken — Blakemore) (1994–1997), урологический катетер Фолея (Foley),



Рисунок 2. Баллон Бакри

Figure 2. Bakri balloon

двухходовой силиконовый Rusch (2001). Я.Г. Жуковским был создан баллонный катетер (баллон «Оптимисс», производитель — ООО «ГинаМед», Россия). Метод УБТ, разработанный Я.Г. Жуковским, основан на законе сообщающихся сосудов. Открытый контур позволяет жидкости перемещаться между баллоном и резервуаром. При этом эластичный баллон, помещенный в матку, самостоятельно реагирует на изменения ее тонуса. При расслаблении матки в баллон поступает дополнительное количество раствора из резервуара. Он увеличивается в размере и сохраняет заданное давление на стенку матки. Если матка начинает сокращаться, то избыток жидкости из баллона возвращается обратно в резервуар [10]. Наиболее часто используемый в мире вид для внутриматочной тампонады — специализированный внутриматочный Бакри (Bacri; 2009), представляющий собой закрытый контур.

БТ матки быстро завоевала популярность в разных странах и часто используется при акушерском кровотечении прежде, чем приступить к хирургическим вмешательствам, с целью его остановки. [15, 16, 17]. Тампонаду матки относят к первой линии лечения послеродового кровотечения, резистентного к консервативным методам. Кроме того, она может быть использована и при кровотечении после выкидыша и других клинических ситуациях в гинекологической практике [18, 19, 20, 21, 22]. Применение тампонады матки баллоном Бакри (рис. 2) возможно при влагиалищных родах и при кесаревом сечении [23, 25, 24, 26]. Эффективность метода, по данным L. Aibar и соавторов, оцениваемая с позиции отсутствия необходимости перехода к хирургическому гемостазу, составила 87,5%, что позволило исключить необходимость инвазивных процедур и сократить пребывание в стационаре [27]. Сравнив внутриматочную тампонаду и поэтапный хирургический гемостаз (компрессионный шов по В-Lynch и перевязка маточных артерий), китайские ученые не увидели существенного различия в объеме итоговой кровопотери, частоте гемотрансфузии и общей эффективности метода и пришли к выводу, что внутриматочная тампонада — наименее инвазивный и наиболее доступный способ остановки кровотечения — должна быть принята в качестве выбора для начала второй линии терапии при неэффективности первой [30, 31, 32].

Проследив судьбу рожениц, перенесших кровопотерю и ее остановку с помощью тампонады мат-

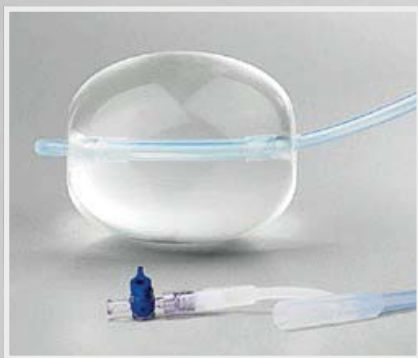
ки баллоном Бакри, большинство зарубежных исследователей не отметили развитие каких-либо близких или отдаленных осложнений, негативного влияния на будущую фертильную функцию [33, 34, 35]. Акушеры-гинекологи из Азии и европейских стран едины во мнении, что применение БТ является простым и эффективным консервативным методом остановки послеродового кровотечения, снижающим необходимость в более агрессивных (инвазивных) хирургических процедурах [36, 37, 38, 39].

В систематическом обзоре и метаанализе Sebastian Suarez и соавторы (2020) оценили эффективность и безопасность баллонной тампонады матки при лечении послеродовых кровотечений. Были проанализированы электронные базы данных с момента их создания по август 2019 года. Они включали 4 729 женщин. Общий показатель положительных исходов применения баллона составил 85,9% (95%-ный доверительный интервал — 83,9–87,9%). Высокие показатели эффективности использования баллона были при атонии матки (87,1%), предлежании плаценты (86,8%), при вращении плаценты (66,7%) [28]. Метаанализ двух нерандомизированных исследований показал, что БТ матки для лечения тяжелых послеродовых кровотечений значительно снижает применение артериальной эмболизации (относительный риск — 0,29; 95%-ный интервал достоверности — 0,14–0,63). В целом частота осложнений, связанных с использованием баллонной тампонады матки, была низкой (<6,5%). Таким образом, авторы пришли к выводу, что БТ матки имеет высокий процент успеха при лечении тяжелых послеродовых кровотечений и является безопасной [29].

Исследование, проведенное в Турции за период с апреля 2010 по апрель 2013 года, включало несколько методов остановки ПРК: наложение компрессионных швов, перевязку маточных артерий, маточную тампонаду баллоном Бакри. Общий уровень успеха внутриматочной БТ составил 70%, а поэтапного хирургического гемостаза (компрессионного шва и перевязки маточных артерий) — 72,7%. Авторы пришли к выводу, что сочетание двух данных методик увеличивает эффективность и является многообещающим [40].

