

Акушерство

И гинекология

сегодня

www.abvpress.ru



№ 1 (16) / 2023

Тема номера

Нарушения имплантации

Современная концепция профилактики рецидивов кандидозного вульвовагинита **с. 3**

Эндометриальная дисфункция у больных синдромом поликистозных яичников **с. 6**

Прегравидарная подготовка женщин с неразвивающейся беременностью **с. 10**

Загадки рецидивирующих инфекций влагалища и мочевыводящих путей **с. 14**

ОТ РЕДАКТОРА



Галина Борисовна ДИККЕ

Д.м.н., доцент, эксперт РАН, заслуженный деятель науки и образования, временный советник ВОЗ по проблеме ИППП/ВИЧ и нежелательной беременности, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», С.-Петербург

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Среди факторов, которые препятствуют нормальной имплантации и наступлению беременности, особое значение имеет качество эндометрия.

Рецептивность эндометрия является важным компонентом сложного процесса имплантации эмбриона. Его существование вытекает из наблюдения, что не все переносы эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий приводят к беременности.

Эндометрий — уникальная ткань, которая претерпевает резкие и быстрые изменения в течение менструального цикла. Оценка времени и продолжительности окна имплантации была предметом интереса и дискуссий с 1950-х годов.

В настоящее время получили развитие методы молекулярной диагностики рецептивности эндометрия, с помощью которых удалось установить, что более трети пациенток имеют нерцептивный эндометрий и что оптимальное время для переноса эмбрионов значительно различается у разных женщин. Перенос эмбриона с определением персонализированного окна имплантации позволяет повысить процент наступления беременностей в естественных или индуцированных циклах до 70 и 80 % соответственно.

Неудача имплантации — не загадочная патология, а скорее наша неспособность диагностировать и правильно синхронизировать зуплоидную бластоцисту с персонализированным окном имплантации пациента.

Современные исследования, о которых мы расскажем в этом выпуске, направлены на преодоление такой диспропорции. А анализ новых биомаркеров рецептивности эндометрия обеспечит основу для будущих исследований в этой области.

ИНТЕРВЬЮ

Эмбрион и эндометрий: проблемы коммуникации и механизмы влияния

В современном мире бесплодием страдают 8–12 % пар репродуктивного возраста, причем у небольшого числа женщин отмечены рецидивирующие неудачи имплантации. Вопрос патогенеза нарушений имплантации до сих пор в стадии дискуссии, однако уже сегодня исследователи с уверенностью отмечают роль дисбаланса гормонов, генетически обусловленные нарушения ангиогенных и иммуномодулирующих факторов. О том, с какими задачами сталкивается репродуктивная медицина, мы поговорили с д.м.н., доцентом, заместителем директора по научной работе ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России Оксаной Александровной Мелкозеровой.

— Количество публикаций *PubMed* по запросу «эндометрий» только за последние 5 лет составляет почти 8 тыс. Это ли не свидетельство большой важности и значимости изучения темы в контексте репродукции?

— Действительно, эндометрий — это уникальная ткань человеческого организма, в которой непрерывно происходят сложнейшие структурно-функциональные преобразования, четко синхронизированные с ростом и созреванием яйцеклетки. Молекулярные механизмы регуляции данных процессов могут быть легко нарушены при травме, воспалительных и пролиферативных заболеваниях эндометрия, когда поражается его рецепторный аппарат и нарушается чувствительность к гормональным и паракринным сигналам. Проблему усугубляет отсутствие доказанных мер воздействия на невосприимчивый эндометрий.



Поэтому практикующему врачу важно понимать огромную значимость данных заболеваний для репродуктивной функции и избегать неблагоприятных в отношении эндометрия хирургических практик.

— Реализацию имплантации сложно представить без оптимальной рецептивности эндометрия. На что следует обращать внимание?

— В эндометрии здоровой женщины существует благоприятное окно возможностей, или «окно имплантации». В этот период эндометрий становится максимально восприимчивым к сигналам, идущим от бластоцисты (эмбриона). Это состояние называют рецептивностью. На поверхности эндометрия происходят важные структурные преобразования, разобщаются контакты между клетками, истончаются мембраны и образуются их выпячивания — пиноподии. Это помогает эмбриону легко имплантироваться в эндометрий, а целый ряд биологически активных молекул, образующихся в это время на поверхности пиноподий, посылают сигналы эмбриону об оптимальном месте для имплантации.

Успех имплантации заложен в количестве и качестве пиноподий — ими должна

Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Терапевтические возможности оказания помощи гинекологическим больным станут шире

Минздрав России 27 января 2023 года опубликовал предложения по расширению перечня нозологий, для которых допустимо назначение лекарств *off-label* («вне инструкций»).

В настоящее время использование препаратов *off-label* предусмотрено лишь для 21 состояния из раздела «Беременность, роды и послеродовый период». В частности, такого рода назначения допустимы при выявлении венозных осложнений гестации, чрезмерной рвоте беременных, инфекциях мочеполовых путей. Новый проект предполагает существенное расширение списка за счет добавления в него следующих нозологий: сахарный диабет,

недостаточность питания беременной, осложнения, возникающие на фоне анестезии, внематочная беременность, самопроизвольный и медицинский аборт, многоплодие, аномалии органов таза у женщины и ряд других состояний (всего 99 нозологий). Стоит отметить, что еще в июне прошлого года эксперты Минздрава дали разрешение на включение препаратов *off-label* в стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации. Однако процесс создания таких документов в нашей стране пока не быстрый. Если новый проект успешно пройдет все этапы согласований, терапевтические возможности акушеров-гинекологов окажутся значительно шире. Одно из самых важных требований для включения препаратов в разрешенный список — научно доказанные и практически подтвержденные клиническими исследованиями эффективность и безопасность.

Источник: <https://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#npa=135459>

Эмбрион и эндометрий: проблемы коммуникации и механизмы влияния

◀ Продолжение, начало на с. 1

быть покрыта минимум половина поверхности эпителия, и они должны быть зрелыми. Практикующему врачу необходимо помнить еще один важный момент, касающийся динамичности «окна имплантации». Дело в том, что темпы образования пиноподий в различных клинических ситуациях неодинаковы. Так, в естественном цикле у большинства женщин этот процесс происходит с 5-го дня овуляции, достигает максимума к 7-му, а затем практически сразу же пиноподии исчезают. Если же пациентка проходит курс стимуляции овуляции, формирование пиноподий начинается на 4-й день после назначения хорионического гонадотропина, а в рамках криопротокола с заместительной гормональной терапией — на 7-й день после назначения прогестерона.

— Эмбрион тоже посылает свои сигналы материнскому организму?

— Безусловно. Преимплантационный эмбрион в период своего развития синтезирует несколько факторов, сигнализирующих материнскому организму о своем присутствии, а контроль взаимодействия эмбриона и эндометрия обеспечивают внеклеточные везикулы. Они представляют собой фрагменты матричной РНК, которые являются своеобразным языком межклеточного общения.

— В литературе все больше внимания уделяется исследованиям связи эндометрия и цитокинов. Расскажите об этом, пожалуйста.

— Получены доказательства, что ткань эндометрия способна синтезировать цитокины и рецепторы к ним. Большинство цитокинов продуцируется железистым или поверхностным эпителием эндометрия или синтезируется

в децидуализированных стромальных клетках. С практической точки зрения важно, что цитокины способны усиливать рецептивность эндометрия за счет регуляции экспрессии проадгезивных и контрадгезивных протеинов. Один из самых изученных «агентов» — интерлейкин-1, не только поддерживающий имплантацию, но и обеспечивающий полноценный ангиогенез, столь важный на ранних этапах развития эмбриона. Кроме того, следует помнить, что существенное значение в успехе имплантации имеют простагландины, обеспечивающие запуск слабо выраженной воспалительной реакции и повышение проницаемости сосудов эндометрия.

— В качестве перспективных маркеров рецептивности эндометрия рассматривают также два фактора — HIF и LIF. Пока их анализ не столь распространен на практике, но значение велико.

— Гипоксией индуцируемый фактор (Hypoxia-inducible factor — HIF) — важный медиатор васкуляризации хориона (будущей плаценты) и дифференциации трофобласта. Известно, что трофобласт внедряется в децидуальную оболочку, пережимая спиральные маточные артерии. Это обуславливает снижение кровотока в межворсинчатом пространстве, низкую концентрацию кислорода, что запускает активацию роста плаценты.

Фактор, ингибирующий лейкемию (Leukemia-inhibitory factor, LIF), принадлежит к семейству интерлейкина-6 (ИЛ-6) и играет важную роль в имплантации blastocysts. LIF контролирует количество и соотношение иммунных клеток во время имплантации и влияет

на взаимодействие лейкоцитов децидуальной оболочки и трофобласта посредством связывания с собственным рецептором.

— Какие методы влияния на рецептивность и толщину эндометрия сегодня известны?

— За последние годы был предложен ряд подходов, направленных на восстановление рецептивности эндометрия, однако все они пока имеют низкую доказательную базу. Данные подходы включают назначение циклической гормональной терапии с пролонгированным режимом применения препаратов эстрогенов, в том числе с применением различных путей доставки (пероральный, трансдермальный и вагинальный). Специалисту важно помнить, что если через 10–14 дней не достигнуты целевые значения показателя толщины эндометрия по данным трансвагинального УЗИ (М-Эхо менее 8 мм), прием эстрогенов может быть продлен до 25 дней совместно с назначением препаратов прогестерона с 14-го дня менструального цикла. Обычно пероральный прием эстрадиола (E₂) характеризуется хорошей переносимостью у пациенток. Однако следует помнить, что трансдермальные формы обеспечивают более устойчивый уровень эстрадиола и позволяют обойти первый пассаж через печень, тем самым снижая риски тромбогеморрагических осложнений.

В мировой литературе представлен ряд публикаций об эффективности вагинальных форм силденафила цитрата. За счет увеличения микроциркуляции обеспечивается рост толщины эндометрия и повышается частота наступления беременности у пациенток с повторными неудачами имплантации. Однако его применение в нашей стране пока не регламентировано клиническими протоколами.

Другим перспективным методом преодоления репродуктивных неудач можно назвать внутриматочное применение растворов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза.

В последнее время все чаще звучат тезисы о возможности клеточной терапии. Одними из наиболее перспективных источников стволовых клеток признаны мезенхимальные, происходящие из костного мозга, пуповинной крови, жировой ткани. Интересно, что в качестве источника таких клеток рассматривают менструальную кровь. Среди преимуществ метода отмечают его доступность, неинвазивный способ получения исходного материала, а также отсутствие иммунных реакций при аллогенном применении.

— В настоящее время большое внимание уделяется методам немедикаментозного восстановления пациенток, испытывающих репродуктивные неудачи. Расскажите, пожалуйста, об этом.

— Применение физиотерапии в лечении и реабилитации пациенток с заболеваниями эндометрия, сопровождающимися нарушением его рецептивности, доказанно повышает частоту наступления и благополучного вынашивания беременности. В частности, у больных с гипопластическими процессами эндометрия на фоне хронического эндометрита применение электроимпульсной терапии значительно увеличивает вероятность восстановления репродуктивной функции. Не менее перспективным признан метод кавитационного орошения полости матки изотоническим раствором натрия хлорида, предварительно обработанным ультразвуком низкой частоты. Методика обеспечивает расширение кровеносных сосудов и увеличение регионарного кровотока в 2–3 раза, инициирует благоприятные изменения в микроциркуляторном русле и адвентиции сосудов, развитие коллатерального кровотока. Особенно стоит отметить эффективность низкочастотного ультразвука в процессах восстановления рецепторного поля эндометрия после неразвивающейся беременности и при хроническом эндометрите.

— Выбор средств и методов впечатляет. Однако до полной победы над бесплодием еще далеко. В чем причина?

— Действительно, проблема нерешенного эндометрия пока далека от своего окончательного решения. До сих пор в мире нет единства в представлениях о стратегии повышения рецептивности эндометрия. Одни способы, как, например, гормонотерапия, не отвечают критерию должной эффективности. Средства, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, действуют на системном, а не на локальном уровне. Именно поэтому впереди у ученых и врачей-практиков большой путь, целью которого является поиск новых точек воздействия на нерешенный эндометрий. 📌

Беседовала Ольга Катасонова



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ
«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2023



<p>НИЖНИЙ НОВГОРОД 26-27 января</p> <p>ВОЛГОГРАД, АСТРАХАНЬ 2-3 февраля</p> <p>ИРКУТСК, КЕМЕРОВО И СФО 9-10 февраля</p> <p>СТАВРОПОЛЬ 20-21 февраля</p> <p>САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2-3 марта</p> <p>НОВОСИБИРСК, ТОМСК 6-7 апреля</p>	<p>ПЕРМЬ 13-14 апреля</p> <p>ГРОЗНЫЙ И СФО 21 апреля</p> <p>БАРНАУЛ 18-19 мая</p> <p>ЯРОСЛАВЛЬ 25-26 мая</p> <p>СУРГУТ И УФО 1-2 июня</p>	<p>САРАТОВ 15-16 июня</p> <p>ХАБАРОВСК И ДФО 7-8 сентября</p> <p>СМОЛЕНСК, БРЯНСК 14 сентября</p> <p>КРАСНОЯРСК 12-13 октября</p> <p>КАЗАНЬ 19-20 октября</p>	<p>КРАСНОДАР И ЮФО 26-27 октября</p> <p>ВОРОНЕЖ 2-3 ноября</p> <p>ОМСК 14-15 ноября</p> <p>ТЮМЕНЬ 16-17 ноября</p> <p>МОСКВА 7-8 декабря</p>
---	--	--	---

Организационные вопросы:
Сергей Хиллов

Моб.: +7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

WWW.ROAG-PORTAL.RU

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем
ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Реклама

Современная концепция профилактики рецидивов кандидозного вульвовагинита

Еще в 1903 году в своей книге «Этюды о природе человека» Илья Ильич Мечников писал: «Для prolongации жизни необходимо вводить в обиход молочнокислые микробы, мешающие загниванию в кишках». С тех пор учение о пробиотиках прошло долгий путь развития и в настоящее время получило всеобщее признание. Однако их роль в лечении и профилактике рецидивов кандидозного вульвовагинита была доказана только в последние годы.

Г.Б. Дикке

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩА, ЛАКТОБАКТЕРИИ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

В отличие от бактериального вагиноза (БВ), характеризующегося резким снижением численности лактобактерий и/или инверсией их видового состава в пользу *L. Iners*, неспособных вырабатывать D-молочную кислоту, при первом эпизоде кандидозного вульвовагинита (КВВ) пул лактобактерий практически не претерпевает каких-либо изменений, и у 90 % пациенток преобладают виды *L. crispatus* и *L. gasseri*, поддерживающие pH влагалища на уровне 3,5–4,5. Поэтому результаты двух метаанализов показали, что добавление пробиотиков к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) не оказывает влияния на частоту рецидивов КВВ в течение 3 мес (ОИШ = 1,3; 95 % ДИ 1,00–1,70) и 6 мес после лечения (ОИШ = 0,73; 95 % ДИ 0,30–1,73) (Xie H.Y., 2017; Jeng H.S., 2020), в отличие от обзора о влиянии пробиотиков на БВ, на основании которого был сделан вывод, что внутренний прием *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в дозе не менее 10^{6-7} КОЕ/день является эффективным в профилактике рецидивов БВ (Nomayouni A., 2014).

