

Status Praesens

гинекология акушерства бесплодный брак

#5 [16] 11 / 2013 / StatusPraesens



[Когда **цитата**

я поднимаюсь со стула,
со мной встаёт
в 10 раз большее
количество
бактериальных
клеток, чем моих
собственных.]

Брюс Биррен



Микробиом и репродукция человека в XXI веке

Микробиом человека — наш второй геном • Новостная лента вагинальной микрофлоры • Разбор случая материнской смертности. Кто виноват — врач или пациентка? • Двоеборцы: ВПЧ и герпес • Зубы или аборт? • Космическая стыковка: кольпоскоп + гистероскоп • 200 мг forever! • Ранней выписке — быть



Дорогие коллеги!

К сожалению, число больных с глубоко инфекционными заболеваниями прогрессивно увеличивается, а их возбудители стали «злее и коварнее» своих предшественников, что особенно заметно в акушерстве и перинатологии: по-прежнему именно эти причины очень значимы в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Практически ни один большой научный конгресс, ни одна привычная утренняя конференция в клинике не обходятся без вынесения в формат коллективного обсуждения работы над ошибками. И если раньше подобные клинические разборы скорее напоминали публичное изобличение виновных, то сегодня — это один из наиболее наглядных и информативных способов, изучив чужие ошибки, избежать своих. Или по крайней мере быть начеку. Сравнивая клинические случаи со сходным началом и разными исходами, мы получаем реальную картину не только, увы, трагедии, но и адекватности действий врача, роли сторонних факторов.

Мы живём в условиях, когда супербактерии перестают быть чем-то мифическим, а становятся уже реальностью дня сегодняшнего, когда в нашей практике уже неоспорима роль таких понятий, как «микробиом» и «биоплёнки». Мы должны принимать решение о назначении или неназначении антибиотиков с оглядкой на целесообразность, мировой опыт и доказательную медицину. А это означает, что всем нам как никогда нужен авторитетный источник знаний. И мне особенно приятно, что мы со всеми неравнодушными врачами можем видеться на семинарах и конференциях, обсуждать насущные проблемы в ординаторских, читать действительно полезную медицинскую литературу.

Наступает Новый год. И я от всей души хочу пожелать читателям журнала *StatusPraesens* здоровья, благополучия, стабильности, прочности достигнутых позиций и новых достижений, в меру — работы и отдыха — в радость.

Засл. деятель науки РТ, докт. мед. наук,
проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии
Казанской ГМА **Л.И. Мальцева**

status Praesens

гинекология акушерство бесплодие брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

5 [16]

- | | | |
|----|--------------------------|--|
| 5 | Слово главного редактора | Ранняя выписка: традиции и реалии современности
О важности сокращений контактов родильниц и новорождённых с больничной микрофлорой |
| 9 | Via scientiarum | Микробиом человека: наш второй геном
Значение и результаты международного исследовательского проекта «Микробиом человека» |
| 16 | | Заслуженное признание
Отчёт о церемонии награждения Премией «Репродуктивное завтра России» |
| 18 | | Вагинальная микробиота: лента новостей
Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям |
| 27 | Новости | |
| 29 | ПЕХТ-просвет | Можем!
Итоги работы кризисного центра Челябинска с женщинами, решившими прервать беременность |
| 33 | Contra-version | Репродуктивная инфектология XXI века
Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии |
| 37 | | Гражданская позиция
Этические аспекты «коммерческой» конкуренции |
| 38 | | Элиминация ВПЧ: новые ответы
Сочетанное вирусоносительство и элиминация ВПЧ |
| 44 | | Опасная связь
Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки |
| 51 | Осторожно: аборт! | Без антибиотиков здесь не обойтись
Инфекционные осложнения при искусственном прерывании беременности — вызов современной медицине |
| 59 | Технобудущее | И на первый взгляд как будто не видна
Дискуссионные аспекты кольпоскопии и цервикогистероскопии в репродуктологии |
| 67 | Экстрагенитология | Гинекология в стоматологическом аспекте
Взаимосвязь гинекологических заболеваний и рецепторного статуса десневого эпителия |
| 73 | Работа над ошибками | Хроники маммологии
Контраверсионные аспекты лечения гинекологами болезней молочных желёз |
| 78 | | Время менять идеологию
Новые подходы к терапии бактериального вагиноза |
| 85 | Casistica | Бомба замедленного действия
Разбор случая материнской смертности |
| 94 | Литература и источники | |

ранняя выписка: традиции и реалии современности

О важности сокращений контактов родильниц и новорождённых с больничной микрофлорой



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Летом 2013 года весь мир стал свидетелем выписки из роддома матери с младенцем спустя 17 ч после его появления на свет. Речь идёт о британской принцессе Кейт Миддлтон, родившей будущего короля Англии. В этой стране ранняя выписка — не прерогатива высшего общества, а удел каждой без исключения родильницы. Связано это с тем, что к сегодняшнему дню не существует более действенных способов по борьбе с инфекционно-воспалительными заболеваниями родильниц и новорождённых, чем наискорейшее прекращение любых контактов с внутрибольничными инфектами, равно как и с их возможными носителями. Таковы реалии современности.

В ноябре 2013 года состоялась чрезвычайно насыщенная общероссийская конференция с международным участием в рамках Приоритетного национального проекта «Образование» — «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»*. Третий год подряд обсуждались вопросы инфекционной безопасности родильных домов страны с констатацией несомненных достижений в профилактике инфекций новорождённых и гнойно-септических заболеваний родильниц, а также с обозначением актуальных проблем.

Последних, как всегда, оказалось больше, чем достижений, однако и подходы к их разрешению стали глубже и разностороннее. Прежде всего это общее понимание того, что нет и не может быть стерильных родильных домов, хирургических отделений и прочих структур, в стенах которых идёт постоянная работа с живыми человеческими телами. Уже само по себе это исключает возможность стабильности условий асептики и антисептики. Шесть инфектов, постоянных ассоциантов хирургических отделений, были отмечены специалистами из Института хирургии им. А.В. Вишневского: энтерококк, стафилококк, клебсиелла, ацинетобактер, синегнойная палочка, энтеробактер. Самое печальное, что, согласно литературным данным, именно эти бактерии уже замечены в роли суперинфектов, создание новых антибиотиков против которых, конечно, планируется, но чрезвычайно далеко от воплощения в реальную практику.

Именно поэтому асептика, а не антисептика признана ведущим принципом инфекционной безопасности в родовспоможении и хирургии. Борьба с микрофлорой, которой в нашем организме в 100 раз больше числа собственных клеток, мало того что бесполезно — попросту вредно. Вот почему без императивных показаний не следует проводить лишние, типично госпитальные мероприятия, такие как клизмы, бритьё, катетеризация мочевого пузыря, а также применять различные

* Организаторы: Российский университет дружбы народов, Комитет по качеству медицинской помощи Российского общества акушеров-гинекологов, журнал StatusPraesens; конгресс-оператор «Медиабюро Статус презенс». 1267 делегатов из 69 территорий страны и пяти стран ближнего зарубежья.



© ЕРМ/ИПР-ТАСС

[Следует отказаться и от любых инородных средств и нефизиологичных мер в уходе за здоровыми новорождёнными — не отсасывать слизь, не давать воду или заменители грудного молока, тем более что последних, хотя бы на десятую долю выполняющих функции нативного женского молока, не существует.]

способы «санации»: спринцевания, ванночки. Следует отказаться и от любых инородных средств и нефизиологичных мер в уходе за здоровыми новорождёнными — не отсасывать слизь, не давать воду или заменители грудного молока, тем более что последних, хотя бы на десятую долю выполняющих функции нативного женского молока, не существует. И уж тем более больные дети должны в первую очередь получать молозиво, если мать здорова.



Однако главное — **ранняя выписка**. В Российской Федерации это по-прежнему 3–4-е сутки. Почему не 17 ч? Хотя бы для здоровых детей, которые не нуждаются в длительном медицинском контроле? Основная причина — это **вакцинация БЦЖ**. Профилактическую вакцинацию от туберкулёза мы реализуем на 3-и сутки от рождения ребёнка. Этому стандарту уже более 70 лет, однако до сих пор неизвестно, насколько продуктивна такая иммунизация.