По наблюдениям N. Danisman и В. Кауа, в случаях перевязки внутренних подвздошных артерий после примененных шва по В-Lynch и баллона Бакри пациентки реже нуждались в гистерэтомии по сравнению с женщинами, у которых эти методы были применены как самостоятельные. Авторам данные способы кажутся более эффективными в борьбе с массивной кровопотерей в сочетании с перевязкой внутренних подвздошных артерий. Однако они считают, что шов по В-Lynch и тампонаду баллоном Бакри можно использовать в ЛПУ с ограниченными ресурсами, где перевязка внутренних подвздошных артерий невозможна [41].

В зарубежных статьях освещается вопрос применения баллона Бакри при предлежании плаценты как одного из главных факторов риска массивной кровопотери во время кесарева сечения. Часто метод используется в сочетании с компрессионными швами на матку, что увеличивает его эффективность. Авторы из Японии, исходя из своей практики использования тампонады матки баллоном Бакри с компрессионными маточными швами, не наблюдали



Bakri

ПОСЛЕРОДОВОЙ БАЛЛОН

Используется для временного контроля или уменьшения послеродового кровотечения. После наполнения стерильной жидкостью послеродовой баллон Bakri может обеспечить лечение послеродового кровотечения путем приложения давления к стенкам матки.

Баллон Bakri:

- может использоваться после естественных родов или родов с помощью кесаревого сечения;
- применяется в клинической практике более 10 лет;
- может использоваться с компрессионными швами по Б-Линчу, если это клинически оправданно;
- изготовлен из безлатексного силикона.



Номер для заказа	Номер образца изделия	Катетер, Fr	Длина, см	Объем баллона, мл
G24237	J-SOSR-100500	24	54	500

Некоторые продукты или номера образца могут быть доступны не на всех рынках. Для получения более подробной информации обратитесь к местному представителю Cook или в Службу обслуживания клиентов.



www.cookmedical.com

Москва
Телефон +7 (495) 956-13-09
rh@schag.ru · www.schag.ru



На правах рекламы

краткосрочных побочных эффектов и рекомендуют данную практику обязательной в случаях родоразрешения по поводу предлежания плаценты [42, 43].

Выводы

Существующий опыт доказывает высокую клиническую эффективность баллона Бакри как консервативного метода остановки кровотечения, позволяющего избежать хирургического этапа [36, 40]. Его преимущество заключается в возможности контролировать кровотечение с помощью имеющегося отверстия и производить промывание полости матки. Возможный временной промежуток использования баллона составляет от 6 до 24 ча-

сов. Клиницисты и исследователи, рассматривающие управляемую БТ матки как часть протокола оказания помощи при послеродовом кровотечении, сходятся в едином мнении: метод не требует специальных навыков медицинского персонала и может быть использован в учреждениях родовспоможения любого уровня [27, 28, 37]. Не вызывает сомнения тот факт, что практикующему врачу целесообразно применять новые технологии, отличающиеся малой инвазивностью, простотой и быстротой применения, а главное — доступностью в любом лечебном учреждении. Очевидно, что БТ как нехирургический метод остановки ПРК должен более активно применяться в ежедневной акушерской практике.