Недавние исследования показали, что изменения в микробиоте у пациенток с рецидивирующим КВВ (РКВВ) в отличие от первого эпизода характеризуются снижением плотности лактобактерий, и не случайно Kalia N. (2020) назвал его «еще одним сбитым с толку вагинальным дисбиозом». Однако местное применение пробиотиков для профилактики РКВВ не оказывает желаемого эффекта, поскольку экзогенные лактобактерии неспособны продолжать расти и не колонизируют влагалище, они могут вступать в конкурентные взаимоотношения с собственными лактобактериями пациента, кроме того, *Candida* нейтрализует аммиаком избыток продуцируемой молочной кислоты, противодействуя снижению pH (Кротин П.Н., 2019).

Как оказалось, роль собственных лактобактерий не ограничивается лишь местной защитой. Известно, что у 60 % пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища имеет место дисбиоз кишечника. Наряду с бифидобактериями, являющимися доминирующими представителями облигатной микрофлоры кишечника, лактобактерии, такие как *L. Gasseri*, *L. Reuteri*, *L. Ruminis*, *L. Salivarius*, оказывают большое влияние на поддержание гомеостаза организма, учитывая локализацию основных иммунных систем в его слизистой



оболочке (Schippa S., 2014). Доказано существование двусторонней связи между кишечником, мочевыводящими и половыми путями, которая определяет влияние микробиоты каждого из этих компартментов друг на друга (Meštrović T., 2020). Поэтому, как считают исследователи, развивая новые патогенетически обоснованные стратегии терапии РКВВ, необходимо учитывать именно эти взаимоотношения.

В этой связи невозможно не вспомнить работы известного канадского ученого венгерского происхождения Джона Биненштока (John Bienenstock, 1936–2022) — пионера в области иммунологии, который разработал новую концепцию общей иммунной системы слизистых оболочек. По его мнению, желудочно-кишечный тракт, иммунная система которого представлена организованной лимфоидной тканью и рассеянными эффекторными клетками (врожденными и адаптивными), является основным местом взаимодействия между иммунной системой хозяина и микроорганизмами — как симбиотическими, так и патогенными.

Продолжая исследования в этом направлении, другие ученые открыли наличие клеточно-опосредованного дефекта иммунитета в ответ на антиген *Candida* при РКВВ. Он характеризуется снижением активности Т-клеток, Т-хелперов и провоспалительных цитокинов, при этом макрофаги, дендритные клетки и полиморфноядерные нейтрофилы теряют свои противогрибковые «убивающие свойства».

В свете указанных данных становятся очевидными причины недостаточности супрессивной терапии (применение антимикотиков 1 раз в неделю вагинально на протяжении 6 мес) в профилактике РКВВ. Такая тактика удлиняет ремиссию, но не предотвращает новые эпизоды заболевания. Кроме того, она отличается низкой комплаентностью и увеличивает стоимость лечения.

ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РКВВ

Частота РКВВ, в настоящее время достигающая 25 % (Blostein F., 2017), связана с увеличением резистентности *Candida albicans* и развитием перекрестной и/или множественной резистентности к препаратам азолового ряда в последние годы, увеличением доли *Candida non-albicans* (до 35 % в 2020 году по сравнению с 5 % в предыдущие годы), обладающих природной резистентностью к ним, и образованием биопленок, что способствует формированию устойчивой популяции и персистенции грибов после прекращения применения антимикотических ЛС (Рахматулина М.Р., 2020; Whaley S., 2017). Свой вклад вносит и высокая частота других инфекций, сочетанных с КВВ (бактериально-вирусный «коктейль» — 82 %) (Дикке Г.Б., 2017). Большое значение в увеличении частоты РКВВ имеет низкая комплаентность пациентов — это один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии. Она зависит от кратности приема препарата и продолжительности курса лечения, переносимости (побочных эффектов) и прекращения лечения при

облегчении симптомов, многокомпонентности и стоимости терапии. Оказывается, в процессе лечения (любими ЛС) не придерживаются назначенной схемы приема от 15 до 93 % пациентов и не соблюдают дозу при длительном курсе (6 мес) либо прекращают прием 40–50 % (Mohiuddin A.K., 2019).

Современными требованиями к выбору ЛС для лечения КВВ, в том числе его рецидивирующих форм, являются: широкий спектр действия против грибов, включая *C. non-albicans* и грамположительные бактерии; высокая фунгицидная активность, определяющая меньшую частоту рецидивов; отсутствие перекрестной резистентности и влияния на лактобактерии; высокая комплаентность (длительность действия при однократном приеме); минимальная токсичность на локальном и системном уровнях.

Всем этим требованиям отвечает сертаконазол, по химической структуре представляющий собой азоловое кольцо с бензотиофеновым радикалом. Такое соединение позволяет расширить механизм действия на грибы, и помимо фунгистатического, характерного для соединений азола, связанного с подавлением синтеза эргостерола — основного структурного компонента клеточной мембраны грибов, сертаконазол оказывает еще и фунгицидное действие. Это обусловлено встраиванием в мембрану гриба бензотиофена, имеющего сходство с триптофаном и высокую липофильность (средство к липидам мембраны клетки), что приводит к ее повреждению и гибели клетки, а также ингибированием диморфной трансформации грибов (блокируется переход бластоспор в наиболее вирулентную гифальную Н-форму). Одноразовая схема лечения позволяет завершить терапию КВВ одной дозой сертаконазола (300 мг), поскольку действующее вещество длительно (до 7 дней) сохраняется в эпителиоцитах влагалища (Carrillo-Mu oz A.J., 2014). Кроме того, сертаконазол оказывает противовоспалительное и противозудное действие благодаря подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов и ингибированию контактной гиперчувствительности при зуде (Sur R., 2008). Так, сертаконазол продемонстрировал более быстрый ответ в облегчении симптомов в первые 7 дней по сравнению с эконазолом (100 против 72 % соответственно), и частота рецидивов была значительно ниже (20 против 33 % соответственно) (Dellenbach P., 2000).

Продолжение на с. 4 ►

Современная концепция профилактики рецидивов кандидозного вульвовагинита

◀ Продолжение, начало на с. 3

При высоком риске рецидивов или уже имеющем место РКВВ для нормализации биоценоза влагалища и коррекции иммунной защиты требуется дополнительное применение пробиотиками для внутреннего приема, что представляется более рациональным подходом по сравнению с их местным применением. Было показано, что *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* (фото), входящие в состав пробиотика Вагилак Проледи, чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза

Те же авторы отмечают, что противогрибковые эффекты *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* связаны также со способностью их к агрегации с клетками гриба, ингибирующим действием на *C. albicans* и снижением колонизации другими видами *Candida*. Anukam K.C. et al. (2009) показали, что лечение КВВ антимикотиком, дополненное пробиотиками, содержащими *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, не повлияло на частоту излечения на 7-й день, но привело к вдвое меньшему количеству рецидивов по сравнению с плацебо в течение 3 мес.

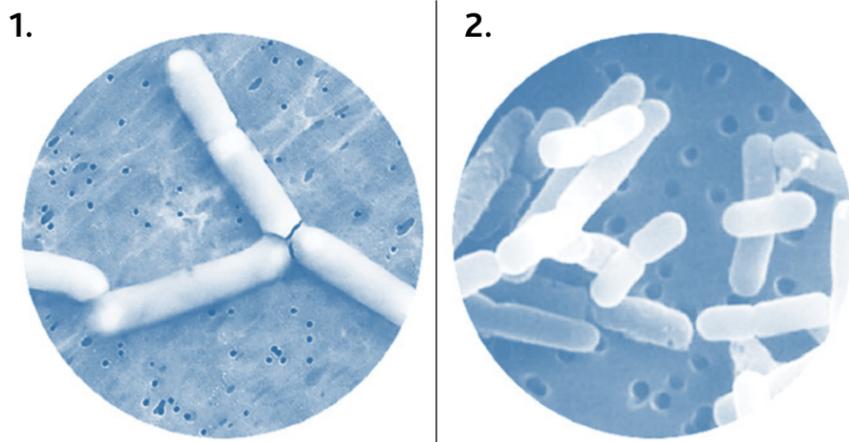


Фото. Микроскопическое изображение *L. rhamnosus GR-1*® (1) и *L. reuteri RC-14* (2)
Цит.: <https://www.optibacprobiotics.com/>

влагалища через «ось кишечник – влагалище», они также стимулируют работу кишечника и иммунную систему (Nomayouni A., 2014; Reid G., 2017). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании перорального использования *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* было показано, что в группе с пробиотиком восстановление нормальной микрофлоры после лечения наблюдалось у 62 против 27 % пациенток в группе плацебо, а концентрация *Lactobacillus spp.* 10⁵ КОЕ/мл через 12 мес имела место у 81,5 против 28,9 % соответственно, $p < 0,001$ (Vujic G., 2013). Указанные лактобактерии оказывают сильное противогрибковое действие в отношении изолятов *C. glabrata* (подавление роста на 73 и 70 % соответственно и гибель клеток) (Chew S.Y., 2015).

АЛГОРИТМЫ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С КВВ (С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВОВ) И РКВВ

Согласно новому определению, РКВВ — это три эпизода КВВ в течение 12 мес с положительными микроскопическими результатами или посевом, не связанных с терапией антибиотиками, хотя бы в двух случаях симптоматических и по крайней мере с частичным исчезновением симптомов между эпизодами (Lema V.M., 2017). А значит, возникновение повторного эпизода КВВ уже через 3–4 мес следует расценивать как высокий риск рецидивирующего течения. У пациенток с осложненным первым эпизодом КВВ (у женщин с гормональными нарушениями, ослабленным иммунитетом, заболеванием, вызванным видами *Candida*, отличными

от *C. albicans*, при его тяжелом течении и у беременных) также имеется высокий риск РКВВ. Алгоритм выбора лечения для таких пациенток представлен на рис. 1.

Следует учитывать, что особенностью РКВВ в репродуктивном возрасте является менее выраженная клиническая картина, но при этом могут преобладать вторичные элементы на коже и слизистых (инфильтрация, лихенизация и атрофические изменения). В таких случаях РКВВ ассоциируется не только с *Candida*, но и с БВ и другими микроорганизмами, а доля *C. albicans*, устойчивых к антифунгальным препаратам, таким как итраконазол и флуконазол, увеличивается до 60–80 %. При этом у 76 % пациенток выявляются *C. albicans* на наружных половых органах, которые представляют собой место персистенции *C. albicans* и источник повторной инфекции у пациенток с РКВВ (Beikert F.C., 2011). Положительные посева *C. albicans* с вульвы коррелируют с зудом, отеком вульвы, трещинами. Показано, что комбинированное лечение РКВВ сертраконазолом (суппозитории во влагалище и нанесение крема на вульву) — лучше по сравнению с опубликованными схемами супрессивной терапии флуконазолом.

Еще одним аспектом РКВВ у женщин репродуктивного возраста является дискуссионный пока еще вопрос о роли полового партнера в передаче/поддержании грибковой инфекции.

была одинакова в парах, где партнер получал или не получал антифунгальную терапию. Напротив, при наличии *Candida* в посевах из ротовой полости и/или полового члена партнера, если он прошел лечение, у женщин частота рецидивов в течение 12 мес была 15,8 %, а если не лечился — 44,8 %. Поэтому закономерным будет решение об обследовании половых партнеров (у андролога) и необходимости их санации при обнаружении инфекции (рис. 2). Целесообразность такого подхода установлена в работе В.Н. Серова (2014), где было показано, что сертраконазол (Залаин по 1 супп дважды с интервалом 7 дн во влагалище + крем на наружные половые органы и женщине, и ее половому партнеру 2 раза в день в течение 2–3 нед) обеспечивает профилактику рецидивов.

Иные особенности течения РКВВ отмечены у женщин в раннем постменопаузальном возрасте — в структуре возбудителей инфекции (до 52 %) выявлены грибы не-*Candida* (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton fl.*, *Microsporum spp.*), относящиеся к дерматофитам, и рост колоний других микроорганизмов (*S. epidermidis* — 52 %, *E. coli* — 46 %, *S. aureus* — 17 %), а частота рецидивов достигает 8 эпизодов обострения и более в течение 1 года (Бенюк В.А., 2013). В клинической картине при этом преобладают сухость во влагалище, зуд, жжение, недержание мочи. Поверхностная дерматофитная инфекция генитальной области часто наблюдает-

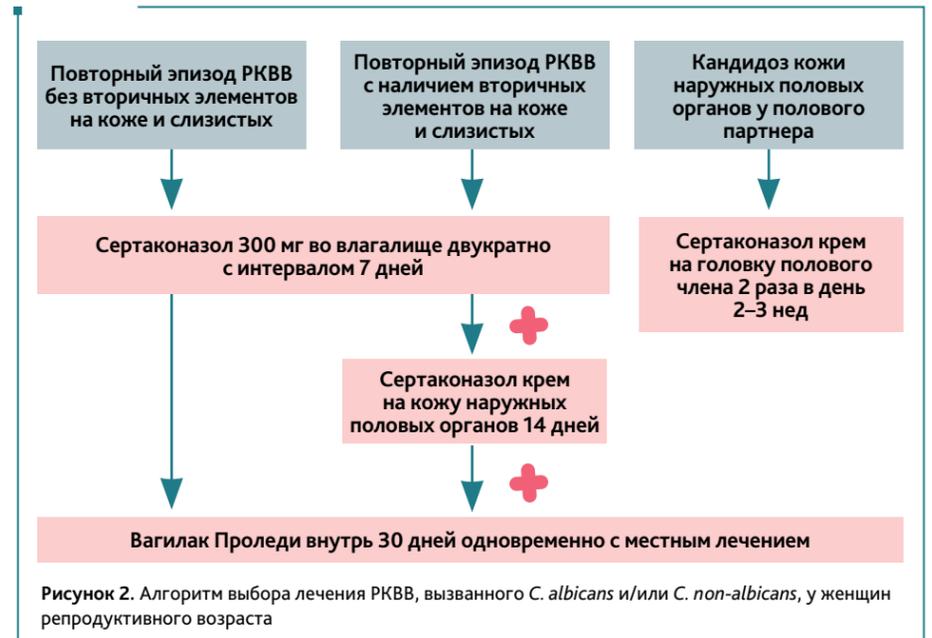


Рисунок 2. Алгоритм выбора лечения РКВВ, вызванного *C. albicans* и/или *C. non-albicans*, у женщин репродуктивного возраста

Hellberg D. еще в 1995 году отметил, что РКВВ не связан с количеством половых партнеров, но частота его увеличивается в 2,5–3 раза при определенных формах полового поведения (случайные партнеры, практика оральных контактов или опыт анального контакта когда-либо). Поверхностные грибковые инфекции мужских половых органов (кандидозный баланит) встречаются в 3–11 % наблюдений, а частота выделения *C. albicans* у мужчин с подтвержденным инфекционным баланитом — в 32 % (Aridogan I.A., 2011). Интересными оказались результаты лечения женщин с РКВВ и их партнеров: если пара была моногамна и у партнера не было баланита, то частота рецидивов у женщин

ся наряду с паховой дерматофитией. Данные *in vitro* о фунгистатическом (MIC-90) и фунгицидном (MFC-90) действии сертраконазола в отношении грибов-дерматофитов показали очень низкие его концентрации для подавления роста и гибели этих грибов (0,5–8 и 8–16 мкг/мл соответственно) (Carrillo-Muoz A.J., 2011). Кроме того, у женщин могут наблюдаться симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) (у 15 % — еще до менопаузы и у 60–85 % — в постменопаузе), что способствует повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям влагалища и вульвы и их рецидивирующему течению (ОИШ = 2,5; 95 % ДИ: 1,3–4,6; $p = 0,004$) (Palma F., 2016). Поэтому в комплексном лечении пациенток с ВВА следует предусмотреть