Мы не специалисты-фтизиатры и не даём никаких оценок без доказательных данных, однако анализ того, что происходит в современном мире, где ни в одной цивилизованной стране не существует противотуберкулёзных роддомовских прививок и вообще вакцинаций на протяжении первых 3 мес от рождения, свидетельствует лишь о том, что мы до сих пор не ответили себе на ряд важных вопросов. Напряжённая эпидемиологическая ситуация в масштабах нашей страны до сих пор не урегулирована: уровень заболеваемости туберкулёзом не снижается, а это значит, что необходимо принять более эффективные меры и в том числе установить, следует ли считать вакцинацию БЦЖ действительно эффективным средством противотуберкулёзной защиты на уровне популяции. А ведь именно ради её проведения женщина задерживается в родильном доме на 72 ч — она контактирует с больничной микрофлорой в 4 раза дольше, чем рядовая англичанка: в Великобритании правила общие для всех и не так важно, принцесса ты или нет.

Министерство здравоохранения РФ поручило Уральскому НИИ охраны материнства и младенчества провести

анализ действенности отсроченных вакцинаций — было организовано наблюдение за когортой детей, не получивших БЦЖ в роддоме по разным причинам. Первые результаты много-тысячного исследования, доложенные на конференции эпидемиологом института Светланой Сергеевной Смирновой, показали, что вакцинация младенцев, отложенная по различным причинам медицинского характера и проведённая позже, к увеличению заболеваемости туберкулёзом **не привела**. Главный детский фтизиатр канд. мед. наук Татьяна Александровна Севостьянова внимательно отнеслась к проблеме и сделала сообщение о профилактике поствакцинальных осложнений, пообещала изучить эту проблему совместно с Уральским НИИ ОММ.

Существуют и две другие проблемы с высокой инфекционной значимостью на повестке дня: больные, в том числе маловесные, новорождённые, а также бесперспективные младенцы. Никто не был готов к тому, что недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, будет так много и они займут не только обычные отделения, но и перинатальные центры. Причём организационно количество коек уже изначально, с введения новых критериев живорождения с весны 2012 года, не коррелировало с численностью таких новорождённых. Их затянувшееся пребывание в родильном стационаре на 10, а иногда и на 80 сут усугубляет эпидемиологическую ситуацию — появляется реальная опасность для возникновения **инфекционных вспышек**. При этом осознать непростую ситуацию — мало; сиюминутного разрешения вопроса не будет, поскольку технических возможностей для этого нет.

Что же касается безнадежных и не подлежащих лечению детей с предопределённым прогнозом летального исхода, здесь главная задача — это обеспечение цивилизованных условий ухода за ними. Для этих целей, по нашему мнению, следует использовать специально организованные **отделения сестринского ухода** с привлечением среднего медперсонала, который по назначению врача будет проводить все необходимые мероприятия.

Как мы видим, большинство из поднятых вопросов могут быть ликвидированы, пусть и не сразу, как вакцинация БЦЖ, эффективность которой необходимо тщательно изучить и впоследствии издать приказ. Что же касается фондов обязательного медицинского страхования, то очевидно, что они должны заняться напрямую экономией денег на ранней выписке и на будущих несостоявшихся вспышках инфекций, а не тормозить эти процессы обязательными (!) днями послеродового пребывания в стационаре.

Ответственность за создание условий эпидемиологического неблагополучия наступает независимо от места службы и должности, и те, кто помнит чрезвычайные противоэпидемические комиссии Совета Министров СССР, не пожелают сотруднику органа управления здравоохранением или территориального ФОМС быть вовлечённым в разбор подобных случаев. Там правых не бывает — там виноваты все независимо от должностей и положения.

Гораздо тяжелее справиться с проблемами психологическими, потому что ранняя выписка немыслима без **эксклюзивного грудного вскармливания**. Все новорождённые должны получать грудное молоко и молозиво, даже в реанимационных отделениях. В назначении и вы-

[Мир не нашёл другого способа борьбы с госпитальными инфекциями и их последствиями, кроме максимально ранней выписки родильницы вместе с новорождённым из стационара.]

даче же питья и докорма виноваты, как правило, неонатальные медицинские сестры, проработавшие по многу лет в условиях раздельного пребывания и так и не нашедшие себе места в послеродовых палатах, куда помещена мать вместе с ребёнком. Их следует строго наказывать за любые попытки допаивания и докармливания с помощью вспомогательных средств. Все групповые вспышки, когда в родильных отделениях при раздельном пребывании погибало по 20 детей и более, были связаны исключительно с питьём. И до

тех пор, пока руководители самого высокого уровня в родовспомогательных учреждениях — главный врач, начмед, заведующие неонатальными отделениями — не справятся с психологическим барьером и не добьются того, чтобы без назначения врача ни одна соска не была дана новорождённому ребёнку, будет существовать нестабильность инфекционной безопасности этого стационара.

Новорождённые с медицинскими отводами от БЦЖ должны покидать родильные дома **немедлительно**. А задержка в роддоме вопреки новому Санпину и приказу №572н детей свыше 5–6 дней — повод для заседания комитета по родовспоможению на уровне города, района, области, республики. Будем надеяться на профессионализм и трезвую оценку результатов анализа отсроченных вакцинаций и приказа Минздрава о вакцинациях в амбулаторных условиях. Это должно стать нашим ближайшим будущим.

Ещё раз напоминаю: мир не нашёл другого способа борьбы с госпитальными инфекциями и их последствиями, кроме максимально ранней выписки родильницы вместе с новорождённым из стационара в случае рождения здорового ребёнка. В других ситуациях необходим их перевод не позднее 5–6-х суток

микробиом человека: наш второй геном

Значение и результаты международного исследовательского проекта
«Микробиом человека»



Авторы: Игорь Николаевич Костин, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Людмила Юрьевна Куванкина, StatusPraesens, Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

Стремительными темпами в нашу повседневность ворвалось понятие «микробиом» — и сразу заняло своё место среди научных определений, словно только его и ждали. По сути, так оно и было, ждали долго: лишь в начале нынешнего тысячелетия, а именно в 2001 году Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg)¹ впервые предложил сам термин, определивший микробиом как совокупность генов всех синантропных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, оказывающих влияние на среду, в которой они существуют. В том числе — на человека, поскольку, согласно современным воззрениям, человеческий организм столь густо населён самыми разнообразными микробами, что без них существовать не способен в принципе. Стерильность для человеческого тела — смертельна.

SP с удовольствием публикует подробный обзор масштабного международного проекта «Микробиом человека», значение которого в человеческой истории нам ещё только предстоит оценить.



Логотип Международного исследовательского консорциума «Микробиом человека»

До недавнего времени сведения о роли микроорганизмов в поддержании здоровья человека, хоть и отличались большой массивностью, не были «упакованы» в стройную логическую систему; при этом хотя бы примерное количество и систематика населяющих человека симбионтов оставались неясными. Было известно лишь то, что **безмикробные животные (гнотобионты)** отстают в физическом развитии и умирают раньше своих сородичей, выращен-

ных в обычных условиях — слишком много функций взяли на себя в процессе эволюции «бактерии-пассажиры».

Чтобы устранить этот огромный пробел, в 2007 году Национальный институт здоровья США (National Institutes of Health [NIH], USA) запустил 5-летний проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). Его целью стало определение **всего** видового и количественного состава микробиоты здорового человека путём

анализа последовательности ДНК этих микроорганизмов. Полученную генетическую информацию в дальнейшем планировалось использовать в том числе для выяснения того, как отсутствие и наличие тех или иных микроорганизмов связано со здоровьем человека и возникновением заболеваний.

Осознавая особую общенаучную ценность изучаемых сведений, фонд не только обеспечил открытый доступ к полученным данным в режиме реального времени, но также регулярно публиковал результаты исследований^{2,3}. Первый этап работы завершили к лету 2012 года, и уже 14 июня в Nature и серии журналов Public Library of Science появилось около 15 статей, представивших итоги. Проект объединил около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов и обошёлся NIH в \$173 млн. Событие поистине историческое: мобилизовав возможности и объединившись в международную исследовательскую группу, учёным удалось приподняться над известным ранее и увидеть новый горизонт, картину в целом.

Только на протяжении 2012–2013 годов опубликовано более 250 интереснейших статей, посвящённых микробиому человека. Это ли не проявление высочайшего интереса научного сообщества к проблеме? Свой кусочек «славы» достался в проекте «Микробиом человека» и вагинальной микроэкологии.