Литература/References

- Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2 (6): 323–33.
- Ящук А.Г., Лutfаракhманов И.И., Мусин И.И. и др. Органосохраняющие операции при истинном приращении плаценты. *Практическая медицина* 2019; 4 (14): 52–6. [Yashchuk A.G., Lutfarakhmanov I.I., Musin I.I. et al. Organ-preserving operations in true placental augmentation. *Practical medicine* 2019; 4 (17): 52–6. (In Russ.)].
- Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Медведева А.А. Анестезиологическая тактика при родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения. *Медицинский оппонент* 2018; 1 (4): 51–57. [Korolev A.Yu., Pyregov A.V., Fyodorova T.A., Medvedeva A.A. Anesthesia tactics for delivery of pregnant women with a high risk of bleeding. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2018; 1 (4): 51–57. (In Russ.)].
- Атласов В.О., Куликова Н.А., Долгов Г.В. и др. Опыт применения управляемой баллонной тампонады матки при гипотонических послеродовых кровотечениях. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2012; 4 (40): 33–5. [Atlasov V.O., Kulikova N.A., Dolgov G.V. et al. Experience in the use of controlled balloon tamponade of the uterus in hypotonic postpartum bleeding. *Bulletin of the Russian military-medical academy* 2012; 4 (40): 33–5. (In Russ.)].
- Бабич Д.А., Баев О.Р., Шмаков Р.Г. Применение баллонных катетеров для подготовки шейки матки к родам. *Медицинский оппонент* 2018; 1 (2): 24–31. [Babich D.A., Baev O.R., Shmakov R.G. Balloon catheters for cervical ripening and labor induction. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2018; 1 (2): 24–31. (In Russ.)].
- Жаркин Н.А., Веровская Т.А., Воропаева Т.М. Эффективность баллонной тампонады при акушерских кровотечениях. Многоцентровое исследование. *Медицинский алфавит* 2010; 3 (13): 37–8. [Zharkin N.A., Verovskaya T.A., Voropaeva T.M. The effectiveness of balloon tamponade in obstetric bleeding. Multicenter study. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet* 2010; 3 (13): 37–8. (In Russ.)].
- Идрисова Х.С., Курбанова Д.Ф. Применение баллонной тампонады в акушерской практике. *Материалы XIX Международной научной конференции «Онкология — XXI век», V Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XIX Международной научной конференции «Здоровье нации — XXI век». Пермь; 2015: 167–72. [Idrisova Kh.S., Kurbanova D.F. Application of balloon tamponade in obstetric practice. Materials of the XIX International Scientific Conference «Oncology — XXI Century», V Italian-Russian Scientific Conference on Oncology and Endocrine Surgery, XIX International Scientific Conference «Health of the Nation — XXI Century». Permian; 2015: 167–72. (In Russ.)].*
- Лакатosh В.П., Никитина Ю.А., Горобец Е.И. и др. Клинический опыт применения баллонной тампонады матки при гипотонических маточных кровотечениях во время кесарева сечения. *Здоровье женщины* 2013; 7 (83). [Lakatosh V.P., Nikitina Yu.A., Gorobets E.I. et al. Clinical experience with the use of uterine balloon tamponade in hypotonic uterine bleeding during cesarean section. *Woman's health* 2013; 7 (83). (In Russ.)].
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011. 688 с. [Radzinskii V.E. *Obstetric aggression*. М.: StatusPraesens, 2011. 688 p. (In Russ.)].
- Жуковский Я.Г., Кукарская И.И. Управление риском: режим тотального контроля. Баллонная тампонада Жуковского и новая акушерская практика. *StatusPraesens* 2013; 3 (14): 2–8. [Zhukovskii Ya.G., Kukarskaya I.I. Risk management: total control mode. *Zhukovsky's balloon tamponade and new obstetric practice*. *StatusPraesens* 2013; 3 (14): 2–8. (In Russ.)].
- Субханкулова А.Ф., Фаткуллин И.Ф. Акушерские кровотечения: клинический протокол в помощь практическому врачу. *Ульяновский медицинский биологический журнал* 2016; 2: 112–6. [Subkhankulova A.F., Fatkullin I.F. *Obstetric bleeding: clinical protocol to help the practitioner*. *Ulyanovsk Medical Biological Journal* 2016; 2: 112–6. (In Russ.)].
- Palacios-Jaraquemada J.M. Study of the uterine blood supply and its application in minimal surgical procedures. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2009; 6 (18): 1–2.
- Palacios-Jaraquemada J.M. Accurate nomenclature of pelvic vessels. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (3): e7.
- Palacios-Jaraquemada J.M. Postpartum hemorrhage: new management? *Fertil. Steril.* 2008; 90 (3): 895–896.
- Brown H., Okeyo S., Mabeya H. et al. The Bakri tamponade balloon as an adjunct treatment for refractory postpartum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 135 (3): 276–280.
- Marasinghe J.P., Plessis J. Du, Epitawela D. et al. Management of postpartum haemorrhage with uterine balloon tamponade: the way forward. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015; 55 (4): 315–317.
- Karaman E., Alkış İ., Han A. et al. Conservative management of postpartum hemorrhage. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 54 (6): 801–802.
- Cengiz H., Dagdeviren H., Kaya C. et al. Successful management of a second-trimester post-abortion hemorrhage with the Bakri balloon tamponade. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015; 42 (2): 246–247.
- Karakida N., Yanazume S., Mori M. et al. Genital bleeding hemostasis in gynecologic neoplasm with balloon tamponade: New treatment option. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43 (6): 1084–1088.
- Ortega-Castillo V.M., Espino y Sosa S., Herrerias-Canedo T. Obstetric hemorrhage control Bakri balloon. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2013; 81 (8): 435–439.
- Patacchiola F., D'Alfonso A., Di Fonso A. et al. Intrauterine balloon tamponade as management of postpartum haemorrhage and prevention of haemorrhage related to low-lying placenta. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016; 39 (4): 498–499.
- Van de Velde M., Diez C., Varon A.J. Obstetric hemorrhage. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015; 28 (2): 186–190.