Рисунок 1. Алгоритм выбора лечения при первом или повторном эпизоде КВВ, вызванного *C. albicans* и/или *C. non-albicans*

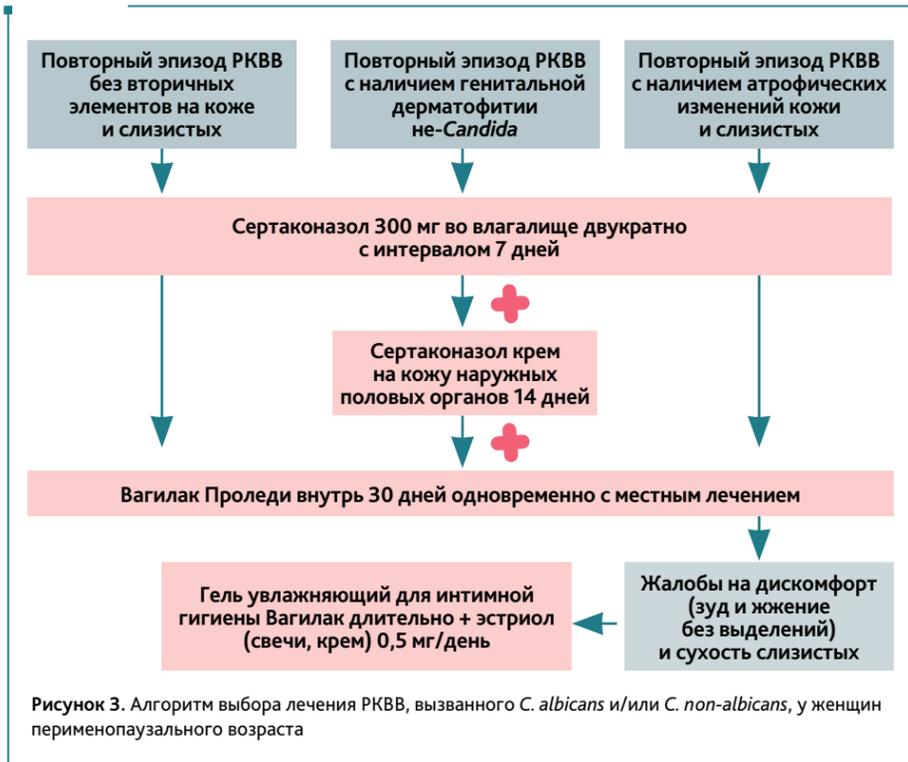


Рисунок 3. Алгоритм выбора лечения РКВВ, вызванного *C. albicans* и/или *C. non-albicans*, у женщин перименопаузального возраста

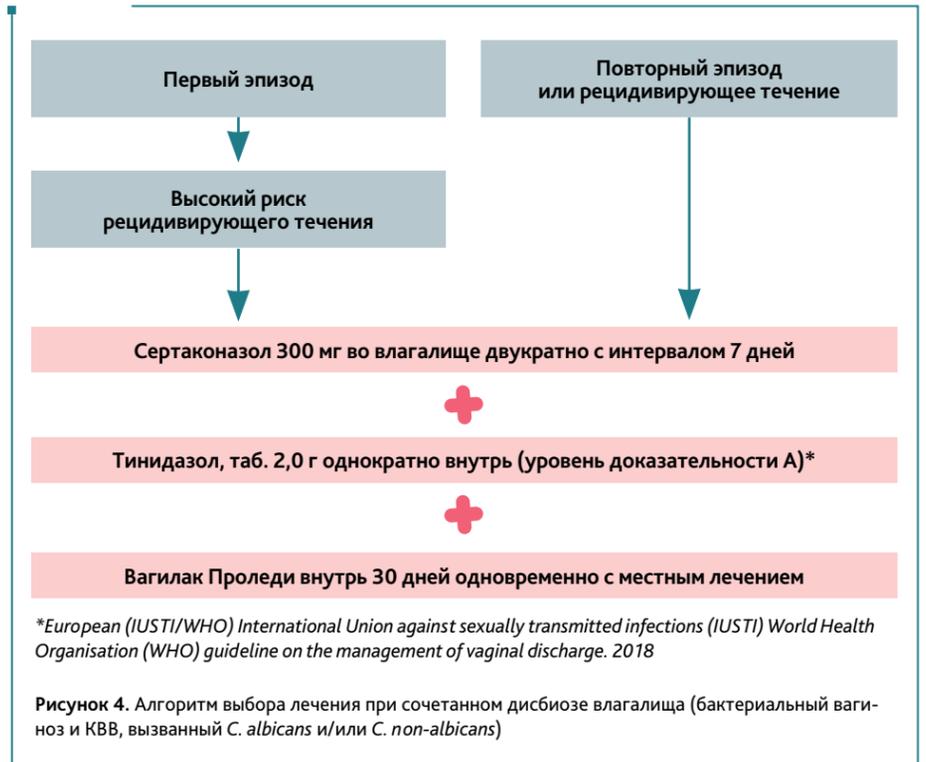


Рисунок 4. Алгоритм выбора лечения при сочетанном дисбиозе влагалища (бактериальный вагиноз и КВВ, вызванный *C. albicans* и/или *C. non-albicans*)

применение увлажняющего геля для интимной гигиены (Вагилак) длительно (при легких проявлениях ВВА) и крема с эстриолом (500 мг в день — при средней и тяжелой степени) (рис. 3). Активными компонентами геля Вагилак являются молочная кислота (сохраняет и поддерживает естественный pH, способствует сохранению здоровой микрофлоры) и пропиленгликоль (влажнотермостойкий и смягчающий агент, оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие).

КВВ в сочетании с БВ встречается у 32 % пациенток (Wang Z.L., 2016) и даже при первом эпизоде заболевания дает высокий риск РКВВ. Выявить сочетанную инфекцию чрезвычайно трудно, поскольку в клинической картине доминируют симптомы и признаки КВВ, а культуральный метод не позволяет выделить анаэробные бактерии. Доступным в рутинной практике методом диагностики является ПЦР в реальном времени. *Gardnerella vaginalis* чувствительна к сертраконазолу, однако

в отношении других БВ-ассоциированных микроорганизмов данные недоступны. Поэтому необходимо в схему лечения ввести ЛС из группы 5-нитроимидазолов, желателен однократного действия (комплаентность), чему соответствует препарат альтернативного выбора — тинидазол 2 г внутрь (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное применение свечей и крема Залаин (МНН сертраконазол) способствует успешному

лечению не только КВВ, но и пораженный вульвы при кандидамикозах и генитальной дерматофитии. Добавление в схему лечения пробиотика для внутреннего приема Вагилак Проледи на протяжении 30 дней способствует восстановлению микрофлоры влагалища, коррекции иммунной защиты на уровне кишечника – влагалище и профилактике рецидивов с высокой эффективностью.

Список литературы находится в редакции

Вагилак® Проледи

Первая¹ и наиболее изученная²
пероральная комбинация пробиотиков для нормализации женской микрофлоры

- Таргетный пробиотик для вагинальной микрофлоры²
- 15 лет в клинической практике¹
- 50 международных и российских клинических исследований²
- Штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 повреждают биопленки *Gardnerella*³
- Разрешен к применению у девочек с 10 лет⁴

1. Регистрация комбинации штаммов на территории РФ в 2007 году
 2. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. с 1-14
 3. S. Saunders et al. / Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2007 (55) 138-142
 4. ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ БАД Вагилак® Проледи. Свидетельство ГР: № АМ.01.07.01.003.Р.000374.07.21 от 12.07.2021

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Материал предназначен для медицинских работников

ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел.: (495) 363-39-66, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

Эндометриальная дисфункция

как фактор субфертильности у больных синдромом поликистозных яичников

Известно, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является ведущим фактором эндокринного бесплодия у женщин (Hanson et al, 2017), но овуляторная дисфункция представляет собой далеко не единственную причину субфертильности у таких больных.



**Ирина
Всеволодовна
КУЗНЕЦОВА**

Д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+»

Метаболические и эндокринные альтерации, сопровождающие СПКЯ (Rojas J. et al., 2014), влекут за собой долговременные риски для здоровья в целом (Anagnostis P. et al., 2018) и одновременно связаны с ухудшением условий для зачатия, осложнениями беременности и неблагоприятными перинатальными исходами (Yu H.F. et al., 2016). Ключевые звенья этих альтераций — инсулинорезистентность, гиперандрогенизм и хроническое воспаление (Shorakaе S. et al., 2018), которые создают основу для микроциркуляторных нарушений, опосредуемых дисфункцией эндотелия, и определяют как риск кардиометаболических осложнений, так и текущий неблагоприятный репродуктивный прогноз.

Метаболические расстройства, сопровождающие СПКЯ, негативно действуют на эндометрий, приводя к неудачам имплантации и доклиническим потерям беременности (Pathare A.D.S. et al., 2022). Более того, у больных СПКЯ повышен риск невынашивания и поздних гестационных осложнений (Palomba S. et al., 2015; Yu H.F. et al., 2016). Частота самопроизвольного выкидыша в I триместре при СПКЯ достигает 30–50 %, привычного выкидыша (ПВ) — 30–82 %, гипертензивные осложнения во время беременности у больных СПКЯ развиваются в 3–4 раза чаще, гестационный сахарный диабет — в 3 раза чаще, преждевременные роды — в 2 раза чаще, чем у женщин, не страдающих данной эндокринопатией. Очевидно, что осложнения беременности, как и неудачи программ вспомогательных репродуктивных технологий, обусловлены не расстройствами овуляции, а несостоятельностью имплантации.

ЭНДОМЕТРИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Эндометрий имеет очень короткий период максимальной чувствительности к внедрению плодного яйца, называемой рецептивностью (Lessey B.A., Young S.L., 2019), который стартует примерно через 7–9 дней после овуляции и продолжается 30–36 часов. Этот период определяется как окно имплантации (Paulson R.J., 2019). Несмотря на большое число иммуноцитохимических и молекулярно-генетических маркеров рецептивности эндо-

метрия (Ruiz-Alonso M. et al., 2021), их использование за пределами репродуктологии ограничено. В рутинной клинической практике наиболее доступными и достаточно информативными считаются признаки морфофункционального состояния эндометрия и параметры маточного кровотока, оцениваемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и выполнении доплерометрии (Liu H. et al., 2020). В соответствии с изменениями гормональной секреции в пределах нормального менструального цикла эндометрий претерпевает трансформацию, визуализируемую по УЗИ. В пролиферативной фазе происходит постепенное утолщение эндометрия, и срединное эхо (М-эхо) приобретает трехслойную структуру. В поздней пролиферативной фазе на фоне дальнейшего утолщения эндометрий становится равномерно эхогенным, и центральная линия соприкосновения его границ теряет четкость. В секреторной фазе эндометрий, наполненный гликогеном и другими питательными веществами, демонстрирует при УЗИ однородную гиперэхогенность без визуализируемой центральной линии. Вероятность успешной имплантации можно предсказать по структуре эндометрия в первой фазе менструального цикла: трехслойный эндометрий дает наибольшие шансы, а наличие гиперэхогенного «секреторного» эндометрия в фолликулярной фазе предсказывает неудачу имплантации.

Эндометриальная дисфункция при СПКЯ состоит в изменении экспрессии рецепторов гормонов, дисрегуляции локального обмена углеводов, хроническом воспалении, аномальной васкуляризации, дисфункции сосудистого эндотелия, молекулярно-генетических нарушениях (Palomba S. et al., 2021) и связана с редукцией рецептивности, что подтверждается снижением экспрессии таких критичных для имплантации маркеров, как лейкомиа-ингибирующий фактор, муцин-1 и колониестимулирующий фактор 1 (Liu S. et al., 2022).

Функционально-структурные нарушения эндометрия поддерживает дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (Liao B. et al., 2021). Гиперандрогемия, характерная для СПКЯ, подавляет ангиогенез в матке, приводя к редукции роста сосудов, снижению кровотока и гипоксическим изменениям, провоцирующим воспаление и эндотелиоз (Gopalakrishnan K. et al., 2016). Инсулинорезистентность и дислипидемия, особенно при центральном ожирении (Mu L. et al., 2018), независимо нарушают рост и рецептивность эндометрия, в том числе посредством снижения концентрации

гликоделина и аномалий синтеза/транслокации GLUT4 (Oróstica L. et al., 2016), а также провоцированием дисфункции эндотелия ввиду повышения ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), увеличивающего тромбогенность сосудистой стенки (Rudnicka E. et al., 2021). У больных СПКЯ с ожирением отмечалось уменьшение содержания в эндометрии адипонектина — инсулиносенситайзера, регулятора функций эндотелия и раннего эмбриогенеза (Palomba S. et al., 2021). Редукция короткоцепочечных жирных кислот, интегрированных в физиологические барьеры и межклеточную коммуникацию, при СПКЯ также приводит к нарушению функций эндометрия (Dalile B. et al., 2019).

Для успешного диалога между эмбрионом и эндометрием необходим баланс воспалительных реакций. СПКЯ ассоциирован с низкоуровневым воспалением (Hu C. et al., 2020) эндокринно-метаболического происхождения, в контексте которого инсулинорезистентность становится причиной повышения локального воспалительного статуса, а гипертриглицеридемия провоцирует рост уровней фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина 6 (IL-6) и адипонектина (Karsten M.D.A. et al., 2019). Аномальная экспрессия рецепторов стероидных гормонов нарушает децидуализацию стромальных фибробластов (Vannuccini S. et al., 2016), способствуя персистенции воспаления после завершения инвазии трофобласта. В условиях гиперандрогемии и дефицита прогестерона меняется активность NK-клеток и снижаются уровни цитокинов, обеспечивающих материнскую толерантность (Shi L. et al., 2016), в итоге профиль эндометрия больных СПКЯ представляет аномальный паттерн Т-клеточного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и ферментов (Liu S. et al., 2021). Приведенные находки роднят СПКЯ-ассоциированную дисфункцию эндометрия с хроническим эндометритом, которому свойственны нарушения рецепторного статуса и дисциркуляторные расстройства, обусловленные эндотелиопатией (Трунченко Н.В. с соавт., 2017), а также с эндокринной, иммунной и метаболической дисфункцией, наблюдаемой у больных с ПВ (Давыдов А.И. с соавт., 2018).

Провоспалительный статус эндометрия снижает фертильность, повышает риск репродуктивных потерь и гестационных осложнений, реализуя их через дисфункцию локального иммунитета и эндотелиоз (Tersigni C. et al., 2020). Интенсивность эндovasкулярной инвазии трофобласта при СПКЯ

редуцирована, а плацента характеризуется повреждениями и отсутствием физиологических изменений спиральных сосудов, аномальным созреванием, воспалительными изменениями ворсин и межворсинчатого пространства. Маркеры субфертильности и осложненной гестации во многом совпадают, среди них есть свидетели дисфункции эндотелия: асимметричный диметиларгинин, С-реактивный белок, гомоцистеин, PAI-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1, IL-6, IL-18 и др. (Vannuccini S et al., 2016). Часть перечисленных молекул вызывают повреждение эндотелия, другие являются продуктами поврежденного эндотелия, некоторые представляют оба пути патогенеза эндотелиальной дисфункции.