Масштабность

Вселенной внутри нас

Микробиом — общее количество **генов всех бактерий**, населяющих человеческий организм, — по объёму генетической информации значительно превышает объём, закодированный в геноме самого человека, однако до определённого времени этот факт не рассматривали в качестве детерминанты здоровья или болезней. Микробиоту человека слишком долго изучали лишь с целью подавления и ликвидации патогенов, и лишь в наши дни можно сказать, что парадигма «убей врага!» сменяется гораздо более продуманной «восстанови биоценоз!».

Важно осознавать, что микросимбионты составляют около 90%



[Ставшая уже привычной демонизация микробов в век антибиотиков и противомикробных препаратов оказалась напрасной и даже вредной.]

от общего числа клеток организма, и только оставшиеся 10% — собственно клетки человека⁴. Эта информация кардинальным образом меняет современные представления о роли бактерий в нашей жизни, и сегодня организм человека в совокупности с населяющими его (и тесно с ним контактирующими) микроорганизмами принято называть **суперорганизмом**. Аналогия с мультяшными «супергероями» здесь срабатывает полностью: суперорганизм, единое целое из человека и его микробиома, комплексно реагирует на внешние и внутренние раздражители и аналогичным образом эволюционирует. **Демонизация микробов** в век антибиотиков и противомикробных препаратов оказалась напрасной и даже вредной, а значительная часть бывших «врагов» оказались не просто необходимыми для выживания, но и признаны важным резервом для эволюции вида. Не злодеи, а суперсила!

Ещё раз повторимся: собственных клеток в организме здорового человека примерно в 10 раз меньше, чем численность микроорганизмов, его населяющих⁵. Возможно, причина в том, что клетки прокариот* намного меньше эукариотических клеток организма человека. Но не в десять же раз! Как бы то ни было, бактериальная доля в симбиозе «макроорганизм и его микрофлора» впечатляет воображение — совсем как необъятность звёздного неба августовской ночью.

В человеческом теле симбиотические микробы живут буквально всюду: на коже и слизистых оболочках — в носу, в ротовой полости, в пищеварительном тракте, в мочевых путях и, ко-

* Одноклеточных организмов, не обладающих оформленным клеточным ядром и другими внутренними мембранными органеллами, — а это как раз и есть бактерии.



нечно, в вульвовагинальном локусе. Многие из микробов выполняют важные функции, невосполнимые ферментами самого человеческого организма, например, переваривают растительную клетчатку, синтезируют витамины и незаменимые аминокислоты, участвуют в работе факторов местного иммунитета.

Детали проекта

Чтобы получить представление о структуре нормального человеческого микробиома, исследователи собрали образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и из 18 мест — у 113 женщин. Все добровольцы были предварительно обследованы и признаны здоровыми; это взрослые люди в возрасте от 18 до 40 лет, живущие в Хьюстоне и Сент-Луисе. У каждого из них исследователи брали по три образца со слизистой оболочки с внутренней стороны щеки, носа, с кожи за ухом и с локтевого сгиба, а также фекальные образцы и образцы вагинальной жидкости у женщин. По результатам генетического анализа собранного материала было установлено, что в организме человека обитает **более 10 тыс. видов** различных микробов. Имен-

но они обеспечивают жизнедеятельность человека большей частью генетической, а следовательно, белковой информации: микробиом привносит в тело человека около 8 млн уникальных кодирующих генов. Иными словами, бактериальных генов в человеке в **360 раз** больше, чем собственно человеческих!

В целом же проект «Микробиом человека» был призван решить следующие задачи.

- Исследовать микробные геномы и предварительные характеристики микробиома человека.
- Изучить межвидовые взаимодействия в микробиоме человека, а также связи между изменениями микробиома и развитием заболеваний.
- Разработать новые инструменты и технологии для компьютерного анализа.
- Создать центр анализа и координации данных.
- Организовать хранилища данных.
- Спрогнозировать этические, правовые и социальные последствия проекта.
- Оценить данные о роли самого человека в микробиоме.

Перечисленные глобальные цели исследователи разделили на частные темы и распределили между собой. Так, например, иммунолог Флоридского университета в Гейнсвилле Кристиан Джобин (Christian Jobin) изучает взаимосвязь между воспалительными болезнями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.), раком кишечника и кишечной микрофлорой. «...Микробиом ещё так мало изучен, — говорит он, — мы в некоторой растерянности; не знаем, чему отдать предпочтение сначала».

Масштабность открывшейся учёным картины микробиомного взаимодействия настолько захватывает, что для многих становится соблазном как «вещь в себе»: некоторые участники проекта слишком увлеклись изучением многообразия микроорганизмов и их систематизацией, это стало для них самоцелью. В то же время до сих пор не решены гораздо более важные проблемы, затрудняющие продолжение работы в рамках проекта. Роб Найт (Rob Knight), эколог-микробиолог из университета Колорадо (Боулдер-Сити), называет три из них.

- Недостаточно строго унифицированы условия забора микробного материала. К примеру, через какое время после принятия душа можно брать пробу кожи? Какую диету должен соблюдать исследуемый накануне взятия анализа кала? Хотя учёные, собиравшие пробы у здоровых лиц, пытались соблюдать некие стандарты, часть из этих условий всё же не были приняты во внимание. Например часть микробиомных образцов оказались взятыми у людей, страдающих тем или иным заболеванием, и отличаются от нормы.
- Для того чтобы секвенировать и проанализировать ДНК тысяч микробных видов, обитающих в человеке и на нём, нужна универсальная междисциплинарная

[Именно микробы обеспечивают жизнедеятельность человека значительной частью генетической, а следовательно, белковой информации: микробиом привносит в тело человека около 8 млн уникальных кодирующих генов. Бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем собственно человеческих!]

Родственники? Покажет 16s РНК!

Основная проблема, с которой столкнулись исследователи при попытках анализировать (секвенировать) генетический материал в биологическом образце (например, в вагинальной жидкости) «оптом», состояла в том, чтобы отличить бактериальную ДНК от всех прочих — в первую очередь от ДНК собственных клеток организма. Эту проблему удалось решить только благодаря открытию, сделанному американским учёным Карлом Ричардом Вёзе (Carl Woese) в конце прошлого столетия (1985): рибосомальная РНК (рРНК) **уникальна для каждого вида** ядерных и безъядерных клеток, в том числе и бактерий, и к тому же находится **вне влияния естественного отбора**, а потому её гены наиболее стабильны⁶.

Интриги добавил тот любопытный факт, что это открытие побудило научный мир пересмотреть всю классификацию живых организмов, и теперь вместо двух царств (эукариоты — с ядрами, прокариоты — без ядер, в том числе бактерии) выделили три надцарства: эукариоты (сюда входят царства животных и растений), истинные бактерии (их клетки не содержат ядер), а также примитивные археи (безъядерные одноклеточные микроорганизмы, даже без мембранных органелл). Компонент 16s субъединицы бактериальной рРНК оказался наиболее рациональным для анализа потому, что его нет ни у эукариот, ни у архей — **он характерен только для бактерий**⁷. Приняв за точку отсчёта **16s РНК**, получилось отделять генетический материал бактерий от прочих.

[Именно компонент 16s бактериальной РНК стал отправной точкой для грандиозного научного прорыва в микробиологии XXI века.]

Рибосомы и РНК присутствуют во всех без исключения клетках, а также в некоторых органеллах эукариот (митохондрии, хлоропласты). Их функции всегда одинаковы (синтез белка), а первичная структура консервативна. Также рРНК находятся вне действия естественного отбора, поэтому молекулы эволюционируют только в результате спонтанных мутаций, и количество этих мутаций может служить критерием эволюционного расстояния между организмами⁷. Секвенирование (выяснение последовательности нуклеотидов) участков 16s рРНК позволяет сравнить их со значениями филогенетического дерева — так определяют таксономическое положение микроорганизмов. С тех пор как исходная 16s рРНК была положена в основу филогении [после описания её в 11 **бактериальных филах** (типах) в 1987 году], базы данных начали активно пополняться новыми разновидностями бактерий⁸.