23. Alouini S., Bedouet L., Ramos A. et al. Bakri balloon tamponade for severe post-partum haemorrhage: efficiency and fertility outcomes. *Journal 139 Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction (Paris) 2015; 44 (2): 171–175.*
24. Laas E., Bui C., Popowski T. et al. Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intrauterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 207 (4): 281.e1-e7.*
25. Martin E., Legendre G., Bouet P.E. et al. Maternal outcomes after uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015; 94 (4): 399–404.*
26. Vintejeux E., Ulrich D., Mousty E. et al. Success factors for Bakri balloon usage secondary to uterine atony: a retrospective, multicentre study. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2015; 55 (6): 572–577.*
27. Aibar L., Aguilar M.T., Puertas A. et al. Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92 (4): 465–467.*
28. Suarez S., Conde-Agudelo A., Borovac-Pinheiro A. et al. Uterine balloon tamponade for the of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology 2020; 293: 1–43.*
29. Ali A.S., Faraag E., Mohammed M. et al. The safety and effectiveness of Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*
30. Darwish A.M., Abdallah M.M., Shaaban O.M. et al. Bakri balloon versus condom-loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2017; 1–7.*
31. Rydze R., Dixon K., Greely J.T. et al. Use of an obstetric balloon for postabortion hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet. Gynecol. 2015; 126 (5): 1019–1021.*
32. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *VJOG 2015; 122 (2): 202–210.*
33. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Проблемы аутогемодонорства в современном акушерстве. *Вестник Российской военной-медицинской академии 2014; 4: 279–283.* [Vetrov V.V., Vasiliev V.E., Ivanov D.O. et al. Problems of autohemodonation in modern obstetrics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2014; 4: 279–283.* (In Russ.)].
34. Cekmez Y., Ozkaya E., Öcal F.D. et al. Experience with different techniques for the management of postpartum hemorrhage due to uterine atony: compression sutures, artery ligation and Bakri balloon. *Irish Journal of Medical Science 2015; 184 (2): 399–402.*
35. Tadakawa M., Sugawara J., Saito M. et al. Fertility and pregnancy outcomes following B-Lynch sutures for post-partum hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2015; (41): 559–564.*
36. Alouini S., Bedouet L., Ramos A. et al. Bakri balloon tamponade for severe post-partum haemorrhage: efficiency and fertility outcomes. *Journal 139 Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction (Paris) 2015; 44 (2): 171–175.*
37. Gauchotte E., De La Torre M., Perdriolle-Galet E. et al. Impact of uterine balloon tamponade on the use of invasive procedures in severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017; 96 (7): 887–882.*
38. Natarajan A., Kamara J., Ahn R. et al. Provider experience of uterine balloon tamponade for the management of postpartum hemorrhage in Sierra Leone. *Int. J. Gynaecol. Obstet. 2016; 134 (1): 83–86.*
39. Natarajan A., Alaska Pendleton A., Nelson B.D. et al. Provider experiences with improvised uterine balloon tamponade for the management of uncontrolled postpartum hemorrhage in Kenya. *Int. J. Gynaecol. Obstet. 2016; 135 (2): 210–213.*
40. Cekmez Y., Ozkaya E., Öcal F.D. et al. Experience with different techniques for the management of postpartum hemorrhage due to uterine atony: compression sutures, artery ligation and Bakri balloon. *Irish Journal of Medical Science 2015; 184 (2): 399–402.*
41. Danisman N., Kahyaoglu S., Celen S. et al. The outcomes of surgical treatment modalities to decrease «near miss» maternal morbidity caused by peripartum hemorrhage. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences 2014; 18 (7): 1092–1097.*
42. Hiroaki S., Miyamoto M., Ishibashi H. et al. Analysis of prophylactic Bakri balloon tamponade failure in patients with placenta previa. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2019; 58 (1): 159–163.*
43. Matsubara S. An easy insertion procedure of Bakri balloon during cesarean section for placenta previa: use of Nelaton rubber catheter. *Archives of Gynecology and Obstetrics 2014; 290 (4): 613–614.*
44. Материнская смертность. Всемирная статистика здравоохранения, 2014, г. Женева, ВОЗ. Информационный бюллетень 2015; 348. [Maternal mortality. World Health Statistics 2014, Geneva, WHO. Fact Sheet 2015; 348. (In Russ.)].

Вклад авторов. А.А. Михеева, Р.Г. Шмаков: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions: A. A. Mikheeva, R.G. Shmakov: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.11.2020.

Принята к публикации: 27.11.2020.

Article received: 23.11.2020.

Accepted for publication: 27.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михеева Александра Андреевна, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru.

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-72-00. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHOR INFORMATION

Mikheeva Alexandra Andreevna, post-graduate student of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

Shmakov Roman Georgievich, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Obstetrics of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-72-00. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 616.5-083.4-053.32

Уход за кожей новорожденного и профилактика повреждений

И.И. Рюмина, д.м.н, профессор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье подробно описаны особенности кожи новорожденных, рассматриваются рекомендации по уходу за ней, актуальные для неонатологической практики. Отмечены факторы, влияющие на возникновение кожных заболеваний и повреждений, возможности их предотвращения. Представлены рекомендации, направленные на дальнейшую оптимизацию ухода за кожей новорожденных, особенно недоношенных и тяжелобольных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОЖА, НОВОРОЖДЕННЫЕ, УХОД, ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ, ОЧИЩЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рюмина И.И. Уход за кожей новорожденного и профилактика повреждений. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 60–64.