Вазоконстрикторный фактор эндотелин-1 у беременных с ПВ повышен по сравнению с физиологической беременностью, в то время как уровень оксида азота (NO) существенно редуцирован (Dubyk L.V. et al., 2020). При СПКЯ гиперинсулинемия повышает экспрессию эндотелин-конвертирующего фермента 1 и рецептора эндотелина А в трофобласте, задействовав тот же патогенетический механизм дисциркуляторных расстройств. Кроме того, активированные различными повреждающими агентами эндотелиоциты продуцируют фактор Виллебранда и тромбомодулин. Нарушение целостности гликокаликса приводит к снижению синтеза NO, росту воспалительных реакций, адгезии тромбоцитов, дисрегуляции транспорта липидов и градиента осмотического давления (Gandley R.E. et al., 2016). Таким образом, через эндотелиальную дисфункцию и сосудистые нарушения происходит реализация ранних гестационных потерь.

Угроза прерывания беременности может быть преодолена, однако напряженное состояние сосудистого гомеостаза сохраняется и в любой момент рискует нарушиться под действием дополнительных факторов. К концу II триместра беременности увеличивается физиологическая нагрузка на сосуды, но эндотелий, истощенный событиями, сопровождающими СПКЯ, не всегда способен ее выдержать. Во второй половине беременности дисфункция эндотелия становится ключевым фактором развития преэклампсии (Possomato-Vieira J.S. et al., 2016), которая сопровождается генерализованным эндотелиозом при снижении продукции вазодилататоров и повышении экспрессии вазоконстрикторов. Фундамент этого грозного осложнения беременности закладывается на этапе ранней плацентации

и включает аномальную экспрессию интегринов, цитокинов и матричных металлопротеиназ, снижение материнской толерантности, апоптоз клеток трофобласта, неадекватное ремоделирование спиральных артерий, редукцию артериальной перфузии в матке и плацентарную ишемию/гипоксию.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ СОСУДОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Преодоление неудач имплантации, обусловленных нарушениями рецептивности эндометрия, остается неразрешенной проблемой. При системной патологии, подобной СПКЯ, стратегические методы терапии должны носить системный характер (Tal R. et al., 2015), и коррекция эндотелиальной дисфункции предоставляет один из вариантов таких воздействий. С этой целью используются гликозаминогликаны (ГАГ) — гепарины и гепариноиды, наряду с антикоагулянтной и антифибринолитической активностью обладающие способностями регулировать сосудистый тонус, предотвращать апоптоз, индуцированный гипоксией, снижать уровни воспаления и окислительного стресса (Masola V. et al., 2014).

Особого внимания заслуживает сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) — гепариноид с ангиопротективным, противовоспалительным и антитромботическим действием, используемый при хронических заболеваниях сосудов (Carroll B.J. et al., 2019). Меньшее по сравнению

с гепаринами влияние на внутрисосудистое свертывание обеспечивает сулодексид отсутствие риска кровотечений и тромбоцитопатии при использовании пероральной лекарственной формы, которая ввиду своей безопасности может применяться амбулаторно, без контроля параметров гемостаза (Рабданова А.К. с соавт., 2017). Эффекты сулодексида ценны в подготовке к беременности эндометрия, пребывающего в состоянии хронического воспаления. Подавление активации и адгезии лейкоцитов, связывание белков острой фазы и комплемента, снижение высвобождения провоспалительных цитокинов и факторов роста, блокирование воспалительных путей (Masola V. et al., 2014; Mannello F. et al., 2014) — неполный перечень «дополнительных» свойств сулодексида, позволяющих расширять показания к применению препарата за пределы очевидных нарушений коагуляции.

В контексте СПКЯ принципиально важно действие сулодексида по предотвращению индуцируемого инсулинорезистентностью апоптоза эндотелиоцитов (De Felice F. et al., 2019). Реализация цитопротективного эффекта осуществлялась тремя механизмами: 1) снижение уровней свободных радикалов; 2) уменьшение неосинтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов; 3) редукция повреждений ДНК. На моделях ишемического повреждения и в клинических исследованиях (Bontor K. et al., 2022; Ligi D. et al., 2016)

также была продемонстрирована способность молекулы репрессировать апоптоз, уменьшать окислительный стресс, снижать уровень воспаления и улучшать регенерацию тканей.

Позитивный эффект сулодексида в отношении роста эндометрия был продемонстрирован среди женщин, получавших циклическую гормональную терапию (Масленников А.В. с соавт., 2020): у пациенток группы комбинированного лечения величина М-эхо ≥ 7 мм наблюдалась в 72 % наблюдений по сравнению с 34 % среди больных, получавших только гормоны. Нормальная толщина эндометрия не гарантирует его рецептивности, о которой можно судить по двум дополнительным критериям: трехслойной структуре в пролиферативной фазе и показателям гемодинамики. В исследовании среди пациенток с ПВ (Ящук А.Г. с соавт., 2019) было показано улучшение кровообращения в бассейне маточной артерии.

Полученные результаты релевантны для эндометриальной недостаточности любого происхождения, в том числе для дисфункции эндометрия, ассоциированной с СПКЯ. По данным РКИ (Лапина И.А. с соавт., 2022), применение сулодексида 250 ЛЕ 2 р/сут сроком до 3 мес на этапе прегравидарной подготовки больных СПКЯ улучшает исходы терапии по наступлению беременности (45 против 32,5 % в группе контроля) и неосложненному течению

I триместра (42,5 против 30 %). Наибольшими различиями характеризовались исходы у женщин с ожирением: получавшие сулодексид не имели осложнений в I триместре беременности в 63 % наблюдений (по сравнению с 39 % контрольной группы) и родили в срок в 56,2 % случаев (против 30,4 % контроля).

По факту наступления беременности сулодексид следует отменить, поскольку его влияние на эмбриогенез неизвестно. Применение препарата во II и III триместрах не только безопасно для плода, но и создает дополнительные возможности профилактики преэклампсии и других осложнений беременности, риск которых увеличивается при СПКЯ (Мозговая Е.В. с соавт., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субфертильность у женщин с СПКЯ обусловлена многими факторами, среди которых морфофункциональные нарушения эндометрия остаются недооцененными. Оптимизация лечебных мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции, предполагает системный подход, включающий прегравидарную подготовку эндометрия. Гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) из группы гликозаминогликанов может включаться в терапию эндометриальной недостаточности у больных СПКЯ как средство коррекции дисфункции эндотелия.

Список литературы находится в редакции

ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

Восстановление функциональной целостности эндотелия¹

При включении Вессел® Дуэ Ф в схему прегравидарной подготовки отмечалось:

- Нормализация индекса кровоснабжения матки у 98% пациенток²
- Достижение толщины эндометрия более 7 мм у 71% пациенток³

Показания к применению⁴

- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами)
- ангиопатии с повышенным риском тромбообразования

Противопоказания⁴

- гиперчувствительность
- геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови
- беременность (I триместр)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания⁴

При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных.

1. Masola V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014 Jun; 33(3): 243–54. 2. Ящук А.Г., Масленников А.В., Фаткуллина И.Б., Рахматуллина И.Р., Берг Э.А., Берг П.А. Опыт применения сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с первичным привычным невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 172–78. 3. Масленников А.В., Ящук А.Г., Газизова Г.Х., Бердигулова Э.Ф. Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 50–56. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вессел Дуэ Ф. Номер регистрационного удостоверения П N012490/01 от 04.04.2008.



ALFASIGMA

ООО «Альфасигма Рус»,
РФ, 115054, Москва, вн.тер.г. муниципальный округ
Замоскворечье, пл. Павелецкая д. 2, стр. 2, этаж 10,
+7 (495) 150 01 23, www.alfasigma.ru

АС-РУС-ВДФ-35 (08-2022)

Реклама

Генетика и нутриентная поддержка в прегравидарном периоде и во время беременности

Все больше женщин планируют свою беременность и обращаются к врачу на этапе прегравидарной подготовки. Нутриентная поддержка — основной подход в профилактике осложнений беременности. Но почему один и тот же препарат подходит не всем и как применить персонализированный подход, используя знания генетики?

О.В. Вахромеева, нутрициолог

Генетика в нутрициологии представлена двумя направлениями — нутригенетикой и нутригеномикой. Нутригенетика изучает влияние вариантов изменения генов (полиморфизмов) на способность организма усваивать и преобразовывать различные компоненты пищи. Нутригеномика — наука о влиянии питания на активность генов, их включение и выключение.

ФОЛАТЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НУТРИГЕНЕТИКИ

Витамин B₉ играет значительную роль в развитии плода, в нормальном течении беременности и представлен многочисленными формами, которые имеют общее название — фолаты. К фолатам относятся фолиевая кислота (ФК), фолиниевая кислота, метилтетрагидрофолат и др. Усвоение фолатов зависит от индивидуальных особенностей работы ферментов фолатного цикла, а их активность определяется такими факторами, как гены, кофакторы, тяжелые металлы и др., а также приемом различных лекарственных препаратов.

Фолатный цикл — каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные ФК. Ключевым этапом здесь является синтез метионина из гомоцистеина. Фолатный цикл регулируют гены *MTHFR* и *DHFR*.

ГЕН *MTHFR*

Этот ген кодирует работу фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и имеет полиморфизмы: *rs1801133* и *rs1801131*. У пациентов с гомозиготным генотипом в *rs1801133* активность фермента снижена на 60–70 %, при гетерозиготном — на 30–40 %, что приводит к дефициту фолатов в организме и повышению гомоцистеина. Особенно это актуально при внутриутробном развитии — такой дефицит может реализовываться прерыванием беременности, гипоксией плода или формированием врожденных пороков развития (ВПР) (Ramin A. et al., 2014).

С другой стороны, избыток ФК способен приводить к появлению в организме неметаболизированной ФК. Она может конкурировать с природными фолатами за место на фолатных рецепторах и фолатных ферментах.

При варианте генотипа со снижением функции фермента использование только ФК в дозировке более 200 мкг приводит к еще большему функциональному дефициту фолатного цикла (Sweeney M.R. et al., 2005; Lucock M., 2005; Morris M.S., 2010).

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ПРИ СНИЖЕНИИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА *MTHFR*

Добавки фолатов. Людям со сниженной активностью фермента *MTHFR* нужно исключить добавки с содержанием ФК более 200 мкг, заменяя на метафолин оставшиеся 200 мкг от необходимой суточной дозы фолатов.

5-метилтетрагидрофолат (метилфолат). Этот вариант подходит при гетеро- и гомозиготном полиморфизме гена *MTHFR*, когда снижена работа фермента. Доза — 208 мкг/сут (соответствует 200 мкг ФК).

Пищевые фолаты. Их употребление следует увеличить. Наиболее богаты фолатами зелень листовая, спаржа, брокколи, цветная и брюссельская капуста, авокадо, апельсины, орехи, семена, бобовые, свекла, болгарский перец, печень, мясо, яичный желток. Натуральные фолаты разрушаются при тепловой обработке. Также они расщепляются желудочной кислотой, но это компенсируется витамином С.

Витамин С. Защищает фолаты от разрушения и увеличивает их всасывание. Доза — 50–100 мг/сут.

Рибофлавин. *MTHFR* содержит флавиновый центр, поэтому этот фермент не может работать без своего кофактора — рибофлавина (витамина B₂). Доза — 1,4 мг/сут.

Пчелиное маточное молочко. Используется для повышения уровня тетрагидробиоптерина (BH₄). Его метаболизм тесно связан с фолатным циклом. Принимать по 1 мг утром, за 15 минут до завтрака.

Соблюдение низколектиновых диет. Лектины — это семейство белков, содержащихся в некоторых растительных продуктах и обладающих способностью связывать углеводы на поверхности клеток, вызывая их агглютинацию. Основными источниками лектинов являются злаки, орехи, пасленовые — их прием следует ограничить.

Контроль воспаления (СРБ, СОЭ, фибриноген, мочевая кислота, общий белок). Если есть воспаление, то прием метилфолата может его усугубить. Тогда в качестве нутриентной поддержки можно использовать куркумин (укрепляет иммунитет, защищает организм от вирусов, бактерий, грибов; доза — 40–80 мг/сут в течение 1 мес), экстракт босвеллии (*Boswellia serrata*, в ее состав входят альфа- и бета-кислоты, эфирные масла, пальмитиновая кислота и др.; доза — 50–100 мг/сут, длительно),

омега-3 ПНЖК (200 мг/сут на протяжении всей беременности).

ГЕН *DHFR*

Дигидрофолатредуктаза — один из ключевых ферментов во внутриклеточном метаболизме фолатов, необходимый для того, чтобы ФК вошла в фолатный цикл. Фолаты используются в синтезе нуклеотида тимидина (составляющая ДНК). Особенно важно это при беременности для растущего организма. И в этом случае небольшие дозы ФК обеспечивают более короткий путь к 5,10-метилтетрагидрофолату, который идет в цикл тимидина.

Методы коррекции при снижении активности фермента *DHFR*:

- избегать приема ФК в дозах более 200 мкг;
- ниацинамид (или производное от никотинамида — витамина PP, или B₃), доза — 12–15 мг/сут;
- витамин С и пчелиное маточное молочко (в дозах, указанных выше).

МЕТИЛФОЛАТНАЯ ЛОВУШКА

Из-за дефицита витамина B₁₂ проявляется функциональный дефицит ФК. Такое состояние называется метилфолатной ловушкой и характеризуется повышением гомоцистеина и 5-MTHF в крови и сниженным уровнем внутриклеточного фолата. Создается ситуация, когда внутри клетки фолата мало, а снаружи много, и в таком случае анализ крови на ФК покажет нормальный или повышенный уровень (Smulders Y.M. et al., 2006). Для диагностики этого состояния можно посмотреть уровень гомоцистеина. Могут быть признаки анемии в общем анализе крови как следствие нарушения кроветворения из-за низкого уровня витамина B₁₂ (пернициозная анемия).

В качестве профилактики метилфолатной ловушки рекомендуется прием ФК в составе поливитаминов, включая 2,6 мкг/сут витамина B₁₂.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В нормативных документах не содержится рекомендации делать анализ крови на содержание гомоцистеина в период прегравидарной подготовки и у беременных, равно как и анализ крови на полиморфизм генов фолатного цикла.

Учитывая, что от 40 до 60 % населения имеют полиморфизмы генов, нарушающие превращение ФК в ее активную форму L-метилфолат, при отсутствии генетического скрининга активности *MTHFR* и других ферментов фолатного цикла необходимо включать в рацион фолиевую кислоту и метилтетрагидрофолат в соотношении 1:1 (200 мкг

и 208 мкг соответственно) в составе витаминно-минеральных комплексов — начинать за 2–3 месяца до зачатия и продолжать прием на протяжении всей беременности и в период кормления грудью.

Показания для выполнения анализа крови на содержание гомоцистеина:

- подозрение на дефицит витаминов B₆, B₂, B₁₂ и ФК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции), потребление больших количеств кофе, алкоголя, курение, прием некоторых лекарств (метотрексат, противосудорожные препараты, закись азота, метформин, антагонисты H₂-рецепторов, эуфиллин), почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз и лейкозы;
- скрининговое обследование пациентов с семейной предрасположенностью к кардиологическим заболеваниям.

При контроле уровня гомоцистеина следует ориентироваться на оптимальное его значение для беременных, равное 5–7 мкмоль/л.