Кроме того, помимо известных нам понятий «вид» и «штамм» появился термин **«филотип»**. По современным представлениям, вид в микробиологии — это совокупность микроорганизмов, имеющих общее эволюционное происхождение, близкий генотип (высокую степень генетической гомологии, как правило, более 60%) и максимально близкие фенотипические характеристики. А вот штамм — вовсе не таксономическая категория: это чистая культура вирусов, бактерий (или культура клеток), изолированная в определённое время в определённом месте с генетической гомологией около 100%. Филотип — понятие, промежуточное между видом и штаммом: степень генетической гомологии достаточна для того, чтобы две бактерии отнести к одному виду, однако ещё не «дотягивает» до показателей штамма. Иными словами, филотипы (филумы) — очень близкие родственники, но функционал у них несколько различен. Например, совсем недавно было доказано, что из трёх филотипов гарднерелл с баквагинозом ассоциированы только два, а третий может безвредно существовать во влагалище, не вызывая бактериального вагиноза⁹.

команда учёных, обладающих знаниями по медицинской этике, биоинформатике и проектированию, а собрать такой коллектив — непростая задача.

До сих пор не ясно, изменение микробиома — причина заболевания или его следствие? Роб Найт считает, что эту задачу можно было бы решить, если исследовать микробиом некоторого количества лиц до, во время и после перенесённого заболевания. Эта информация позволила бы оценить риск развития патологических состояний, например ожирения¹⁰. Попутно анализ роли микробиома в развитии болезней может стимулировать разработку соответствующих лечебных препаратов и принципиальные изменения в схемах патогенетического лечения.

«...Если вы желаете избавиться от какой-то бактерии, фармацевтические компании предоставят вам тысячи препаратов. Воздействовать на болезнетворные **гены** и радикально избавить пациента именно от них — задача куда более сложная», — заключает Роб Найт. При этом понимание того, что значительный массив генетической информации, регулирующей жизнедеятельность человека, «заёмный», то есть принадлежит микроорганизмам, и в теории может быть скорректирован, открывает истинные перспективы как для исследовательской работы, так и для терапевтического потенциала.

Например, буквально в ноябре 2013 года как прямое следствие проекта «Микробиом человека» научный мир облетело сенсационное сообщение о том, что определённый вид кишечных бифидобактерий действительно **устранял проявления аутизма (!)** у детей за счёт восстановления проницаемости кишечной стенки⁵.

От метода к результату

Сам по себе проект «Микробиом человека» стал возможным благодаря научному развитию **методов изучения** бактерий. О присутствии микроорганизмов в окружающей среде и об их влиянии на здоровье стало известно более 300 лет

назад: в 1675 году, используя ручной **световой (оптический) микроскоп**, Антони ван Левенгук (1632–1723) впервые смог увидеть одноклеточные организмы и назвал их «маленькими животными». Позднее основоположники современной микробиологии — Луи Пастер (1822–1895), Фердинанд Кон (1828–1898) и Роберт Кох (1843–1910) — своими исследованиями подтвердили сложность микробного мира. А «маленькие животные» ван Левенгука через 150 лет получили название микроорганизмов¹¹. Вновь открытый мир одноклеточных (как до этого — растений и животных) нужно было систематизировать, а для этого подробно изучить.

С конца 1800-х годов «золотым стандартом» для идентификации и характеристики микробов стало выделение и **культивирование бактерий на питательных средах** с дальнейшим изучением свойств колоний. Библиотека открываемых видов постоянно пополнялась, однако большое число сравниваемых фенотипических признаков и равная их значимость затрудняли классификацию бактерий. Нюансы строения бактериальных клеток мешали при их изучении применять методы, с успехом используемые в ботанике или зоологии на протяжении веков. В частности, описательные технологии (цитоморфологический метод) оказались непригодны: бактерии довольно просто устроены, у них нет типичного ядра и других органелл, а также отсутствует половой процесс.

Лишь в XX веке появилась возможность изучать микроорганизмы по очень важному функциональному признаку — **их ферментативной активности**. Ферментативный спектр — это таксономический признак, характерный для семейства,

рода и — в некоторых случаях — для вида. Поэтому и сейчас для установления систематического положения бактерий с помощью специальных тест-систем определяют спектр вырабатываемых ими ферментов. Однако с идентификацией огромного количества видов, сведения о которых накопились к концу столетия, не смог справиться и ферментный метод.

Открытие группой учёных в конце 80-х годов прошлого столетия^{12,13} **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** дало возможность взглянуть на бактериальную клетку «изнутри». В процессе ПЦР накапливают (амплифицируют) ДНК-материал, выделенный из бактериального образца, что позволяет проводить геномную идентификацию и анализ микробных сообществ. За разработку метода амплификации Фредерик Сэнгер (Frederick Sanger) в 1980 году получил Нобелевскую премию по химии.

Методы определения последовательности нуклеотидов ДНК развивались по пути уменьшения затрат и увеличения точности. В настоящее время многие исследователи в этой области полагаются на платформу **секвенирования**, разработанную в 2000 году Джонатаном Ротбергом (в производство запущена в 2005 году). На сегодня это наиболее удобный, дешёвый и быстрый анализ **образцов ДНК и РНК**.

Секвенирование микробного генома с применением методик нового поколения коренным образом меняет наше представление о микробном разнообразии; эта технология оказала огромное влияние на расшифровку отдельных микробных геномов. В 1995 году гемофильная палочка *Haemophilus influenzae* стала первой в исследовании бактериального генома¹⁴. Размер генома

[Значительный массив генетической информации, регулирующей жизнедеятельность человека, «заёмный», то есть принадлежит микроорганизмам, и в теории может быть «подправлен» — головокружительная перспектива.]





© Коваль Валерий / фотобанк Лори

[Именно метагеномика позволяет учитывать некультивируемые бактерии, например *Atopobium vaginae*.]

составил 1,8 Мб, что в 10 раз больше ранее исследованных последовательностей. Воссоздание этого генома по методу Сэнгера потребовало бы более 3 мес и задействования 14 машин, а технология секвенирования Next Generation позволяет затратить 1 нед и использовать только одну машину.

Во время вспышки, вызванной *E. coli* в Германии в мае—июне 2011 года и охватившей почти все регионы страны, использование для секвенирования диагностической платформы Ion Torrent Personal Genome Machine позволило почти сразу идентифицировать возбудителя (серовар O104:H4) и ликвидировать вспышку в течение 3 дней¹⁵.

Однако и секвенирование — уже не на вершине генетических методов исследования. Дело в том, что существуют определённые трудности изучения **некультивируемых** микроорганизмов, связанные с малым количеством их геномного материала.

В этих случаях применяют «топовый» из современных микробиологических исследований метод — **метагеномику**. Это раздел молекулярной генетики, изучающий генетический материал, получаемый **напрямую из образцов среды** (метагеном, а не отдельно взятых бактерий и других клеток). Традиционное секвенирование геномов полагается на культивируемые

клоны культур, в то время как метагеномика работает с набором **всех ДНК, находящихся в среде**. Основное отличие при использовании метагеномного подхода — учёт **некультивируемых** микроорганизмов наряду с культивируемыми.

Примером метагеномного анализа служит исследование микробной биомассы, проведённое в различных водных скважинах, рудниковых водах, активном иле, горячих источниках, а также в верхних слоях Саргассова моря^{16–19}. Помимо хорошо известных бактерий и фагов исследователи обнаружили и представителей недавно установленных филумов, и совсем новые бактерии^{20,21}. Кстати, аналогичным образом была в своё время открыта *Atopobium vaginae* — без генетических методов отличить её от вагинальных лактобактерий не получалось.

Вагинальный биотоп: что нового?

Одной из основных целей 5-летнего проекта «Микробиом человека» было определение «карты микробного разнообразия» на нескольких участках тела здорового взрослого человека в большой когорте обследуемых (n=242)²². В перечень исследуемых локусов вошли ротовая и носовая полости, желудочно-кишечный тракт, кожа, а также влагалище у женщин. Из клинических образцов, взятых на этих участках, были проанализированы метагеномные данные, включая описание 16s рРНК (см. врез «Родственники? Покажет 16s РНК!»). Исследование подтвердило, что каждая область тела содержит доминирующий вид бактерий^{23–26}: например, в салньных областях за ухом позади ушной складки преобладают липофильные *Propionibacterium*, в кишечнике — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, во влагалище — *Lactobacillus*.