UDC 616.5-083.4-053.32

Infant Skin Care and Injury Prevention

I.I. Ryumina

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The article describes in detail the peculiarities of the infant skin, discusses care recommendations, relevant for neonatological practice. The factors influencing the occurrence of skin diseases and injuries, the possibility of their prevention are described. Recommendations for further skin care optimization for newborns, especially prematurely-born and seriously ill patients are presented.

KEYWORDS: SKIN, NEWBORN, CARE, SKIN LESIONS, CLEANING

FOR CITATION: Ryumina I.I. Infant skin care and injury prevention. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2020; 3 (11): 60–64.

Введение

Развитие относительно непроницаемого кожного барьера является одним из главных условий адаптации новорожденного к внеутробному существованию. Причем не менее важным, чем адаптация сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Кожа, помимо механического барьера, обеспечивает многие функции, необходимые для выживания ребенка, в том числе регулирует трансэпидермальную потерю воды, защищает от обезвоживания и ее избыточного проникновения, от травм и ультрафиолетового излучения. Также она предотвращает потерю тепла, попадание токсинов, поддерживает электролитный гомеостаз, обеспечивает антимикробную защиту, что является чрезвычайно важным для существования младенца во внеутробной жизни.

Кожа развивается из эктодермального листка. В процессе внутриутробного развития она покрывает мозговую ткань и «изолирует» нервные ганглии, что в дальнейшем обеспечивает взаимо-

действие между центральной нервной системой и окружающей средой [1]. Эпидермис содержит такие слои, как роговой (stratum corneum), слой зернистых клеток (stratum granulosum), остистый (stratum spinosum), а также базальный и ростковый клеточный (stratum germinativum). Все они состоят из кератиноцитов [2]. Тонкий слой эпидермиса кожи новорожденных легко повреждается под влиянием различных механических и химических воздействий, легко отслаивается от дермы. Все это способствует возникновению эпидермолиза. Роговой слой обеспечивает воздушно-жидкостный барьер. Он блокирует попадание физических агентов в кожу и препятствует проникновению бактерий. В верхнем слое дермы отмечается много незрелых соединительно-тканых клеток и тонких коллагеновых волокон. Нижний (сетчатый) слой содержит зрелые фибробласты и толстые коллагеновые волокна. Это свидетельствует о том, что созревание дермы у новорожденных начинается с ее нижних отделов. У младенцев снижена способность клеток кожи к об-

разованию пигмента меланина. Потовые и сальные железы начинают функционировать позднее.

Зрелый и неповрежденный роговой слой эффективно предотвращает инфицирование кожи. Он препятствует микробной инвазии механически и путем формирования кислотной мантии, высвобождения антибактериальных продуктов, включая цитокины, продукты распада липидов и катионные антимикробные пептиды [3]. При рождении ребенка pH поверхности кожи составляет около 6,5, то есть кожные покровы характеризуются нейтральной реакцией, которая постепенно становится более кислой в течение нескольких недель после появления ребенка на свет. Кислая реакция кожи (pH = 5,5), обладает антибактериальным действием, препятствуя росту патогенных бактерий, а также поддерживает эпидермальную целостность барьера, стабилизируя двойную чешуйчатую структуру внутриклеточных липидов.

Профилаггрин, белок — предшественник филагрина, находится в клетках гранулированного слоя. Он расщепляется до свободных аминокислот, урканиновой и пирролидинкарбоновой кислот, известных как естественные факторы увлажнения, и влияет на гидратацию рогового слоя, снижая pH кожи. Десквамация рогового слоя — это строго регулируемый процесс, в котором участвуют протеазы, ингибиторы протеазы и pH кожи, вызывая шелушение. Плотное прилегание клеток зернистого слоя эпидермиса создает барьер, который важен для регулирования трансэпителиальной потери жидкости (ТЭПЖ, TEWL). Скорость ТЭПЖ является мерой проницаемости кожного барьера, высокие значения которой определяются при поврежденной коже. TEWL меняется у новорожденных в течение первых недель после появления на свет [4].

Кожа младенца считается мощным иммунологическим барьером, являясь составной частью врожденного иммунитета [5, 6, 7]. Важную роль в барьерной функции выполняет кожный микробиом. Его развитие в течение первого года жизни ребенка влияет на восприимчивость к инфекции [8]. Первоначальная колонизация кожи зависит от колонизации кишечника и считается важным фактором адаптации малыша после рождения. К защитным механизмам относятся не только роговой слой, являющийся анатомическим барьером, и кислый pH, но и материнская микрофлора, а также антибактериальные пептиды и фагоциты. Грудное вскармливание способствует колонизации и кишечника, и кожи новорожденного микроорганизмами матери [9].

В период внутриутробного развития кожные покровы плода окружены амниотическими водами, которые поддерживают необходимую температуру и химический состав кожи, защищают ее от физических раздражителей и инфекции. В первую минуту после рождения кожа ребенка контактирует с «агрессивной» внешней средой. Это во многом и является причиной первого крика новорожденного, запуская механизмы расправления легких.