Показания для исследования мутаций в генах фолатного цикла:

- рождение ребенка с изолированными пороками нервной трубки, сердца или уrogenитального тракта;
- рождение ребенка с хромосомными синдромами (при нормальном кариотипе родителей);
- наличие у пациентки или ее ближайших родственников тромбоза и/или ИБС;
- невынашивание и другие осложнения, связанные с беременностью.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Лечение начинается с внутримышечного введения витаминов группы В и приема повышенных доз ФК внутрь (не более 1000 мкг, разделенных на 2–3 приема). После снижения уровня гомоцистеина до нормы назначают поддерживающие дозы витаминов в виде витаминно-минеральных комплексов, содержащих как ФК, так и метилфолат.

Нужно отметить, что рекомендованный ранее подход с назначением высоких доз ФК (4–5 мг), основанный на исследовании 1991 г., в настоящее время отвергается, так как получены сведения, что при дозах выше 1 мг абсорбция ФК не увеличивается и поэтому не может быть более эффективной (Dolin C.D. et al., 2018).

Список литературы находится в редакции

Рандомизированные контролируемые исследования — основа доказательств

После приема лекарства пациенту становится лучше. Но это не всегда связано с действием самого лекарства: примерно в половине случаев работает эффект плацебо. С другой стороны, огромный выбор средств лечения одного и того же заболевания требует ответа на вопрос: какое из них является наиболее эффективным и безопасным? Долгое время ответ на него базировался на собственном опыте врача и/или мнении авторитетных ученых. Стремление избавить медицину от субъективизма привело к разработке объективных критериев, что и составляет суть доказательной медицины.

Г.Б. Дикке

ПРЕДПОСЫЛКИ

Первый опыт научного подхода в медицине принадлежит Джеймсу Линду (James Lind, 1716–1794, Великобритания), наблюдавшему в 1747 году моряков, у которых во время длительного морского похода началась цинга. Он поставил эксперимент: разделил моряков на несколько групп и включил в их рацион различные добавки. В группе, где испытуемые получали апельсины и лимоны, цинга была излечена. Однако из-за сопротивления влиятельных «авторитетов» и отсутствия системы распространения научных знаний открытие Дж. Линда осталось невостребованным.

В 60-е годы XX века стали очевидны недостатки традиционного подхода к принятию медицинских решений, основанного на клинических рассуждениях и предпочтениях врача; они были описаны Элваном Файнштейном (Alvan R. Feinstein, 1925–2001, Канада) в книге «Клиническое суждение». Позднее Арчибалд Кокран (Archibald Lemay Cochrane, 1909–1988, Великобритания) опубликовал работу «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе» (1972), в которой показал необходимость проведения рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) для получения доказательств эффективности медицинских вмешательств. Книга была с энтузиазмом принята учеными и врачами, ее перевели на восемь языков.

В широкий обиход термин «доказательная медицина» был введен в 1990-е годы группой канадских ученых из Университета Мак-Мастера — вскоре после того, как в результате ревизии известных методов лечения оказалось, что каждый второй из них не имел доказательств эффективности. В информационном бюллетене в 1990 году они писали: «При повседневном использовании методов диагностики, лечения и профилактики необходимо придерживаться просвещенного скептицизма».

ПОЛУЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Процесс получения доказательств эффективности или неэффективности какого-либо метода лечения или диагностического исследования непростой, трудоемкий и дорогостоящий и основан на клинических испытаниях (исследованиях), спланированных определенным образом. Один из ключевых моментов — «двойной слепой метод», когда ни врач, ни сам пациент

не знают, получает пациент изучаемое лекарство или плацебо. При этом важным обстоятельством является распределение пациентов по группам случайным образом (рандомизация). После завершения лечения проводится статистический анализ результатов. Чтобы препарат был признан эффективным, результат должен быть значительно выше плацебо. Для целей исследований и их регулирования общепризнаны правила проведения клинических испытаний (стандарт GCP — good clinical practice, надлежащая клиническая практика). Главная задача стандарта — обеспечить возможность полного прослеживания и восстановления всего хода исследования.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ВЫБОР

Сегодня определены «золотые стандарты» в диагностике и лечении — хорошо изученные методы и лекарственные средства (ЛС) с доказанной эффективностью. Все остальные методы и средства находятся с «золотыми стандартами» в известном согласии, а новые — сравнивают с ними (что также применяется в РКИ).

Кроме того, введено понятие «препарат первого выбора» — ЛС, обладающее достаточной эффективностью при минимальных побочных эффектах. При наличии противопоказаний или

неудаче терапии его заменяют на другой — «препарат второго ряда» (альтернативный), не менее эффективный (обычно другого спектра действия), но уступающий первому по количеству побочных эффектов или по фармакоэкономическим показателям. Для определенных заболеваний существуют и «препараты третьего ряда».

Препараты выбора приводятся в клинических рекомендациях, а уровни доказательности оценивают в соответствии с качеством полученных доказательств (рис.). Существующие сегодня системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций многообразны, но наиболее часто используемой в международных клинических рекомендациях является система GRADE.

«МЫ ДОЛЖНЫ РАНДОМИЗИРОВАТЬ, ПОКА НЕ СТАНЕТ БОЛЬНО»

Так ответил А. Кокран, которого считают отцом доказательной медицины, на вопрос о том, в какой степени он будет использовать такой тип исследований. Твердо веря в значимость РКИ, он предложил, чтобы все виды лечения основывались на них. Еще со студенческих лет А. Кокран был обеспокоен отсутствием научных данных, подтверждающих эффективность медицинских

Первые доказательные практики в перинатальной медицине были введены под влиянием А. Кокрана



1974 г.

идентифицированы все РКИ в перинатальной медицине в медицинском университете в Кардиффе (Великобритания)

1976 г.

выполнен первый систематический обзор и метаанализ РКИ

1978 г.

разработан регистр РКИ перинатальной медицины в Национальном отделении перинатальной эпидемиологии (Оксфорд)

1992 г.

создан Кокрановский центр (Оксфорд)

1993 г.

преобразован в Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration)

вмешательств. Стимулом, побудившим его заинтересоваться этой темой, был его собственный недуг (он страдал анемией). В 1933–34 гг. помощь ему оказывал психоаналитик Теодор Рейк (Theodor Reik, 1888–1969; Австрия) — один из самых успешных учеников Зигмунда Фрейда. Однако предпринятое лечение оказалось неэффективным, потому что состояние Кокрана было органическим (порфирия и, возможно, последствия туберкулеза, которым он болел в детстве). Вот тогда у него и возникла идея о необходимости получения доказательств для принятия обоснованных решений при выборе того или иного метода лечения.

Сформулированные А. Кокраном передовые концепции, а именно необходимость РКИ для определения адекватного лечения и введение понятия экономической эффективности, а также надлежащего использования ресурсов (врачи, медсестры, оборудование и др.), оказали огромное положительное влияние на медицину. Его видение в сочетании с научными достижениями, его страстные призывы к сбору и систематическому анализу РКИ привели через 5 лет после его смерти к созданию Кокрановского сотрудничества, названного так в знак признания и благодарности за новаторскую работу ученого.

Сегодня Кокрановское сотрудничество — самая авторитетная некоммерческая организация, получившая международное признание и объединяющая более 28 000 ученых из 100 стран мира, опубликовавшая 5000 систематических обзоров в своей базе данных.

По материалу: Stavrou A. et al. Archibald Cochrane: the father of evidence-based medicine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Jan;18(1):121–4

Отличием доказательной медицины от традиционной является подход к медицинской практике, при котором решения о профилактических, диагностических и лечебных мероприятиях принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности в интересах пациентов



Н.В. Башмакова,
О.А. Мелкозерова
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздрава России

Реабилитация и прегравидарная подготовка женщин с неразвивающейся беременностью

Около половины всех случаев самопроизвольного прерывания беременности приходятся на привычное невынашивание. Как причиной, так и следствием в такой ситуации является хронический эндометрит. Справиться с ним позволяет ультразвук, который положительно влияет на иммунные реакции в эндометрии.

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРЕПЯТСТВУЮТ БЕРЕМЕННОСТИ

Самопроизвольное прерывание беременности составляет от 15 до 23 % репродуктивных потерь (по российским данным). Около половины случаев приходится на долю привычного невынашивания. Согласно современным представлениям, ключевую роль здесь играет хронический эндометрит, а именно изменения локального иммунитета, которые возникают на его фоне. Получается замкнутый круг, который необходимо разорвать. От успеха лечения зависит здоровье женщины, ее возможность стать матерью.

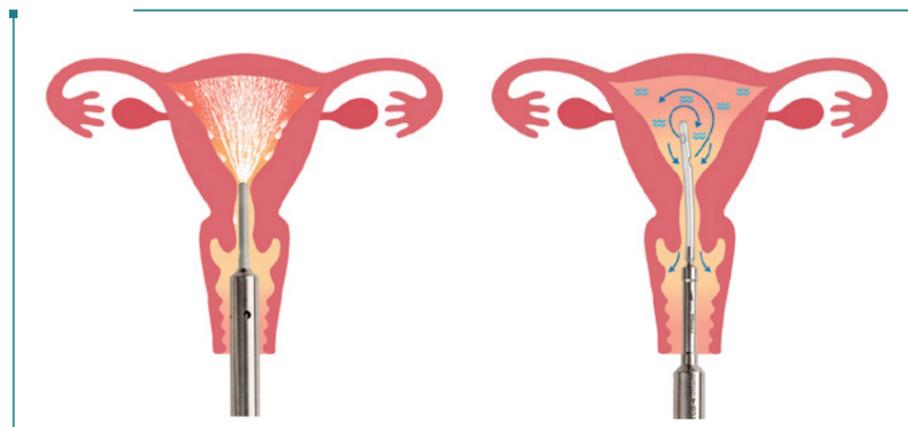
Известно, что состояние иммунной супрессии необходимо для того, чтобы эмбрион мог успешно имплантироваться и развиваться. В противном случае он будет отторгаться организмом как наполовину чужеродный агент. От того, соблюдается ли равновесие между иммуномодулирующими и иммуносупрессивными эффектами в организме матери, зависит течение беременности. В случае преобладания Th-1 типа иммунного ответа в эндометрии возникает избыточный синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста. Это нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации. При длительном воспалении, когда происходит активация локальных факторов роста, а разрушение эстрогенов нарушается, возникают локальная гиперэстрогения и избыточная пролиферация эндометрия. Вследствие снижения числа рецепторов к прогестерону секреторная трансформация эндометрия, подготавливающая его к зачатию, происходит неадекватно. Кроме того, при хроническом эндометрите сокращается выработка эндометрием иммуносупрессорных белков. Это приводит к сокращению имплантационного окна, аномальной инвазии трофобласта и его повреждению на ранних сроках беременности.

Преобладание провоспалительных цитокинов в эндометрии при неразвивающейся беременности имеет своим естественным следствием развитие бактериального или асептического (аутоиммунного) воспаления. Трудности медикаментозного лечения больных с хроническим эндометритом объясняются не только устойчивостью микроорганизмов к лекарственным средствам, но и сложностью создания и длительного сохранения терапевтической концентрации этих средств в очаге воспаления. Поэтому терапевтические методы, которые повышают местный иммунитет

и восстанавливают строение и функции эндометрия, сейчас как никогда востребованы.

ДЕЛО В ВОЛШЕБНЫХ ПУЗЫРЬКАХ

В настоящее время доказано, что низкочастотные ультразвуковые колебания при местном применении обладают бактерицидным свойством для большинства возбудителей раневой инфекции. Это объясняется эффектом кавитации,



при котором микрополости (пузырьки), содержащие газ, воздействуют на стенки бактерий, что приводит к их тепловому и механическому повреждению. При применении низкочастотного ультразвука снижается микробная обсемененность и улучшается микроциркуляция. Вместе с механическим некролизом (разрушением отживших клеток) уменьшаются воспалительные явления.

Мы провели работу, чтобы оценить эффективность низкочастотного ультразвука для восстановления эндометрия у женщин после прерывания неразвивающейся беременности. Объектом исследования явились 100 женщин с неразвивающейся беременностью, которые были разделены на группы. Первую группу составили 70 пациенток с регрессирующей беременностью в I триместре. Данная группа была разделена на две подгруппы:

- IA — 38 женщин после выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности, в лечении которых помимо антибиотиков использовалось внутриматочное ультразвуковое кавитационное орошение;
- IB — 32 женщины после выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности, которым был проведен курс антибактериальной терапии без внутриматочного орошения.

Вторую группу составили 44 женщины с неразвивающейся беременностью в анамнезе, страдающие хроническим

эндометритом, подтвержденным гистологически. Им проводилось кавитационное орошение.

Контрольная группа состояла из 28 условно здоровых женщин.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту (от 30 до 36 лет). В группе женщин с неразвивающейся беременностью (IA + IB) около трети были бе-

соответствующая ранней стадии фазы пролиферации без признаков воспалительной реакции стромы, отмечалась в 66,7 % случаев. У 16,6 % женщин данной подгруппы эпителий желез эндометрия соответствовал фазе пролиферации, однако наблюдалась стромальная лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности. У 16,7 % сохранялась децидуализация стромы, гистологическая картина не соответствовала фазе менструального цикла.

В сравнении с этими данными в подгруппе IB гистологическая картина ранней стадии фазы пролиферации без воспаления отмечалась только в 25,0 % (более чем в два раза реже, чем в подгруппе IA), децидуализация стромы эндометрия наблюдалась в 6,25 % случаев. Гистологическая картина эндометрита сохранялась у 56,25 % женщин: атрофического — у 6,25 %, кистозного — у 12,5 %, гипертрофического — у 37,5 %.

В группе пациенток с хроническим эндометритом гистологическая картина нормализации состояния (полное соответствие фазе менструального цикла без признаков воспалительной реакции) наблюдалась в 34,1 % случаев. В 20,7 % отмечалась лимфоидная инфильтрация стромы (признак воспалительной реакции). Картина атрофического эндометрита выявлена в 16,7 % наблюдений, кистозного — в 7,14 % случаев, гипертрофический эндометрит сохранялся у 21,4 % женщин.

Итак, нормализация гистологической картины была отмечена более чем в 65 % случаев при сочетании антибиотикотерапии и орошения после выскабливания полости матки. В группе женщин с хроническим эндометритом кавитационное орошение привело к нормализации гистологической картины в 34,1 % случаев. Изолированная антибиотикотерапия после выскабливания помогла лишь в 25,0 % случаев.

НОРМАЛИЗАЦИЯ МИКРОФЛОРЫ

В результате молекулярно-генетического анализа микрофлоры половых путей у большинства женщин с неразвивающейся беременностью (76,3 %) был диагностирован нормоценоз. Однако на фоне преобладания лактобацилл были выявлены условно-патогенные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Leptotrihia spp.*, *Megasphaera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*), у которых доказана высокая специфичность для бактериального вагиноза. Умеренный анаэробный дисбиоз наблюдался

ременими впервые. У остальных наблюдалось привычное невынашивание. В группе женщин с хроническим эндометритом (вторая группа) 98,4 % были повторно беременными. Они страдали привычным невынашиванием, имели от 2 до 5 неразвившихся беременностей в анамнезе и соответствующее количество внутриматочных вмешательств. В работе были проанализированы результаты гистологического исследования соскобов эндометрия и результаты УЗИ для оценки толщины М-эха и состояния эндометрия.

Кавитационное орошение осуществлялось физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата АК-100 фирмы «Фотек» с использованием усовершенствованного маточного наконечника. У пациенток из подгруппы IA орошение шейки матки проводилось на 3-й день после прерывания неразвивающейся беременности, у пациенток из группы 2 — на 7–9-й день менструального цикла. Курс кавитационного орошения полости матки составлял 5 процедур длительностью 3–5 минут.

СНИЖЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Гистологическая картина соскоба из полости матки у женщин первой группы демонстрировала признаки неразвивающейся беременности с различной степенью выраженности отека и некроза, признаками серозного (в 24,5 % случаев) или гнойного (в 13,2 %) воспаления децидуальной ткани. Наилучшие результаты лечения наблюдались у женщин подгруппы IA. Гистологическая картина,

в 10,5 % случаев, выраженный — в 13,2 %. После применения метода кавитационного орошения полости матки были определены достоверные изменения в структуре микробиоты: снизилось содержание облигатно-анаэробных микроорганизмов, среди них условно-патогенных (*Gardnerella vaginalis* и *Leptotrichia spp.*) Остальные микроорганизмы, включая урогенитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, изменений в количественных показателях не имели.

Изучение микробиоты у женщин второй группы показало наличие нормоценоза в 35,7 % случаев, умеренного и выраженного дисбиоза — в 42,9 и 21,4 % случаев соответственно. Применение метода орошения у данной группы пациенток не вызвало изменений в содержании лактобактерий, факультативно-анаэробных микроорганизмов, урогенитальных микоплазм, грибов рода *Candida*. Однако после применения метода у пациенток с хроническим эндометритом в половых путях *Atopobium vaginae*, которые являются маркером хронического рецидивирующего бактериального вагиноза, обнаружены не были. Появилась тенденция к снижению *Peptostreptococcus spp.*

Из этого следует вывод, что атрофический эндометрит сопровождается дисбиозом почти у 75 % женщин. Кавитационное орошение привело к исчезновению признаков бактериального вагиноза, который является фоном для развития воспалительного процесса. У женщин с неразвивающейся беременностью, наоборот, нормоценоз наблюдается более чем в 75 % случаев. Орошение имеет положительный эффект в снижении концентрации условно-патогенных микроорганизмов.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА

При оценке реакции иммунной системы на проводимое кавитационное орошение полости матки выяснилось,

что уровень маркера воспаления С-реактивного белка снижался в обеих группах, оставаясь достоверно повышенным относительно группы контроля. При исследовании медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови в первой и второй группах до проведения лечения были выявлены характерные общие признаки. Помимо повышения уровня провоспалительных факторов TNF-α и IFN-γ наблюдалось увеличение продукции противовоспалительного медиатора IL-4. Повышение в крови пациенток обеих групп уровней провоспалительных цитокинов отражает иницирование каскада воспалительных реакций на системном уровне. Достоверных различий в уровнях IL-6 и IL-8 у пациенток основных групп и группы контроля не выявлено.

Проведение орошения различным образом повлияло на уровни медиаторов в сыворотке пациенток первой и второй групп. У женщин с неразвивающейся беременностью снизились уровни всех исследованных цитокинов, кроме IL-8. Так, содержание IL-4 снизилось в 4,2 раза, IL-6 — в 8,1 раза, уровней TNF-α и IFN-γ — в 1,7 и 4,4 раза соответственно. У женщин с хроническим эндометритом также происходило снижение уровня IFN-γ, при этом в отличие от женщин с неразвивающейся беременностью у них было отмечено достоверное (в 4 раза) снижение концентрации IL-8, который является медиатором воспалительного ответа организма на бактериальные агенты.

Таким образом, кавитационное орошение по-разному действует на женщин с неразвивающейся беременностью и на пациенток с хроническим эндометритом. Эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении, но уже сейчас ясно, что кавитационное орошение оказывает положительный терапевтический эффект практически при всех случаях привычного невынашивания,

Интеллектуальные аппараты нового поколения

ONYX

ШИРОКОПОЛОСНЫЙ РАДИОВОЛНОВОЙ АРГОНУСИЛЕННЫЙ АППАРАТ

Широкий набор программ для операций разного уровня сложности

- ✓ Биопсия
- ✓ Конизация
- ✓ Гистерорезектоскопия
- ✓ Лапароскопия
- ✓ Лигирующие режимы



АСТИТОН

НИЗКОЧАСТОТНЫЙ КАВИТАЦИОННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АППАРАТ

Новые перспективы местной санации тканей в условиях антибиотикорезистентности

- ✓ Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки
- ✓ Лечение хронического эндометрита при бесплодии, подготовке к ВРТ
- ✓ Лечение декубитальных язв, подготовка к оперативному лечению пролапса
- ✓ Лечение послеродовых осложнений



+7 (343) 217 63 40
fotek@fotek.ru

www.fotek.ru

Реклама

включая осложненные хроническим эндометритом. Поэтому можно сделать вывод, что использование низкочастотного ультразвука у женщин с неразвивающейся беременностью достоверно способствует восстановлению окна имплантации. Восстановление происходит за счет нормализации морфофункциональной структуры эндометрия, снижения локального уровня первичных медиаторов воспалительного

ответа, нормализации микробиоты половых путей без воздействия на уровень лактобактерий. Метод показал наилучшие результаты в первом цикле после выскабливания эндометрия по поводу неразвивающейся беременности в сочетании с антибиотиками и может быть рекомендован для широкого применения в профилактике привычного невынашивания и в его терапии. 📄

НОВОСТИ

Маркер грядущих сердечно-сосудистых катастроф

Группа исследователей из Дании опубликовала результаты работы, позволяющие с большой долей вероятности оценить риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф у пациенток, перенесших преэклампсию во время беременности.

Ученые изучили послеродовой анамнез 1 157 666 женщин и пришли к весьма тревожному выводу: около 2 % пациенток, которым во время первой беременности был поставлен диагноз «преэклампсия», перенесли инсульт или инфаркт в течение 20 лет после родов. Это могло бы показаться не столь существенным, если бы не результат в группе сравнения: среди рожавших без осложнений в столь же отдаленной перспективе сосудистые катастрофы случались гораздо реже — лишь у 1,2 %. Кроме того, было обнаружено, что у пациенток 30–39 лет с гестационным осложнением частота сердечных приступов была значительно выше, чем у их сверстниц с нормальным течением беременности. А риск кардиальных катастроф после 50 лет повышался вдвое. Авторы подчеркивают практическую значимость своего исследования. Женщины, чей анамнез содержит указания на преэклампсию, должны быть отнесены к группе повышенного кардиоваскулярного риска и подлежат более тщательному наблюдению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. При этом особенно уязвимыми считаются те, у кого преэклампсия была выявлена в возрасте 35 лет и более, а также пациентки, перенесшие данное осложнение два и более раз. Причем профилактику болезней сердца необходимо начинать не позднее 10 лет после родов, контролируя артериальное давление и исключая влияние факторов риска: курения, гиподинамии, ожирения.

Источник: Hallum S. et al, Risk and trajectory of premature ischemic cardiovascular disease in women with a history of preeclampsia: a nationwide register-based study, *European Journal of Preventive Cardiology* (2023). DOI: 10.1093/eurjpc/zwad003

Найдена связь между овуляцией и раком яичников

Международная группа ученых из Университета Питтсбурга обнаружила связь между продолжительностью и количеством овуляций и риском возникновения рака яичников.



Проанализировав данные 21 267 пациенток, страдающих этим видом рака, и 26 204 здоровых женщин, выступивших в качестве группы контроля, исследователи пришли к выводу, что высокая продолжительность овуляций и их количество ассоциированы с большей частотой возникновения рака. В ходе анализа выяснилось, что применение гормональных контрацептивов, беременность и кормление грудью, которые, как известно, влияют на количество овуляций в течение жизни женщины, способны уменьшить вероятность образования злокачественной опухоли.

Исследование еще не завершено, но уже полученные данные позволяют говорить о том, что риск рака яичников, лечение которого представляет большую сложность (а смертность от этой причины весьма высока), можно предотвратить. И для этого в руках акушера-гинеколога есть все инструменты.

Источник: Zhuxuan Fu et al, Lifetime ovulatory years and risk of epithelial ovarian cancer: a multinational pooled analysis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (2023). DOI: 10.1093/jnci/djad011

Как вызвать доверие у пациента

За последние годы понимание смысла врачебной профессии в обществе очень изменилось. Пациент все в большей степени относится к врачу как к обслуживающему персоналу, потому что он все чаще оказывается в роли не только больного, нуждающегося в помощи и руководстве, но еще и потребителя, который оплачивает медицинскую услугу и как покупатель требователен к ее выполнению.



**Ирина
Валентиновна
КРАВЧУК**

Практический психолог, консультант по управлению, бизнес-тренер

С одной стороны, клиники и медицинские центры, желающие заполучить платежеспособного пациента, формируют у него неоправданные, завышенные ожидания, которые врачу порой трудно удовлетворить. В то же время специалист обязан лечить больного в рамках утвержденных правил, что не всегда нравится пациенту, так как это идет вразрез с его потребностями покупателя. Пациенты всеми правдами и неправдами начинают требовать свое, отнимая у врача время и силы. В сложившейся обстановке фактор общения врача и пациента все больше выступает на первый план. Не новейшее оборудование и электронные очереди, не комфортные больничные палаты и расторопный медицинский персонал; главное — это общение с вами. Именно по характеру и качеству общения пациенты судят о том, хороший вы врач или плохой. От этой коммуникации зависит, купит ли пациент услугу или обследование, станет ли следовать вашим назначениям, будет ли и дальше продолжать наблюдаться у вас. Поэтому сегодня разговор пойдет о технологиях эффективного

общения с разными типами пациентов, и строиться он будет в особом ключе. Мы будем рассматривать ситуации взаимодействия врач – пациент в конкретных рамках предоставления медицинских услуг.

ЧЕГО ХОТЯТ ПАЦИЕНТЫ

Ваши пациенты хотят купить нечто большее, чем стандартные медицинские услуги. Они покупают связанные с вами жизненный опыт и ощущения; ваше понимание их проблем; желание и готовность помочь, покупают ваше сочувствие. В особых случаях они покупают ваше милосердие... И, наконец, надежду остаться хотя бы удовлетворенными.

Феномен услуги полностью эмоционально обусловлен: пациент принимает решение, опираясь на эмоции, но не на логику! Положительное эмоциональное впечатление рождает доверие к врачу — полученное на врачебном приеме, оно включается, интегрируется в лечебный процесс, позволяя выполнять весь комплекс назначений и четко следовать намеченному плану лечения. Именно такое позитивное впечатление закрепляет пациента за выбранным им медицинским учреждением.

Существует оригинальная немецкая методика, базирующаяся на выделении эмоциональных личностных типов. Она может значительно облегчить задачу построения бесконфликтных доверительных отношений с пациентами и не требует особых временных

затрат — ведь время врачебного приема ограничено. Для этого вам всего лишь потребуются знать, к какому эмоциональному типу личности принадлежите вы сами, и по «первому взгляду» понять, какой из этих типов представляет ваш пациент. На основании этого вы выберете нужный стиль общения, так как заранее будет понятно, что можно говорить данному пациенту, а что — нет; как надо вести себя в тех или иных ситуациях, чтобы добиться профессионального успеха и избежать конфликтов.

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ТИПЫ ЛИЧНОСТИ

У каждого человека есть свои собственные предпочтения к проявлению определенных эмоций и реализации связанных с ними особенностей поведения. Он сформировал и усвоил их с детства. Эти предпочтения постоянно реализуются в стиле общения и характере взаимодействия с другими людьми. Иными словами, у человека сложился определенный эмоциональный тип личности. Франк Мария Шеелен на основании такого эмоционального доминирования выделил 4 поведенческих типа: «красный», «желтый», «зеленый» и «синий». Рассмотрим их личностные характеристики.

КОММУНИКАТИВНЫЙ ПРАКТИКУМ

Пациенты оценивают вашу компетентность, ваше внимание и готовность помочь им через призму собственных представлений и ожиданий. Ключ к успеху: просто покажите пациенту

того врача, которого он хочет видеть. Однако, как бы мы ни старались, избежать проблем в общении все равно не удастся. Такие ситуации нужно просто пережить. Тем не менее и тут правильно построенное общение поможет урегулировать проблему и снизить эмоциональный накал разговора. Постараемся разобраться на следующих примерах.

Ситуация № 1. КРАСНЫЙ пациент

На повторный прием к терапевту пришел пациент 65 лет, оформляющий санаторно-курортную карту по поводу лечения остеохондроза. Зайдя в кабинет, мужчина свысока оглядел доктора, развернул стул, как ему удобно, сел нога на ногу и, ткнув пальцем в амбулаторную карту, сказал:

— Молодой человек, вот вы тут написали, что стул в норме, а у меня уже год запоры.

— Что же вы не акцентировали внимание на этом в первый раз?

— Так вы же врач! Вы должны были сами у меня об этом спросить. Короче, напишите в санаторной карте то, что мне нужно, чтобы мне в санатории лечили еще и запоры.

— Я не могу этого сделать. Вы ранее не обследовались в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), точный диагноз вам не поставлен. Ехать в санаторий недообследованным запрещено. Я бы вам рекомендовал полечить в санатории остеохондроз, а потом нормально обследоваться.

— Запрещено?! Ты еще слишком молод, чтобы мне запрещать!

ЛИЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ (ПО Ф.М. ШЕЕЛЕНУ)

Доминирующая эмоция	Нетерпение	Доброжелательность	Сдержанность	Недоверчивость
Психологическая потребность	Желание управлять другими	Быть «как все»	Поддерживать других	Соответствовать собственным высоким требованиям
Цель взаимодействия	Добиться своего	Получить признание, понравиться другим	Стремление к гармонии, реализация своего плана	Поиск оптимального решения
Прочие характеристики	Высокомерный. Агрессивно проявляет эмоции. Нацелен на поиск выгоды. Воспринимает неудачи лично	Веселый, улыбчивый, оптимистичный. Часто опаздывает. Пережитые эмоции старается выплеснуть наружу	Обходительный, дружелюбный, тактичный, уравновешенный. Злость и разочарование проживает внутри себя	Сдержанность, требовательность. Подвергает все сомнению, действует на основании собственных убеждений. Долго принимает решения
Внешний вид	Уверенная, быстрая походка. Одет «с иголки»	Суетливый. Свободный стиль одежды	Уверенный. Одет в стиле «скромное обаяние буржуазии»	Походка медленная, осторожная. Одет просто, застегнут на все пуговицы
Инициативность	Начинает разговор прямо от двери	Может опоздать	Вежливо просит разрешения войти, может подождать	Будет ждать приглашения в кабинет, сколько нужно
Характер коммуникации	Нетерпеливый	Хаотичный, часто спонтанный	Сотрудничество	Оценка себя и других
Особенности коммуникации	Смотрит «сверху вниз», оказывает давление	Любит поболтать на отвлеченные темы. Часто меняет тему разговора	Тактичен и уважителен. Разговаривает на равных	Активен в процессе беседы, задает много вопросов о конкретных деталях
Особые черты	Не будет ждать — сразу скажет, если что-то не нравится. Категоричен. Игнорирует правила	Склонен преувеличивать тяжесть своего состояния. Часто приходит к врачу в сопровождении. Увлекаясь, может забыть, зачем пришел	Считает, что лучше предупредить болезнь, чем лечить	Все действия заранее запланированы. Часто приходит со списком препаратов, назначения которых хочет получить от врача
Желания и предпочтения	Ожидает немедленного результата, требует особого отношения к себе	Девиз: «Хочу все, как у них!» Предпочитает лечиться в модной клинике, у самого популярного врача	Девиз: «Хочу то, что я хочу!» Предпочитает надежные клиники и специалистов с большим опытом работы	Девиз: «Хочу, чтобы все было безупречно!» Предпочитает известные клиники, проверенные временем, и «старых» врачей
Лечение	Предпочитает дорогостоящие и оригинальные лекарства, престижные клиники, VIP-условия, процедуры на новом оборудовании	Предпочитает дорогостоящие и оригинальные лекарства, престижные клиники, VIP-условия, процедуры на новом оборудовании	Ценит эффективные и безопасные лекарственные средства от надежных производителей, которые хорошо зарекомендовали себя на практике	Выбирает медицинские процедуры, где выгодно соотносятся качество и цена, предпочитает «раскрученные» недорогие лекарства; новинки и БАД оставит без внимания

Врач отказался сделать дополнительную запись в карте и дал направления на соответствующие обследования. Пациент, угрожая всеми возможными санкциями и инстанциями, хлопнул дверью.