Что касается вагинального биотопа, то и здесь было немало нового. Как известно, лактобактерии образуют молочную кислоту из гликогена для создания кислой среды влагалища **динамически** и это защищает женщину от инвазии новых и чрезмерной активности транзиторных патологических микроорганизмов. Обнаружена чёткая корреляция между уровнем рН влагалищной среды и числом лактобактерий в локальном микробиоме: чем выше кислотность, тем меньше доля вырабатывающих кислоту микроорганизмов, и, наоборот, при повышении рН число лактобактерий компенсаторно увеличивается²⁸. Таким образом, состав вагинальной микрофлоры у женщин может **динамически** меняться в широких пределах нормы.

Учёные из университетов штата Мэриленд и штата Айдахо на протяжении 16 нед наблюдали за состоянием вагинального микробиома 32 здоровых женщин репродуктивного возраста. Наблюдения показали, что существует пять основных классов бактериальных сообществ. В четырёх из них преобладают лактобактерии (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*), ещё в одном — облигатные анаэробы. Качественный и количественный состав каждого класса может меняться в течение короткого периода или оставаться относительно стабильным на протяжении длительного времени. Иногда он зависит от менструального цикла женщины, а иногда — нет. Все происходящие в микробиоме перемены очень индивидуальны. Однако эти совокупные данные позволили сделать важнейший вывод о **динамичности** вагинального биотопа.

«...Сейчас состояние женщины оценивают по одной пробе, но на самом деле это неправильно, — считает глава проекта Жак Равель (Jacques Ravel). — Повторные исследования вагинального микробиома в течение некоторого времени позволят снизить частоту гипердиагностики и ненужное назначение антибиотиков широкого спектра действия»²⁹.

Более ранние исследования показали, что состояние влагалищной микрофлоры зависит, в частности, от этнических характеристик. Это связано с разным уровнем кислотности во влагалищной среде: он ниже у латиноамериканок (рН 5,0) и африканок (рН 4,7) по сравнению с женщинами европейского (рН 4,2) и азиатского (рН 4,4) типов. Соответственно, латиноамериканки и чернокожие женщины хуже защищены от проникновения патогенной микрофлоры и чаще страдают бактериальным вагинозом^{26,28} — с этой проблемой сталкивается от 25 до 30% всех женщин (самая частая причина посещения гинеколога).

«...Если нам удалось бы выявить женщин с высоким риском бактериального вагиноза, мы могли бы предложить им меры по профилактике заболевания», — объясняет соавтор исследования, доктор Ларри Форни (Larry Forney). Учёные не рассчитывают, что гинекологи немедленно пересмотрят принципы лечения своих пациенток, однако они надеются на индивидуальный подход к лечению женщин в будущем.

Беременность: расширяем границы нормы

Первое в истории исследование кишечного микробиома во время беременности провела группа учёных из университета Корнелл (Итака, штат Нью-Йорк) под руководством Рут Лей (Ruth Ley). Выяснилось, что в период гестации, особенно в III триместре, кишечный микро-

биом женщины уподобляется таковому у пациентов с риском сахарного диабета. Эти перемены не могут быть расценены как нарушение здоровья будущей матери, но соотносятся с повышением содержания глюкозы в крови и накоплением жировой клетчатки для питания плода.

Ранее Рут Лей исследовала микробиом у пациентов с метаболическим синдромом — известным предвестником сахарного диабета, для которого также характерны повышение уровня маркеров воспаления, гипергликемия и ожирение.

Проведя секвенирование микробной ДНК из образцов кала, взятых в ранние и поздние сроки беременности, она обнаружила, что в микробных сообществах происходят фиксированные изменения. В целом степень разнообразия в кишечном микробиоме к III триместру снижается, но возрастает количество протеобактерий и актинобактерий. То же самое происходит у людей тучных или страдающих метаболическим синдромом. Коллега Рут Лей, Кьёрсти Аагаард (Kjersti Aagaard), считает, что в этом сходстве есть определённый смысл, поскольку в это время плод активно набирает массу тела, а в организме матери максимальны энергетические запасы, накопленные для успешной лактации³⁰. Однако биологическую целесообразность и медицинские перспективы обнаруженной аналогии ещё предстоит осмыслить.

[Число лактобактерий сильно зависит от кислотности среды: когда она высокая, популяция лактофлоры сокращается, а когда кислотность недостаточна, лактобактерии компенсаторно разрастаются.]

Терминология темы

Амплификация — процесс образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, как правило, содержащих определённые гены либо сегменты структурного гетерохроматина. Копирование необходимо для исследований.

Метагеномика — раздел молекулярной генетики, в котором анализируются материалы, полученные из некультивированных образцов в результате изучения генов и генома живых организмов.

Микробиота (микрофлора) — совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих определённую среду обитания.

Микробиом — совокупность всех генов микробиоты. Иногда оба термина «микробиом» и «микробиота» употребляют как синонимы.

Пиросеквенирование — метод секвенирования ДНК (определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК), основанный на принципе «секвенирование путём синтеза». При включении нуклеотида происходит детекция высвобождающихся пиррофосфатов.

Протеогеномика — наука о генетически обусловленном синтезе белков.

Секвенирование — определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности биополимеров (ДНК и РНК).

Суперорганизм — организм человека в совокупности с населяющими его и тесно с ним контактирующими микроорганизмами.



Как немыслима здоровая репродуктивная система без нормальной влагалищной микрофлоры, так и полноценное лечение невозможно без детального понимания того, как устроен и функционирует микробиом человека.

Микробиология и медицина выходят на новый уровень понимания происходящего в системе «организм человека и населяющие его микроорганизмы», и от перспектив этого нового знания захватывает дух. В любом случае передний край науки в наши дни проходит очень близко к практической медицине: сегодняшние теории на наших глазах превращаются в завтрашние методы диагностики и лечения заболеваний. 

Библиографию см. на с. 94–95.

бомба замедленного действия

Разбор случая материнской смертности

Автор-обозреватель: Ольга Дмитриевна Руднева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Рецензент: Лариса Ивановна Мальцева, засл. деятель науки РТ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА, главный акушер-гинеколог Приволжского федерального округа (Казань)

Научные эксперты: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Игорь Борисович Манухин, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ (Москва); Ирина Ивановна Кукарская, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС ТюмГМА, главный акушер-гинеколог Тюменской области, главный врач Тюменского областного перинатального центра (Тюмень); Людмила Владимировна Ткаченко, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ, главный внештатный акушер-гинеколог Волгоградской области (Волгоград); Ирина Владимировна Молчанова, канд. мед. наук, главный внештатный акушер-гинеколог Алтайского края (Барнаул)

На VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7–10 сентября 2013 года) ряд докладов был посвящён вопросам демографической ситуации в нашей стране. По-другому и быть не могло, поскольку нынешнее положение вещей можно назвать не иначе как «угрозой национальной безопасности». Судите сами: в 2012 году средняя плотность населения в России составила 8,4 жителя на 1 км², в то время как, например, в Китае этот показатель был равен 640. Обусловлено это в том числе чрезвычайно низким уровнем популяционного воспроизводства: с 2000 года государство «теряет» около миллиона нерождаемых граждан ежегодно. В такой ситуации крайне пессимистичный прогноз ООН, согласно которому через четверть века население России может сократиться на 15, а к 2050 году — на 30 млн человек, представляется вполне точным.

В этом плане чрезвычайно важна борьба с материнской смертностью, ежедневно уносящей жизни около 800 женщин в мире. Нужно помнить и о том, что нередко вместе с матерью антенатально гибнет ребёнок, а это двойная потеря, значительно более тяжёлая как для семьи, так и для государства в целом. По данным Росстата, в 2012 году в России погибли 195 матерей (11,5 на 100 000 родившихся живыми детей, это на 29% ниже, чем в 2011 и на 45,3% ниже, чем в 2005 году). При этом в структуре причин материнской смертности на первом месте оказались экстрагенитальные заболевания, на втором — акушерская эмболия, на третьем — кровотечения. Надо отметить, что такое распределение можно считать дополнительным подтверждением того, что ситуация в стране меняется к лучшему: в странах со слабо развитой экономикой большинство материнских жизней обрываются из-за кровотечений и септических осложнений. В развитых странах, напротив, лидерами в траурной статистике выступают именно трудно регулируемые состояния: тромбозы и эмболии, а также экстрагенитальные заболевания. Оче-

видно, что не потерять достигнутое и добиться лучших результатов можно, в том числе детально анализируя ход событий уже произошедших трагедий. **Клиническому разбору** одного показательного случая смерти роженицы от акушерского сепсиса, произошедшей в Приволжском федеральном округе в прошлом году, и посвящена эта статья.