Кожа младенца покрыта родовой смазкой (vernix caseosa), которая на 80,5% состоит из воды, белков, липидов (холестерин, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, церамиды) и антимикробных пептидов [10]. Vernix caseosa — естественное очищающее средство, которое обладает противомикробным, антиоксидантным, увлажняющим и заживляющим

действием. Установлено, что vernix удерживает воду в кожных покровах и обеспечивает более высокий уровень гидратации. Удаление первородной смазки повышает pH кожи новорожденного, то есть делает ее более щелочной [11].

Vernix синтезируется в течение последнего триместра беременности и состоит из эмбриональных корнеоцитов, которые содержат большое количество воды. Этим и объясняется способность первородной смазки защищать кожные покровы ребенка от потери влаги. Есть предположение, что легочный сурфактант, синтезирующийся в эмбриональных легких, также играет определенную роль в отделении vernix от поверхности кожи в процессе внутриутробного созревания плода. Он смешивается с амниотической жидкостью, вызывая ее помутнение, что является признанным маркером зрелости легкого. До недавнего времени считалось, что первородная смазка, так же как кровь, меконий и амниотические воды, загрязняет кожу, поэтому ее надо удалить сразу же после рождения. Однако устранение vernix caseosa и купание новорожденного после появления на свет нарушают pH кожи. Согласно современным клиническим рекомендациям, в том числе Всемирной организации здравоохранения, не следует удалять первородную смазку с кожи новорожденных, учитывая потенциально неблагоприятный эффект этой процедуры в родильном зале. При этом купание должно быть отсрочено, по крайней мере на шесть часов после рождения [12].

При каждом осмотре ребенка необходимо оценить состояние кожных покровов и фиксировать его результаты в истории развития новорожденного или в амбулаторной карте. Оценка кожи младенца начинается с волосяного покрова головы, заушных областей, кожи лица и заканчивается кожей стоп. Оценивается, как правило, цвет, сухость или гидратация, тургор, наличие эритемы, образований и повреждений. Нормальная кожа обычно розовая, эластичная, чистая, без патологических образований. Физиологическое шелушение часто наблюдается у доношенных и переносных детей и не требует лечения. Однако за такой кожей необходимо тщательно ухаживать.

Изменение состояния кожных покровов (цвет, тургор, появление патологических образований) в периоде новорожденности нередко является одним из первых и самых очевидных признаков заболевания. При многих патологических состояниях в неонатальном периоде кожа приобретает мраморный рисунок. Ее цвет варьирует от ярко-красного до синюшного. Однако нередко очень похожие симптомы являются следствием адаптации новорожденного в раннем неонатальном периоде и не требуют какого-либо лечения. У многих здоровых детей с первых дней жизни можно выявить признаки закупорки сальных желез кожи. У части доношенных новорожденных через 24–48 часов после появления на свет наблюдается токсическая эритема, которая по своей природе считается аллергоидной реакцией на заселение кишечника ребенка условно-патогенными микроорганизмами. У половины детей на 3–7-й день жизни отмечается физиологическая желтуха, требующая в отдельных случаях проведения фототерапии. Мраморный рисунок кожи, отражающий незрелость регуляции тонуса сосудов,

может сохраняться достаточно длительно, особенно у недоношенных. Состояние кожных покровов напрямую зависит от адекватного питания ребенка. При постнатальной гипотрофии, которая развивается у многих недоношенных новорожденных, у детей с тяжелыми заболеваниями, кожа бледная, с низким тургором, сухая, шелушащаяся.

Уход за кожей новорожденного

Кожные покровы новорожденного требуют постоянного ухода — очищения, увлажнения и защиты. Особенности кожи в разные возрастные периоды, влияние различных факторов на ее структуру и определение ее функции у младенцев лежат в основе современных рекомендаций. В 2009 году были опубликованы первые рекомендации Европейского круглого стола по купанию и использованию очищающих средств у новорожденных в процессе ежедневного ухода. В 2013-м их пересмотрели и обновили в свете новых появившихся доказательств. Также в них были устранены неточности [12].

Принципы ухода за кожей новорожденного и ребенка первых месяцев жизни:

- поддержание оптимального значения pH кожи;
- поддержание сохранности гидролипидной мантии кожи;
- обеспечение достаточного уровня увлажненности кожи, предотвращение потерь влаги;
- профилактика дефектов ухода;
- ограничение контакта кожи с веществами, обладающими потенциальной токсичностью при всасывании;
- оптимальное вскармливание.