Справедливое замечание врача КРАСНЫЙ личностный тип обычно воспринимает как упрек, а в некоторых случаях — как понижение собственного статуса, что вызывает у него стресс, внешне проявляющийся в излишней драматизации ситуации, в вербальной агрессии и угрозах. Исправлять положение такой пациент всегда будет за счет понижения статуса собеседника. Поэтому никогда не делайте никаких критических замечаний КРАСНОМУ пациенту. Прогнозируйте претензии. Сохраняя дружелюбное отношение, предложите ему выбор: «В сложившейся ситуации у нас есть два пути. Первый — вы проходите обследование ЖКТ, и я, в зависимости от результатов, вписываю диагноз в вашу карту. Второй — вы, чтобы не упустить драгоценное время, едете в санаторий лечить остеохондроз, а по возвращении занимаетесь ЖКТ. Выбор за вами». Не оставляйте без внимания и замечание о возрасте: «Да,

эмоционально: ворчат, придираются, постоянно перепрыгивают с одной темы на другую, скандалят. Ни в коем случае нельзя сразу же приносить извинения и обещать (если вы руководитель) применить санкции к своим подчиненным. С ними вы разберетесь потом. Вначале надо успокоить человека, так как, пока эмоции не утихнут, доводы разума будут бессильны. А затем — выразить свое понимание чувств ЖЕЛТОГО посетителя и предложить решение проблемы. Это может выглядеть так: «Я сожалею, что рецепт выписан с ошибками и вам приходится ждать. Согласна, когда дома больной, которому необходимо обезболить, ожидание мучительно. Давайте поступим следующим образом: я сама исправлю рецепт и перезвоню вам, когда все будет готово, чтобы вы не сидели здесь и не нервничали напрасно».

Ситуация № 3. ЗЕЛЕНый пациент

Пациентка 21 года пришла на повторный прием к участковому терапевту после гастроскопии. Врач-эндоскопист выявил гастрит, а также рекомендовал пройти обследование в Институте гастроэнтерологии на предмет диагно-

настаивать на своем, что пациентка восприняла как блажь и оказание давления. А давление для ЗЕЛЕНОГО типа личности — всегда стресс, основным проявлением которого становится немотивированное упорство в отстаивании собственной позиции вплоть до отказа от сотрудничества. ЗЕЛЕНый пациент всегда найдет способ добиться того, чего хочет, в крайнем случае уйдет по-английски. В данной ситуации врачу следовало либо написать направление, либо объяснить причину отказа: «Я не вижу необходимости обследования в Институте гастроэнтерологии. Я исхожу из ваших же интересов: зачем тратить время, когда лечение вашего гастрита мы можем начать прямо сейчас? Но если вы очень хотите пройти там обследование и настаиваете, то я могу выписать вам направление. Хотя, повторяю, в этом нет необходимости».

В рассматриваемом случае мы оставляем за скобками вопрос об этичности обсуждения организационных и иных проблем медицинского характера в присутствии пациентов или их родственников.

из контекста разговора. Иногда в первые секунды бывает крайне непросто что-либо ответить. А ответить обязательно нужно, иначе пациент сочтет врача некомпетентным. Например, можно сказать: «Раиса Ивановна, конечно, вы правы, старость не лечится, но сделать эти годы более комфортными и уберечь вас от тяжелых форм сердечно-сосудистой патологии — это вполне нам под силу».

СМЕШАННЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ТИПЫ ЛИЧНОСТИ

В реальности кроме «чистых» эмоциональных личностных типов встречаются еще и смешанные. Причем «смешиваются» они в строго определенных последовательностях и сочетаниях: «красный» и «желтый», «желтый» и «зеленый», «зеленый» и «синий», «синий» и «красный». Это происходит в том случае, когда в процессе формирования личности ребенок в одних ситуациях, в зависимости от собственной выгоды, копирует эмоциональное поведение матери, а в других — отца. В итоге происходит трансформация некоторых свойств. Например, доминантность КРАСНОГО, сочетаясь с расчетливостью СИНЕГО, принимает интересные формы выражения: внешнее давление

ШАГИ К УСПЕШНОЙ КОММУНИКАЦИИ



Сразу переходите к делу. Объявите цель с самого начала. Говорите уверенно. Давайте ясные, конкретные и короткие ответы на вопросы. При любом признаке нетерпения идите вперед

Покажите пациенту, что вам интересен он сам, а не его болезнь как интересный случай. Начинайте беседу с вопросов личного характера. Ведите дискуссию, а не читайте доклад, главное — не «зависнуть» и не потерять нить разговора. Постоянно возвращайте пациента к теме беседы. Сделайте несколько предложений на выбор

Будьте честны, ничего не скрывайте. Подчеркнуто проявляйте уважение к пациенту. Покажите, что вы как специалист действуете в его интересах. Не обманывайтесь: дружелюбен — не значит удволен. Постарайтесь дать искренние ответы на вопросы. Делайте паузы: пациенту необходимо время для обдумывания решений

Блесните компетентностью. Предоставьте исчерпывающие ответы на вопросы. Замедляйте темп беседы. Предоставьте подробную дополнительную информацию. Следите за логичностью переходов от одной темы к другой. Для принятия решения пациента лучше оставить одного

я молод. Но как специалист я уже достаточно опытен».

Ситуация № 2. ЖЕЛТЫЙ пациент

В кабинет главного врача влетела сопровождаемая мамой молодая девушка со словами: «Что за безобразие! Что за бестолковые и черствые люди у вас работают! Я понимаю, что ни мы, ни наши проблемы никого не интересуют! Но ведь это их работа! Где вы только таких набрали? Мало того, что прикрепили отца к аптеке на другом конце города, так еще и рецепт на морфин выписали с ошибками. Мама, уставшая, вернулась исправить рецепт, и мы уже ждем два часа, а заведующая до сих пор не вернулась. То она у вас занята, то обедает. А мой папа тем временем дома вынужден испытывать нестерпимую боль!»

Безучастность врача или персонала к ситуации пациента, некие события, происходящие у него за спиной, отсутствие доступа к необходимой информации, ограничение свободы действий — все это стресс для ЖЕЛТОГО типа личности.

ЖЕЛТЫЕ пациенты в стрессовом состоянии внешне ведут себя очень

стики гастроэзофагеального рефлюкса. Молодая женщина попросила терапевта выписать направление, на что та возразила:

— Вам это не нужно. Я сама буду вас лечить.
— И тем не менее я хочу пройти обследование в Институте гастроэнтерологии, пожалуйста, выпишите мне направление.
— Я же сказала, вам не надо.

Через некоторое время терапевта вызвала к себе заведующая и в присутствии пациентки потребовала объяснений:

— Почему вы не даете пациентке направление?
— Я считаю, что ей это не нужно.
— Вы ничего не должны считать. Вы должны просто дать направление.

Терапевт выписала женщине направление на обследование со словами: «Ищите себе другого участкового врача». На что получила ответ: «С удовольствием».

Ситуация: «нашла коса на камень». Врач не объяснила причину своего отказа и без аргументации начала

Ситуация № 4. СИНИЙ пациент

К пожилой женщине пришла участковый врач с обходом (без вызова):

— Ой, зачем вы пришли, я вас не вызывала...
— Раиса Ивановна, вот была в вашем доме с визитом и решила заглянуть к вам. Вы давно не были у меня на приеме. С вашими атеросклерозом и нарушением сердечного ритма шутить нельзя. Постоянный врачебный контроль вам необходим.

Пациентка явно нервничает. Достает тетрадь:

— Вот посмотрите, у меня все записано в тетради. И какое давление, и какие лекарства я принимаю... Ну зачем я к вам пойду? Я и так все про себя знаю.
— Я пришлю к вам медицинскую сестру — сделать ЭКГ и взять кровь на анализ.
— Делать вам нечего. Что толку, старость не лечится!

Неожиданные изменения в ситуации, такие как приход врача без вызова, для СИНЕГО пациента являются стрессом, который проявляется сопротивлением, ворчанием и настойчивым формулированием тем и вопросов, выпадающих

носит скрытый характер и подкрепляется мастерски подобранными аргументами, с которыми трудно спорить. На врачебном приеме СМЕШАННЫЕ пациенты избирают какой-то один способ коммуникации — тот, который в данный момент кажется им наиболее выгодным. Однако в условиях стресса они могут этот способ поменять. В частности, пациентка, демонстрировавшая все качества веселого и доброжелательного ЖЕЛТОГО, после того как доктор объявил: «Вы знаете, результаты лабораторных исследований затерялись», в стрессе мгновенно превращается в КРАСНУЮ «мегеру». Тем не менее в том и в другом случае черты обоих эмоциональных типов остаются различимыми.

И в заключение хотелось бы обратить ваше внимание на тот факт, что «одноцветные» собеседники обычно легко находят общий язык для взаимодействия, а «разноцветным» это сделать сложнее. И все же, как бы ни было, понимание другого человека, знание того, в чем он нуждается, формулирование существенных с его точки зрения моментов помогут сделать ваши отношения с пациентами, коллегами и близкими более гармоничными. 🌸

Загадки рецидивирующих инфекций влагалища и мочевыводящих путей

Существует несколько причин того, почему вагинальные инфекции вновь и вновь повторяются или не исчезают вовсе. Эти причины были перечислены нами ранее в предыдущих публикациях, в их числе: инверсия структуры возбудителей в пользу резистентных штаммов, формирование биопленок, редукция количества лактобактерий, сочетанный характер инфекций, дисбактериоз кишечника, недоучет роли половых партнеров и нарушений иммунной защиты. В настоящей статье отметим наиболее значимые практические аспекты диагностики и выбора лечения рецидивирующих форм бактериального вагиноза (БВ), кандидозного вульвовагинита (КВВ), аэробного вагинита (АВ) и их сочетаний, а также инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

Г.Б. Дикке

НЕТОЧНЫЙ ДИАГНОЗ

Интересно, что в исследовании Schwiertz A. (2006) случаи неправильной оценки БВ составили 61 %, а КВВ — 77 %. Авторы подчеркивают, что использование критериев Амсея и микроскопии не уменьшило количества неверных интерпретаций. Это и неудивительно! В диагностическом поиске критерии Амсея в настоящее время подвергаются сомнению, так как они имеют низкие показатели чувствительности и специфичности. Так, критерий «патологические выделения» имеет специфичность 27 %, показатель рН — 60 %, аминный тест характеризуется чувствительностью менее 46 %. Доминирование в клинической картине признаков КВВ приводит к недооценке случаев инфекций, сочетанных с БВ (32 %), с АВ (37 %) или с тем и другим (3,7 %) (Zhi-liang Wang, 2016). Сочетанные инфекции влагалища характеризуются измененной клинической картиной и формируют трудно дифференцируемые малосимптомные заболевания. В ряде случаев присоединение *Candida* к БВ реализуется в виде латентной кандиды-инфекции (76 %).

Культуральный метод обладает чувствительностью менее 50 %, поскольку многие из микроорганизмов, связанных с БВ, не поддаются культивированию, а разнообразные виды бактерий, растущие на питательных средах, не являются патогенными. Он не дает возможности определить возбудителей ИППП, и его рекомендуется использовать только при рецидивирующем течении КВВ для идентификации *C. glabrata* и других видов *C. non-albicans* и определения чувствительности к антимикотическим препаратам. В остальных случаях рецидивирующего течения инфекций для уточнения диагноза необходимо использовать метод ПЦР в реальном времени, который позволяет определить количественный состав микробиоты влагалища.

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА

Антибиотики, такие как клиндамицин и метронидазол, являются препаратами первой линии для лечения БВ. Тем не менее каждый из них работает лучше на одних штаммах бактерий по сравнению с другими. Например, было показано, что метронидазол менее эффективен, чем клиндамицин, для эрадикации *Atopobium vaginae*. Между тем метронидазол высокоэффективен

в отношении *Gardnerella vaginalis* и других БВ-ассоциированных бактерий, таких как *Prevotella spp.*

Для лечения КВВ препараты азолового ряда теряют свою актуальность вследствие роста в этиологии заболевания частоты *C. non-albicans* (до 35 %) (Рахматулина М.Р., 2020), имеющих к ним природную резистентность, и увеличения частоты приобретенной и перекрестной резистентности *C. albicans*. Антимикотики на модифицированной основе однократного применения (сертаконазол 300 мг) являются более актуальными с эффективностью, приближающейся к 100 % (Dellenbach P., 2000).

Изучение клинической эффективности лечения АВ препаратами разных групп показало наибольшую чувствительность к канамицину (82 %) и неомицину (86 %), наименьшую — к клиндамицину (76 %) и моксифлоксацину (71 %) (Get T., 2006; Fan A., 2016).

Лечение сочетанных инфекций не имеет строгих стандартов и требует воздействия на все этиологические агенты. При сочетанных инфекциях применяют комплексные препараты, при этом наиболее изученной, с максимальными показателями эффективности (86–94 %), является комбинация тернидазол/неомицина сульфат/нистатин/преднизолон (Блинов В.Д., 2011; Прилепская В.Н., 2015) либо комбинация метронидазол/хлорамфеникол/натамицин/гидрокортизона ацетат с аналогичной эффективностью (Аполихина И.А., 2020). Альтернативный вариант антимикробной терапии — антисептики, получившие «путевку в жизнь» в последних клинических рекомендациях (IUSTI/WHO, 2018; РОАГ, 2021).

ЛАКТОБАКТЕРИИ: СОХРАНИТЬ И ПРЕУМНОЖИТЬ

Но эффективность антибиотика в эрадикации инфекций — не единственный фактор, на основании которого делается его выбор. Также важно учитывать его влияние на лактобактерии.

Запомните средства, которые не подавляют лактобактерии и 90-процентная ингибирующая концентрация которых в отношении *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* (мкг/мл) высока: метронидазол (>512), натамицин (>512), сертаконазол (256), полимиксин В (256), неомицин (128). Напротив,

подавление лактобактерий и их гибель наступают при низких концентрациях таких средств, как клиндамицин (>8), орнидазол (>16), клотримазол (>4), эконазол (>4), кетоконазол (>4), миконазол (>4) (Neut, F., 2015).