История жизни. Специальный анамнез

Пациентка Ф., 19 лет, воспитанница детского дома с 8,5 до 18 лет. Официально безработная, без определённого места жительства (на момент обращения арендовала жильё совместно с гражданским мужем). Режим, регулярность и рациональность питания перманентно нарушены. С детства страдала распространённым нейродермитом, хронической анемией и хроническим пиелонефритом. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены.

Менархе наступило в 15 лет, менструальный цикл установился в тече-

[Мнение рецензента проф. Л.И. Мальцевой: организованных диагностических мероприятий было категорически недостаточно. Следовало тщательно искать маркеры ИППП, поскольку с самого начала было очевидно, что беременная входила в группу высочайшего риска инфекционных (вплоть до септических) осложнений.]

ние года, особенностей не было, его продолжительность составляла 28–30 дней, длительность менструаций — 3 дня. Дата последней менструации: 24 ноября 2011 года. Конитархе произошло в 17 лет, брак не зарегистрирован. Мужу 20 лет, выпускник интерната, безработный, ВИЧ-инфицирован. С начала половой жизни использовала барьерный метод контрацепции (мужской презерватив). Перенесённые гинекологические заболевания: вагинит, эндоцервицит, эктопия цилиндрического эпителия шейки матки. Ранее не беременела. 23 марта 2012 года обратилась в районную женскую консультацию с жалобой на задержку менструации.

Рост 162 см, масса тела 52,3 кг.

Общий осмотр. Полость рта нуждается в санации, других отклонений от нормы не обнаружено.

Специальное гинекологическое исследование. Наружные половые органы развиты правильно, выделения из влагалища обильные, молочного цвета, «творожистые». При осмотре шейки матки и влагалища при помощи зеркал вокруг наружного маточного зева видны асимметричные пятна ярко-красного цвета с зернистой поверхностью, слизистая оболочка влагалища гиперемирована. Матка увеличена до 18 нед беременности, её тонус нормален, пальпация безболезненна; придатки не определяются с обеих сторон. Биоматериал, полученный с поверхности слизистых оболочек уретры, влагалища и цервикального канала, отправлен на бактериоскопическое исследование.

Акушерское ультразвуковое исследование. Беременность 16 нед. Видимых пороков развития на момент осмотра не обнаружено.

Диагноз. Беременность 16 нед. Признаки вагинита, хронического цервицита. Эктопия цилиндрического эпителия шейки матки.

Назначения. Определение группы и резус-принадлежности крови; клинический анализ крови; анализ крови на содержание антител к *Treponema pallidum*, ВИЧ, вирусам гепатита В и С, возбудителям TORCH-инфекций; общий анализ мочи. Явка 30 марта к участковому акушеру-гинекологу для постановки на учёт.

Течение беременности. Женская консультация

В день взятия на учёт пациентка предъявляла жалобы на редкие, периодические, быстро проходящие боли внизу живота. С учётом полученных к этому времени результатов анализов крови и мочи (см. инфографику) ей были назначены консультации терапевта, стоматолога, уролога и гематолога; коагулограмма; общий анализ и бакпосев мочи с определением чувствительности обнаруженных патогенов к антибиотикам;

УЗИ почек. Медикаментозные назначения, диета (цитаты из карты беременной): «Дюфастон» 10 мг 2 раза в день до 20 нед, «Аспирин» 1/6 таблетки до 24 нед, «Сорбифер Дурулес» 1 таблетка 2 раза в день, «Магне В6», «Витрум пренатал», растительные уросептики, «Тержинан», диета, богатая железом. Результат оценки факторов перинатального риска по балльной шкале — 12 баллов.

Уже через неделю после взятия беременной на учёт, принимая во внимание низкий уровень гемоглобина и бактериурию, лечащий врач принял решение о необходимости госпитализации, однако по телефону из стационара сообщили, что женщина самовольно покинула отделение. Проведён активный патронаж на дому, пациентка приглашена на приём. Из назначенных консультаций специалистов состоялись только первые две (в диагнозе терапевта фигурировали анемия III степени и тромбоцитоз, стоматолог сделал заключение о необходимости санации ротовой полости).

В середине апреля ввиду отсутствия жилья и работы у обоих супругов пациентку взял на учёт сотрудник социальной службы. Со своей стороны акушер-гинеколог предписал дополнить перечень принимаемых препаратов «Амоксиклавом» (625 мг 3 раза в день в течение 7 дней).

Комментарий SP. Прискорбно, что гематолог так и не увидел эту женщину и результаты анализов её крови, ведь ситуация с гипогемоглобинемией и тромбоцитозом в данном случае очень и очень неоднозначна. С одной стороны, несложный расчёт цветового показателя крови (0,6) свидетельствует о дефиците железа как причине анемии. С другой стороны, тромбоцитоз может быть реакцией не только на снижение уровня гемоглобина в крови, но и на инфекцию, очагов которой было более чем достаточно (кариес, инфекция мочевых путей, хронический цервицит), — в этом случае могло произойти нежелательное перенасыщение экзогенным железом как следствие патогенетически не обоснованной терапии. Хотя нельзя исключить и техническую неточность при проведении анализа, поскольку уже через 4 дня количество тромбоцитов в крови оказалось нормальным и было таким в течение длительного времени.

Через 2 нед (26 апреля, срок 21–22 нед) беременная прошла обследование в Республиканском перинатальном центре. Врач ультразвуковой диагностики обнаружил диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы; в ходе акушерского УЗИ на аппарате экспертного класса нарушений выявлено не было. Диагноз к этому моменту был сформулирован как «Беременность 21–22 нед. Анемия II степени. Хронический пиелонефрит в стадии обострения. Хронический панкреатит вне обострения по данным УЗИ»; пациентке рекомендованы приём витамина В₁₂, «Актовегина»,

ЭТАП ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

Дата	30.03	03.04	10.04	12.04	26.04	28.04	11.05	10.07	24.07	26.07
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Общие сведения

Срок гестации, нед	17	17–18	18–19	21	21–22	21–22	22–23	32–33	34–35	34–35
Масса тела, кг	52,3	52,8	53,5	53,4	54,1	55,1		58,2	57,8	57,1
Окружность живота, см	79	79	80	80	81	82		89	89	90
Высота стояния дна матки, см	16	16	17	17	22	22		27	31	32
Тонус матки	N		N	N	N	N		N	N	N

Клинический анализ крови

Гемоглобин, г/л	73	72						86	96	
Эритроциты, млн/мкл	3,94 (N)	3,67 (N)						3,92 (N)	3,9 (N)	
Лейкоциты, тыс./мкл	9,9 (N)	10,7 (N)						10,7 (N)	10,7 (N)	
Тромбоциты, тыс./мкл	548	334						312	311	

В период с 28 апреля по 5 мая беременная принимала препараты под контролем медработников в стационаре дневного пребывания. А это значит, что без врачебного «догляда» пациентка не лечилась — очень уж недисциплинирована.

На приём, назначенный на 22 мая, пациентка не явилась. Искать её пришлось 2,5 мес. Контрольный анализ мочи был рекомендован ещё 10 июля, однако мочу женщина сдала лишь через 2 нед (26 июля). А там, между прочим, оказались признаки обострения пиелонефрита. Однако в стационар, куда беременная незамедлительно была направлена, она так и не поступила — не пришла. Останется неясным, почему её прямо из женской консультации не отвезли на машине «скорой помощи» сразу в республиканскую больницу.

Общий анализ мочи

Относительная плотность	1,010 (N)	1,008 (N)	1,010 (N)		1,008 (N)			1,018 (N)		
Белок, г/л	0 (N)	0 (N)	0 (N)		0 (N)			0 (N)		
Лейкоциты	2–3	4–8	7–8		4–10			1–2		

Бактериоскопическое исследование мазка содержимого влагалища и цервикального канала

Лейкоциты (цервикальный канал)	8–10 (N)							8–10 (N)		
Лейкоциты (влагалище)	40–50							30	20–30	

Длительно текущий нелеченый вульвовагинит — дополнительный и чрезвычайно значимый фактор риска послеродовых инфекционных осложнений.