Уход за кожными покровами недоношенного ребенка имеет свои особенности, заключающиеся в необходимости поддержания теплового гомеостаза. Незрелость кожи и небольшое количество слоев клеток, характерное для недоношенных, делают таких детей особенно уязвимыми для потери тепла. У крайнего недоношенного ребенка повышен риск переохлаждения, ведущего к увеличению заболеваемости и смертности, поэтому родильный зал должен быть теплым, а реанимационный аппарат и пеленки — предварительно нагретыми. Кожу младенца сразу осторожно вытирают теплой пеленкой, на голову надевают шапочку. Рекомендуется использовать полиэтиленовую пленку при родах и выполнении реанимационных процедур. Транспортировку из родильного зала осуществляют в увлажненном и предварительно нагретом закрытом инкубаторе [13, 14].

В повседневном уходе за новорожденным необходимо использовать различные средства для смягчения сухой кожи, для уменьшения потерь воды через нее (например, при фототерапии), для заживления поврежденных кожных покровов и для их защиты от повреждений. С этой целью рекомендуется применять препараты, содержащие пантотеновую кислоту (или ее производное — декспантенол), которые стимулируют эпителизацию кожи, нормализуют клеточный метаболизм и обладают противовоспалительным действием. Необходимо наносить средства тонким слоем, очень бережно, мягко, не растирать, особенно у глубоко недоношенных детей.

Купание новорожденного можно проводить без вреда для ребенка при соблюдении основных мер безопасности. Во время процедуры следует использовать только специально разработанные жидкие моющие средства, которые не нарушают процесс нормального созревания кожи. Зона подгузника должна быть чистой и сухой. С самого рождения ее необходимо осторожно очищать с помощью ватных шариков/квадратиков и воды или специально разработанных салфеток. Средства для ухода соответствующего состава могут использоваться для поддержания и повышения барьерной функции кожи. Необходимо использовать только специально разработанные средства для новорожденных и детей раннего возраста. Такая косметика для младенцев создается с учетом особенностей их кожи, имеет высокую степень очистки. Она является гипоаллергенной и производится из экологически чистого сырья. Средства для ухода за кожей новорожденных и детей раннего возраста надо использовать согласно тем рекомендациям, которые предлагает производитель. Немаловажно, чтобы они обладали буферными свойствами и поддерживали pH поверхности кожных покровов младенцев на уровне 5,5. Кроме того, все средства, а также компоненты, входящие в их состав, должны быть исследованы на безопасность и долго храниться. Следует избегать использования препаратов, содержащих агрессивные поверхностно-активные вещества.

Важно, чтобы уход за кожей был регулярным. Здорового и доношенного ребенка можно купать уже через час после рождения, но для недоношенных детей время первого купания определяется строго индивидуально. Используется обычная водопроводная вода, соответствующая гигиеническим стандартам. Температура составляет обычно 37,0–37,5 °С. Купание занимает 5–7 минут. После первой такой процедуры новорожденного обсушивают полотенцем, выкладывают на грудь матери и покрывают мягкой тканью. Во время купания рекомендуется использовать только специально разработанные моющие жидкости, которые не нарушают процесс нормального созревания кожных покровов. Существует убедительное доказательство того, что различные процедуры очищения с применением средств, предназначенных для кожи новорожденного, не оказывают клинического влияния на ее функцию, pH, потерю жидкости, а также на степень микробной колонизации и колонизации *Candida* [15, 16, 17, 18].

Дефекты ухода могут привести к повреждению кожи даже у здорового и доношенного младенца. Снижению бактерицидных свойств кожных покровов способствуют ее обезжиривание при использовании спиртовых растворов, охлаждение организма, раздражение кожи мочой и калом, приводящее к нанесению вреда так называемой водно-липидной мантии эпидермиса. Купание с твердым (щелочным) мылом может быть причиной изменения pH. Это также способствует развитию бактериальных инфекций.

Нарушение температурного режима, тугое пеленание, редкие водные процедуры и перегрев ребенка могут быть причиной появления потницы, которая не относится к тяжелым поражениям кожи. Однако это может вызвать плохое самочувствие, которое проявляется беспокойством, вялым сосанием, срыгиванием, отсутствием прибавки массы



Рисунок 1. Пеленочный дерматит
Figure 1. Diaper dermatitis



Рисунок 2. Повреждение кожи при фиксации желудочного зонда
Figure 2. Skin damage from fixation of the gastric tube

тела. Более тяжелое последствие недостаточного или неправильного ухода — пеленочный дерматит. Это одно из наиболее распространенных заболеваний кожи у новорожденных и младенцев [19, 20]. Воспаление кожных покровов в области промежности, по данным различных авторов, составляет 25–50% (в зависимости от возраста и методов, применяемых в конкретных исследованиях). Кроме того, врачи и родители не сообщают о многих случаях, потому что они исчезают через несколько дней без медицинского лечения [21, 23]. В патогенезе пеленочного дерматита большое значение имеет сочетание факторов, из которых наиболее важным является длительный контакт кожи с мочой и фекалиями [22]. Редкая смена подгузника увеличивает гидратацию кожных покровов и повышает их pH, в то время как воздействие фекальных ферментов нарушает целостность кожного барьера и усиливает его проницаемость, делая кожу восприимчивой к раздражению и микробной инвазии, приводя к ее локализованному воспалению. Ранние признаки пеленочного дерматита проявляются в виде бессимптомной легкой эритемы (с минимальной мацера-