Введение экзогенных лактобактерий вагинально для восстановления нормальной микробиоты и профилактики рецидивов все еще является предметом дискуссий. Авторы последнего систематического обзора утверждают, что некоторые группы пробиотиков могут уменьшать количество аномальной микробиоты (*Gardnerella* и *Atopobium*) и параллельно увеличивать количество видов, принадлежащих к роду *Lactobacillus*, однако выполненный метаанализ не показал статистически значимой разницы (ОШ = 0,26; 95 % ДИ: 0,06–1,16 и ОШ = 0,13; 95 % ДИ: 0,01–1,24 соответственно) (López-Moreno A., 2021). В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании рецидивы БВ составили 28 % в течение 6 месяцев после терапии метронидазолом и пробиотиком с относительным риском 1,03 (95 % ДИ = 0,65–1,63) по сравнению с плацебо (Bradshaw C.S., 2012). Объяснение этому может быть в том, что экзогенные лактобактерии неспособны продолжать расти и не колонизируют влагалище (после введения во влагалище они адгезируются на поверхности эпителия, но из-за процессов регенерации и слущивания их присутствие весьма ограничено по времени). Напротив, было показано, что ацидофильные бактерии (*Lactobacillus acidophilus*) и витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс (Суперлимфлайф) в составе Ацилакт DUO у пациенток с БВ способствуют нормализации местного иммунного ответа и восстановлению нормального соотношения различных представителей микробиоты влагалища, снижению частоты рецидивов (Уруймагова А.Т., 2021).

Вопрос об эффективности молочной кислоты пока также остается дискуссионным. Систематический обзор 57 исследований (Plummer E.L., 2021) показал, что доказательств высокого качества в поддержку использования продуктов, содержащих молочную кислоту, для лечения БВ или модуляции вагинальной микробиоты недостаточно. В исследовании Armstrong-Buisseret L. (2022) показано, что у пациенток с рецидивирующим БВ частота рецидивов через 6 месяцев после лечения метронидазолом и молочной

кислотой была сходной (71 против 70 % соответственно). Российские исследования (Е.Ф. Кира, 2016) свидетельствуют об эффективности двухэтапной терапии метронидазолом и молочной кислотой в течение 30 дней после лечения, но не дают ответа о частоте рецидивов в долгосрочной перспективе.

Это диктует необходимость разрабатывать новые патогенетически обоснованные стратегии терапии рецидивирующих инфекций.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА, ВЛАГАЛИЩА И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В течение жизни острый цистит переносят 20–25 % женщин. У каждой третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10 % оно переходит в хроническую рецидивирующую форму.

Начальным этапом патогенеза ИМП является колонизация входа во влагалище и периуретральной зоны уропатогенами из кишечника с последующим их восхождением через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь, а иногда и в почки. Показано, что у женщин вагинальные бактерии играют ключевую роль в патогенезе ИМП, в то время как кишечная микробиота является основным источником бактериальных штаммов, ответственных за развитие заболевания, что демонстрируют перекрестные взаимосвязи этих двух ниш (Meštrović T., 2020). Микробиота влагалища женщин с рецидивирующей ИМП демонстрирует уменьшенный состав лактобактерий, напоминающий бактериальный вагиноз (БВ) (Kirjavainen P.V., 2009), при этом риск колонизации *E. coli* возрастает в 5 раз. Новые данные свидетельствуют о том, что дисбактериоз влагалища может способствовать частому рецидивированию ИМП, в то время как нарушения микробиома мочевыводящих путей предшествуют развитию ИМП (Meštrović T., 2021). Показано, что с рецидивами ИМП связано присутствие в моче *Gardnerella vaginalis* и некоторых других условно-патогенных микроорганизмов, составляющих основную долю микробиоты, в отличие от контроля (Yoo J.-J., 2022).

НАРУШЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ

Известно, что течение инфекций полового тракта — выздоровление или

хронизация и рецидивирование — зависят от активности иммунной системы. В последние годы исследователи большое значение в запуске иммунного ответа при различного рода инфекциях придают цитокинам, которые представляют собой регуляторные белки, действующие паракринным или аутокринным образом при пиколярных концентрациях. Установлено, что по сравнению с женщинами с нормальной флорой уровни ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-6 значительно выше при БВ. Было показано, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в небольших концентрациях, обнаруженные у здоровых женщин, стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*) и подавляют образование биопленок *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Напротив, эти же цитокины в высоких концентрациях, характерных для дисбиоза влагалища, подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов (Hedge S.R., 2006). Результаты, полученные в проведенном нами исследовании среди женщин с дисбиозом влагалища, совпадают с вышеприведенными сведениями — высокими значениями (в 1,5 раза выше нормальных) отличались все изученные провоспалительные цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α , — что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию (Дикке Г.Б., 2021). Аналогичные результаты, полученные другими авторами, послужили основанием для введения в комплексную терапию пре-

парата локального действия, способствующего модуляции иммунного ответа, — Суперлимф.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Суперлимф представляет собой пептидно-белковый комплекс из природных пептидов и цитокинов, включающий интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 — провоспалительные цитокины (мобилизация воспалительного ответа); фактор некроза опухоли α — фактор защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов; фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов, — способствует поступлению фагоцитов в очаг воспаления; трансформирующий фактор роста — элемент обратной регуляции иммунного ответа (воспалительной реакции); пептиды и хемокины — семейство цитокинов, основная функция которых состоит в контроле миграции клеток, они служат ключевыми игроками в реакциях врожденного и адаптивного иммунного ответа. Это средство для локальной цитокинотерапии с противовирусным, противомикробным, противогрибковым и регенерирующим действием для местного применения. Показанием для его назначения является комплексное лечение герпетических заболеваний урогенитального тракта, в том числе осложненных бактериальной и другими вирусными инфекциями, также он применяется в комплексном лечении хронического рецидивирующего неосложненного цистита для удлинения периода ремиссии.

Айсаевой Б.М., Дикке Г.Б. с соавт. (2021) проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием 80 пациенток с рецидивирующим БВ, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией. В I группе ($n = 40$) пациентки получали антибактериальный (а/б) препарат и Суперлимф, во II — а/б и плацебо. А/б (клиндамицин) применяли по 2 табл (300 мг) 2 раза в день в течение 7 дней. Суперлимф назначали по 1 супп. (10 ЕД) ежедневно вагинально, 10 введений, курс повторяли через 2 мес. Изучали биоценоз и содержание цитокинов в отделяемом из влагалища. Выздоровление наступило у 95 и 77,5 % пациенток соответственно ($p = 0,05$), увеличение шансов на выздоровление в 5 раз отмечено у пациенток, получавших Суперлимф, по сравнению с плацебо (ОШ = 5,5; 95 % ДИ: 1,11–27,43). Частота рецидивов в течение 12 месяцев составила 12,6 и 33,5 % соответственно ($p = 0,01$) со снижением риска рецидивов в 3 раза у получавших Суперлимф (ОШ = 0,3; 95 % ДИ: 0,09–0,93). Прекращение выделения вирусов простого герпеса (ВПГ) 2-го типа наблюдалось у 85,7 и 30 % соответственно ($p = 0,001$), при этом комплекс экзогенных цитокинов способствовал нормализации показателей цитокинового компонента локального иммунного статуса и микробиоты влагалища.

Комплексное лечение пациенток с рецидивирующими сочетанными вирусно-бактериальными инфекциями

(I, $n = 40$) проведено с использованием комбинированного антимикробного средства (в течение 10 дней) и комплекса экзогенных цитокинов Суперлимф (вагинально по 10 ЕД в течение 20 дней) и оценена его эффективность в РКИ, выполненном Дикке Г.Б., Сухановым А.А. с соавт. (2021). Во II группе (контрольной, $n = 40$) использовалась только а/б терапия. В обеих группах были достигнуты элиминация условно-патогенных микроорганизмов и клиническое выздоровление, однако рецидивы в течение 12 мес наблюдались только во II группе (6,7 %), определены предикторы рецидивирующего течения — ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α со значениями в 2 раза выше контрольных у пациенток II группы (13,3 %), что свидетельствовало о высоком риске рецидивов. Отмечено также статистически значимое снижение выделения ВПГ-2 с 80 до 42 % ($p < 0,001$) в I группе.

В предыдущих исследованиях было показано прямое ингибирующее действие на репликацию ВПГ и опосредованное — через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофаги, НК-клетки и т.д.) (Свищевская Е.В., 2018).

Работами Ковальчук Л.В. с соавт. (2011) было показано, что Суперлимф обладает, кроме того, прямым антимикробным действием на условно-патогенные микроорганизмы, а также

Продолжение на с. 16 ▶

30 ЛЕТ

научных исследований

БОЛЕЕ 150

научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ

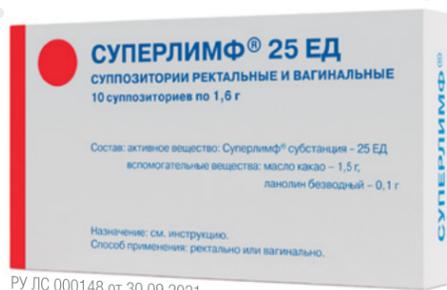
клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, **активирует репаративные процессы**, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



реклама

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro" //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.

3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекс цитокинов - Суперлимф." //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.

4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

Загадки рецидивирующих инфекций влагалища и мочевыводящих путей

◀ Окончание, начало на с. 14

опосредованным действием через активацию выхода лизосомальных ферментов (катепсина Д) из лизосом лейкоцитов. Препарат угнетает рост *Staph. aureus* и *E. coli* (оценка через час) эффективнее пенициллина в соответствующих дозах.

Ильина О.В. (2010) продемонстрировала активность Суперлимфа против *C. albicans*. Нормоценоз был достигнут у 83 % пациенток после 7 дней совместно со стандартным лечением по сравнению с 66 % при использовании только

антимикотической терапии, и он сохранялся у 70 % vs 52 % соответственно в течение 6 месяцев. Эффективность применения локальной цитокинолтерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом была оценена Аполихиной И.А. с соавт. (2019) в проспективном рандомизированном исследовании. Суперлимф применяли ректально, по 1 суппозиторию (25 ЕД) 1 раз в сутки 20 дней в I группе, другая группа (Суперлимф не применяли) служила контролем — II. В качестве а/б препарата в обеих группах использовался

фосфомидин трометамол 3 г однократно на ночь. В результате проведенного лечения отмечали значительное снижение клинической симптоматики (уменьшение на $24,6 \pm 3,7$ балла по опроснику ACSS), также отмечались уменьшение лейкоцитурии по данным общего анализа мочи и нормализация флоры мочи в сравнении со II группой, находившейся на монотерапии (на $13,1 \pm 4,9$ балла, $p < 0,001$). Длительность безрецидивного периода составляла в среднем на $40,5 \pm 19,7$ дня больше в сравнении со II группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе рецидивов инфекций влагалища и мочевыводящих путей

значительная роль принадлежит нарушениям в системе локального иммунитета (гиперсекреция провоспалительных цитокинов). Комплексное лечение с использованием препарата Суперлимф обладает высокой клинической эффективностью, характеризующейся более высокой элиминацией условно-патогенных микроорганизмов, прекращением выделения вирусов, нормализацией баланса цитокинов. Суперлимф оказывает иммуномодулирующее действие, что способствует снижению частоты рецидивов инфекций урогенитального тракта. 📄

Список литературы находится в редакции

КНИЖНАЯ ПОЛКА

Грудное вскармливание: учебное пособие

Л.В. Абольян, С.В. Богданова, Г.Б. Дикке и др. / Под ред. О.А. Пустотиной

СПб.: Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 2023. — 372 с.: ил.

Учебное пособие представляет собой консолидированные рекомендации акушеров-гинекологов и неонатологов по поддержке грудного вскармливания. Оно включает общие вопросы консультирования матерей в период грудного вскармливания, правила питания кормящих женщин, рекомендации по ведению пациенток с инфекционными и неинфекционными причинами боли при грудном вскармливании, а также информацию о доступных методах контрацепции после родов в целях достижения оптимального интергенетического интервала. Предназначено для ординаторов и для получающих дополнительное профессиональное образование.



Тонкий эндометрий и бесплодие

К.В. Краснопольская, М.Р. Оразов, И.Ю. Ершова, А.А. Федоров

М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022

Во втором издании книги, дополненном и переработанном, рассмотрена актуальная проблема современной репродуктивной медицины — лечение бесплодия у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки, проявляющейся в виде феномена тонкого эндометрия. Подробно описаны подходы к улучшению репродуктивных исходов у инфертильных пациенток с тонким эндометрием, представленные в отечественной и зарубежной литературе. Предназначено для практикующих врачей-репродуктологов (акушеров-гинекологов), занимающихся проблемой бесплодного брака.



Судебно-медицинская экспертиза профессиональных ошибок в акушерстве-гинекологии и неонатологии

Е.Х. Баринев, П.О. Ромодановский, Е.Н. Черкалина, Н.Е. Добровольская

М.: ЮРАЙТ, 2022. 182 с.

Данное учебное пособие посвящено вопросам судебно-медицинской оценки профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической и неонатологической практике. Соответствует актуальным требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования. Для студентов высших учебных заведений, обучающихся по медицинским и юридическим направлениям.



ОТДОХНИ



Выбор главного редактора Галины Борисовны Дикке

Аритмия

Россия, 2017
Жанр: мелодрама, драма
Режиссер: Борис Хлебников

Главный приз «Кинотавра» (2017)



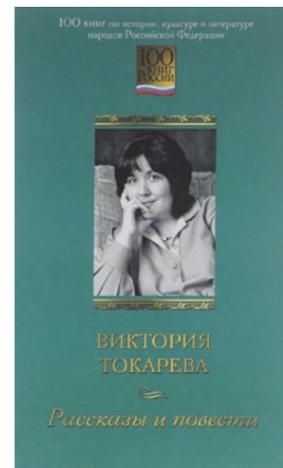
Олег — талантливый врач, работает на скорой, которая мчится от пациента к пациенту. Олег знает: его приезд может изменить все. Каждый его успех делает мир лучше. Самое важное — там, где он пытается совершить невозможное. А остальное может подождать: семья, карьера, своя жизнь... Что с ней случилось? Пока Олег спасал других, жена отчаялась и решила подать на развод, а в больнице появился новый начальник, который печется только о статистике и правилах. А Олег все спешит с вызова на вызов, несет по улице, чтобы все изменить. И кто знает, какая задача легче: спасти других или спасти себя?



Выбор Оксаны Александровны Мелкозеровой

Виктория Токарева Рассказы и повести

Имя Виктории Токаревой стало для нескольких поколений читателей своеобразным символом современной «городской прозы». Тематика ее произведений разнообразна, но более всего она любит исследовать психологию жизни женщин в больших городах, совмещение личной жизни с работой, эфемерный мир фантазии, не вяжущийся с тусклой реальностью, мечты и грезы слабой половины человечества. Ситуации, описанные в ее рассказах и повестях, словно выхвачены из жизненного водоворота. В их обыденность и правдивость веришь с самых первых строк, волей-неволей начиная сопереживать героям произведения, мучаясь вместе с ними в поисках смысла жизни, любви, радости.



**АБВ
ПРЕСС**
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Мобильное приложение

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

- Газеты
- Клинические рекомендации
- Справочники для специалистов

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

**Акушерство
и гинекология** сегодня

1 (16) / 2023

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс»

Генеральный директор:
Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор:
Дикке Галина Борисовна

Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
Руководитель проекта: Строковская О.А.
Шеф-редактор: Кононова О.Н.
Ответственный секретарь: Ширабокова Ю.Ю.
Корректор: Бурд И.Г.
Дизайн и верстка: Первиспа Ю.В.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
тел.: +7 (499) 929-96-19

www.abvpress.ru
abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография
ООО «Юнион Принт»
г. Нижний Новгород,
Онский съезд, 2, к. 1

Заказ № 230361

Тираж 10 800 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-74579 от 14.12.2018.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

★ Бесплатная подписка на газету | <http://abvpress.ru/registration>