Дата	30.03	03.04	10.04	12.04	26.04	28.04	11.05	10.07	24.07	26.07
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Микрофлора в мазке
Всё поле зрения, кокки, дрожжевые грибы

Клинический анализ крови
Гематокрит 22,9% ⬇️
СОЭ 50 мм/ч ⬆️

Бактериальный посев мочи
Скудный рост *Enterococcus faecalis*

Общий анализ мочи
Бактерии ++

Биохимический анализ крови
Общий белок, г/л — 72 (N)
Мочевина, ммоль/л — 1,8 (N)
Билирубин, мкмоль/л — 5,0 (N)
АСТ, Ед/л — 19 (N)
АЛТ, Ед/л — 9,0 (N)
Сывороточное железо, мкмоль/л — 2,3 ⬇️

Анализ мочи по Нечипоренко
Лейкоциты — 1000/мл (N)
Эритроциты — 500/мл (N)

Клинический анализ крови
Гематокрит 21,5% ⬇️

Бактериальный посев мочи
Скудный рост *Enterococcus faecalis*

Микрофлора в мазке
Бациллы

Микрофлора в мазке
Смешанная

Коагулограмма
ПВ, с — 17,1 (N)
ПТИ, % — 32,3 ⬇️
Фибриноген, г/л — 4,5 (N)

● Выше нормы ● Ниже нормы

Биохимический анализ крови
Общий белок, г/л — 68 (N)
Глюкоза, ммоль/л — 4,8 (N)
Мочевина, ммоль/л — 3,2 (N)
Билирубин, мкмоль/л — 5,1 (N)
АСТ, Ед/л — 22 (N)
АЛТ, Ед/л — 20 (N)
Сывороточное железо, мкмоль/л — 2,8 ⬇️

Коагулограмма
ПВ, с — 14,7 (N)
ПТИ, % — 107,4 (N)
Фибриноген, г/л — 5,25 (N)

Бактериальный посев содержимого цервикального канала, КОЕ/мл
Candida spp. 5×10⁵

«Канефрона», «Хофитола», а также консультации гематолога, оториноларинголога, офтальмолога и общий анализ мочи. Через день женщину удалось уговорить на госпитализацию в стационар дневного пребывания, где она в течение недели ежедневно получала внутривенную инъекцию «Актовегина» (общим числом 5), а также **под контролем персонала** принимала «Амоксиклав» (625 мг 3 раза в день), «Канефрон», «Феррум-лек» и «Тержинан» (10 свечей на курс).

Комментарий СР. Здесь нужно отметить успех в работе женской консультации со столь «трудной» пациенткой. Такого рода принудительное лечение не замедлило принести плоды: из мочи исчезли лейкоциты и бактерии (хотя повторный бактериологический анализ, к сожалению, не провели, да и курс антибиотикотерапии был чересчур кратким), а уровень гемоглобина в крови вырос на целых 23 г/л в сравнении с исходным показателем (это в очередной раз говорит в пользу недостатка железа как причины гипогемоглобинемии). Факт, что эффект наступил даже при приёме препарата трёхвалентной соли железа, которая хуже всасывается в ЖКТ, чем двухвалентные соли, особенно в сочетании с витамином С (именно такой комплекс был назначен беременной ранее), — лишь дополнительное подтверждение предшествующего саботажа рекомендованного лечения.

С 22 мая по 6 июля (то есть в течение 10 нед) пациентка на приём не приходила, попытки активного патронажа успехом не увенчались — входную дверь никто не открывал, о местонахождении женщины ничего узнать не удавалось. Всего акушерка приходила 8 раз; в конце концов было установлено новое место жительства беременной, откуда и удалось вызвать её на приём.

Комментарий СР. Поначалу, читая историю жизни этой женщины, может показаться, что она была «типичной» (в представлении большинства) воспитанницей детского дома с девиантным поведением. Однако недолгое и неглубокое интернет-расследование позволило убедиться, что погибшая была вовсе не маргинальным членом общества. Согласно психолого-педагогической характеристике, «...Навыки самообслуживания и личной гигиены сформированы достаточно, но к состоянию своего здоровья девочка относилась легкомысленно, безответственно: не любила предлагаемую еду, но обожала чипсы, коку, фастфуд, и это были её основные продукты». Однако вместе с тем она была активной, творческой личностью с оптимистичным взглядом на жизнь, охотно участвовала во всевозможных олимпиадах и конкурсах. Её муж, как и многочисленные друзья, скорбит о случившемся до сих пор: удивительно, но антенатально погибший ребёнок был действительно желанным, пара строила планы на будущее, и произошедшие события нельзя назвать иначе чем семейной трагедией. За неделю до смерти вышел приказ о зачислении Ф. на I курс дневного отделения в государственное бюджетное образовательное учреждение среднего профессионального образования. В интернете есть отзыв о траурной речи, произнесённой воспитателем интерната; в нём погибшая трижды названа «наша Ф.». Очевидно, что молодая женщина не была асоциальна; скорее причина кроется в отсутствии социальной адаптации, так характерной для детей, воспитывавшихся без родителей.

В середине июля, на сроке 33–34 нед, беременную проконсультировали офтальмолог и оториноларинголог (заключение «Практически здорова»). Акушер-гинеколог, подозревая синдром задержки роста плода, рекомендует принимать «Актовегин», «Инстенон форте» и «Кальцедимин», продолжить лечение «Сорбифером Дурулес», «Витрумом пренатал», «Йодомарином» и «Канефроном». В плане обследования значатся консультации гематолога, терапевта, стоматолога; повторные анализы; акушерское УЗИ; кардиотокография.

Протокол акушерского УЗИ от 26 июля: «Размеры плода соответствуют 34,5 нед беременности. Плацента расположена по задней стенке матки, в дне, на 4 см выше внутреннего зева, толщина плаценты нормальная, до 35 мм, структура неоднородная, II–III степени зрелости. Маловодие».

С учётом результатов УЗИ от 26 июля и анализа мочи от 28-го пациентку с диагнозом «Беременность 34–35 нед. Анемия средней степени тяжести. Задержка роста плода, маловодие. Обострение хронического пиелонефрита. Хронический панкреатит вне обострения» направили в акушерское отделение городской больницы, однако в стационар она не поступила. Была вызвана на приём по телефону — и не явилась. Всего посетила врача женской консультации за время наблюдения 10 раз.

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. К сожалению, диагностических мероприятий, организованных врачами женской консультации, было категорически недостаточно. В этой ситуации следовало тщательно искать маркеры ИППП (в том числе с помощью метода ПЦР), поскольку с самого начала было очевидно, что беременная входила в группу высочайшего риска инфекционных (вплоть до септических) осложнений.

Мнение научных экспертов. Нужно отметить, что назначения акушера-гинеколога отнюдь не безупречны с точки зрения полипрагмазии (а иногда и рациональности), не говоря уже о том, что эффективность многих из назначенных средств не имеет никакой доказательной базы, а по ряду средств в РЛС есть прямые указания на нежелательность их применения во время беременности. Всего мы насчитали 13 (!) лекарственных средств — перспектива ежедневного приёма такого количества бесплатных таблеток сама по себе может стать решающим фактором при формировании доверия к лечащему врачу со стороны женщины и её семьи. И это при том, что сегодня есть поливитаминные комплексы с доказанной эффективностью, которые включают весь спектр необходимых беременной витаминов и микроэлементов. В этой ситуации действительно необходимый этап восстановления кишечной и вагинальной микрофлоры после противомикробной терапии, даже если бы и был рекомендован, определённо не был бы выполнен.

Комментарий СР. На этапе наблюдения в женской консультации одной из основных проблем стала чрезвычайная недисциплинированность пациентки, выразившаяся в систематическом игнорировании плановых визитов и, что гораздо хуже, рекомендаций лечащего врача о необходимом приёме лекарственных препаратов. Ярчайшим доказательством тому служат результаты анализов крови и мочи, выполненных сразу по завершении строго контролируемого персоналом лечения в стационаре дневного пребывания.