цией и натиранием) на ограниченной поверхности. Области кожи, которые больше всего поражены, — это ягодицы, гениталии, брюшная и периаанальная области, бедра (рис. 1). По мере прогрессирования заболевания может развиваться умеренная эритема с мацерацией. Площадь поверхности поврежденной кожи увеличивается, появляются экссудация и изъязвления. При неблагоприятных условиях инфицирование поврежденных кожных покровов может привести к развитию септического процесса. Частая смена подгузников в дневное время не компенсирует редкую смену ночью. Более того, использование детского талька в области промежности значительно увеличивает риск пеленочного дерматита [24].

Выводы

Современные методы интенсивной терапии новорожденных включают большое количество инвазивных процедур, нарушающих целостность кожных



Рисунок 3. Экстравазация инфузионных растворов

Figure 3. Extravasation of infusion solutions



Рисунок 4. Ожог после фиксации датчика монитора

Figure 4. Burn after fixing the monitor sensor

покровов. Нередко кожа повреждается при фиксации многочисленных катетеров и датчиков у больных младенцев. Профилактика повреждений кожных покровов у глубоко недоношенных и больных детей заключается в минимальном беспокойстве ребенка, бережном обращении. Уход осуществляется в инкубаторе с повышенной влажностью для предотвращения высыхания и разрушения кожи. Следует с осторожностью крепить зонды, интубационные трубки и катетеры — с использованием атравматичного пластыря, минимального количества адгезивных материалов на коже (рис. 2).

Литература/References

- Loomis C., Koss T., Chu D. Fetal skin development. In: Eichenfield L., Frieden I., Esterly N., eds. Neonatal dermatology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008: 1–17
- Shwayder T., Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol. Ther.* 2005; 18: 87–103.
- Antony B., Prasad R. An outbreak of neonatal septicaemia by *Enterobacter cloacae*. *Asian. Pac. J. Trop. Dis.* 2011; 1: 227–229.
- Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N. et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 483–490.
- Dorschner R.A., Lin. K.H., Murakami M. et al. Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatr. Res.* 2003; 53: 566–572.
- Walker V.P., Akinbi H.T., Meinzen-Derr J. et al. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: implications for innate immunity. *J. Pediatr.* 2008; 152: 777–781.
- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7: 379–390.
- Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N. et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 2026–2032.
- Jost T., Lacroix C., Braegger C.P. et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One* 2012; 7: e44595.
- Pickens W.L., Warner R.R., Boissy Y.L. et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 875–881.
- Visscher M.O., Narendran V., Pickens W.L. et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J. Perinatol.* 2005; 25: 440–446.
- Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz D. et al. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatric Dermatology* 2016: 1–11.
- Cooke A., Bedwell C., Campbell M. et al. Skin care for healthy babies at term: a systematic review of the evidence. *Midwifery.* URL: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2017.10.001>.
- Johnson E., Hunt R. Infant skin care: updates and recommendations. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (4): 476–481.
- Lavender T., Furber C., Campbell M. et al. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 59.
- Garcia B.N., Massoudy L., Scheufele R. et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1alpha in newborns. *Pediatr. Dermatol.* 2012; 29: 270–276.
- Adam R., Schnetz B., Mathey P. et al. Clinical demonstration of skin mildness and suitability for sensitive infant skin of a new baby wipe. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26: 506–513.
- Garcia B.N., Scheufele R., Prosch F. et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr. Dermatol.* 2010; 27: 1–8.
- Berg R.W. Etiology and pathophysiology of diaper dermatitis. *Adv. Dermatol.* 1988; 3: 75–98.
- Visscher M.O., Hoath S.B. Diaper dermatitis. In: Maibach H., ed. *Handbook of irritant dermatitis*. Berlin: Springer, 2006: 37–51.
- Visscher M.O. Recent advances in diaper dermatitis: etiology and treatment. *Pediatr. Health* 2009; 3: 81–98.
- Blume-Peytavi U., Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2018; 35 (1): s19.
- Рюмина И.И. Международные стандарты оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21. Медицинский оппонент 2019; 4 (8): 25–29. [Ryumina I.I. INTERGROWTH-21 International Newborn Growth Standards. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2019; 4 (8): 25–29. (In Russ.).]
- Sukhneewat C., Chaiyarit J., Techasatian L. Diaper dermatitis: a survey of risk factors in Thai children aged under 24 months. *BMC Dermatol.* 2019; 19 (1): 7.

Вклад автора. И.И. Рюмина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Author contribution. I.I. Ryumina: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.11.2020.

Принята к публикации: 19.11.2020.

Article received: 16.11.2020.

Accepted for publication: 19.11.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

AUTHOR INFORMATION

Ryumina Irina Ivanovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature infants at the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.