Течение беременности. Городская больница

В ночь на 29 июля пациентка доставлена бригадой «Скорой медицинской помощи» с жалобами на боли в поясничной области, повышением температуры тела до 38 °С. После осмотра в инфекционном отделении (данных за ОРВИ не было) направлена в акушерское отделение с диагнозом «Беременность 35 нед. Острый пиелонефрит. Недостаточный рост плода. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Анемия II степени». Заключение акушерского УЗИ: «Плод соответствует 35 нед беременности. Раннее старение плаценты. ЗРП I ст., асимметричная форма. По данным доплерометрии, маточно-плацентарный кровоток не нарушен». Заключение УЗИ почек: «Структурные изменения не обнаружены».

С 31 июля по 6 августа пациентка получала цефазолин (1 мл в/м 2 раза в день 5 дней — патогенетически обоснованная терапия с учётом результатов бактериологического анализа мочи, но **ограниченность курса катастрофически мала**), папаверин (1 мл в/м 2 раза в день), «Тотему» (1 амп. *per os* 2 раза в день). Жалоб она не предъявляла, состояние оставалось удовлетворительным.

Утром 6 августа было выполнено кардиотокографическое исследование, получены хорошие результаты (8–10 баллов), но уже в 15 ч 50 мин беременная вызвала в палату дежурного врача и пожаловалась на остро появившуюся резкую слабость, головокружение при ходьбе, интенсивные боли в левом боку и поясничной области слева. Проведённые влагалищное и ультразвуковое исследования позволили диагностиро-

вать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты; плод на тот момент ещё был жив.

В 16 ч 15 мин началась операция кесарева сечения. На 2-й минуте от начала операции без технических затруднений был извлечён недоношенный гипотрофичный (масса тела 2430 г, рост 48 см) плод мужского пола без признаков жизни. Околоплодные воды были мутными, светло-жёлтого цвета. Послед удалён потягиванием за пуповину, цел. Диаметр плаценты 16 см, толщина 2,5 см, её масса — 320 г. Плацента была отслоена на 3/4 площади, пристеночных сгустков не было (морфолог делает заключение о декомпенсации хронической фетоплацентарной недостаточности). Диагностировано боковое прикрепление тощей пуповины. Ввиду гипотонии матки (из протокола операции: «...матка дряблая, бледно-жёлтого цвета, не сокращается») в миометрий введён раствор окситоцина (20 ЕД), однако эффект был получен лишь после дополнительной инфузии 30 мл раствора окситоцина внутривенно. Вскоре матка вновь утратила тонус, восстановить его удалось введением в миометрий 5 мг раствора динопроста. Разрез на матке ушит однорядным непрерывным викриловым швом, после чего матка опять стала гипотоничной. С гемостатической целью был наложен компрессионный шов по Б-Линчу. Кровопотеря составила 600 мл. Операция длилась 35 мин; за это время пациентка получила внутривенно 600 мл раствора хлорида натрия, 1500 мл раствора Рингера, 200 мл «Полиглюкина», 507 мл эритроцитарной массы и 2 г цефотаксима. После вмешательства была проведена пролонгированная инфузия раствора окситоцина, введены

Проф. И.Б. Манухин



Проф. И.И. Кукарская



Проф. Л.В. Ткаченко



Канд. мед. наук И.В. Молчанова



[Мнение рецензента проф. Л.И. Мальцевой: уже получен положительный результат прокальцитонин нового теста, но в диагнозе по-прежнему фигурирует только перитонит. Продолжать лечение в условиях городской больницы было категорически неверным решением. Ничем нельзя объяснить отсутствие антифибринолитиков в схеме лечения, абсолютно необходимых в борьбе с ДВС-синдромом.]

50 мг фуросемида и эуфиллина; для обезболивания использовали кеторолак.

В ночь и на следующий после операции день роженица предъявляла жалобы на тошноту, однократную рвоту коричневым содержимым, нечёткость зрения. Антибиотикотерапия включала цефотаксим (1 мл в/в 2 раза в день) и гентамицин (80 мг в/м 3 раза в день). Для стимуляции мочеобразования, по-прежнему недостаточного, использовали фуросемид (70 мг/сут) и эуфиллин (10 мл 2,4% раствора в/в 1 раз в сутки).

Мнение научных экспертов. Отсутствие должной настороженности в отношении септических осложнений не позволило вовремя увидеть очевидные неблагоприятные прогностические признаки, самый главный из них — внешний вид матки во время операции. Наложение шва на такую матку вряд ли было целесообразным!

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. Ошибки в ведении беременной из группы высочайшего инфекционного риска, допущенные на этом этапе, вероятно, предопределили дальнейшие события. Безусловно, в этой ситуации антибактериальную терапию следовало проводить с применением резервных антибиотиков (гентамицин в целом следует признать «ухудшающей натурой»). Остаются загадкой причины, заставившие продолжить лечение столь тяжёлой пациентки в стационаре городской больницы.

Неблагоприятные изменения динамики произошли 8 августа (начало 2-х суток после операции), когда ухудшилось общее состояние — усилились слабость и боли внизу живота, с момента операции не было стула, хотя газы отходили свободно, — и клинические показатели (что было расценено как внутрисосудистый гемолиз, высказано предположение о развившемся HELLP-синдроме). Пациентку перевели в отделение интенсивной терапии, о тяжёлой больной сообщили в службу санитарной авиации. К терапии добавлены дексаметазон (10 мг), «Актовегин» (160 мг в/в), «Сорбифер Дуролес» (320 мг 2 раза в день).

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. Конечно, здесь острая олигурия и признаки почечно-печёночной недостаточности свидетельствовали о развитии первой фазы ДВС-синдрома, а высокий лейкоцитоз должен был навести на мысль о сепсисе и необходимости дополнительных тестов (анализов крови на содержание прокальцитонина, пресепсина, лактата; детальной оценки параметров гемостаза, в том числе тромбоэластографии) — диагноз «HELLP-синдром», безусловно, неправомерен. Иммуносупрессия, вызванная необоснованным назначением дексаметазона, только усугубила ситуацию из-за сдвига цитокинового баланса в пользу противовоспалительных медиаторов.

Мнение научных экспертов. События этого дня — яркая демонстрация закона «трёх Н» (недооценка, неадекватность, несвоевременность), к сожалению, нередкого в медицинской практике.

На следующий день положение ухудшилось, появились положительные перитонеальные симптомы, перестала выслушиваться перистальтика. При влагалищном исследова-

нии обнаружены увеличение матки до 13 нед беременности, её болезненность, усиливавшаяся при тракциях за шейку, нахождение заднего свода влагалища.

Вызванная бригада санитарной авиации (в составе были хирурги) впервые ставит диагноз перитонита и метроэндометрита и принимает решение о необходимости диагностической лапаротомии, в ходе которой проводит экстирпацию матки без придатков, дренирование культи влагалища и брюшной полости через подвздошные области. Удалённая матка увеличена до 16 нед беременности, дряблая, имbibирована кровью, в полости также находились сгустки крови. Морфологически обнаружены признаки гнойного миометрита, хронического цервицита в стадии обострения. Предыдущие антибиотики заменяют на «Тиенам» и ванкомицин.

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. К этому моменту уже получен положительный результат прокальцитонинового теста, но в диагнозе по-прежнему фигурирует только перитонит. Продолжать лечение в условиях городской больницы было категорически неверным решением.

В ночь после операции появляется кровоточивость из мест вколов, отделяемое из желудка приобретает вид «кофейной гущи»; диагноз теперь, наконец, содержит указание на ДВС-синдром, однако схема терапии существенных изменений не претерпевает.

Через день после релапаротомии (11 августа) из влагалища выделяется большое количество свежих сгустков крови, при этом источник кровотечения при осмотре в зеркалах найти не удаётся.

Бригада врачей санитарной авиации (в том числе сосудистый хирург) проводит вторую релапаротомию, ревизию брюшной полости, перевязку внутренних подвздошных артерий с обеих сторон, а также дренирование брюшной полости. В диагнозе появляется сепсис.

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. И опять ничем нельзя объяснить отсутствие антифибринолитиков в схеме лечения, абсолютно необходимых в борьбе с ДВС-синдромом.

И только 13 августа ввиду крайне тяжёлого состояния бригада санитарной авиации переводит пациентку в отделение реанимации Республиканской клинической больницы на аппарате ИВЛ без сознания.

Республиканская больница

Безупречно проводимая в РКБ интенсивная терапия не даёт результатов, и 21 августа, учитывая признаки вялотекущего перитонита и сепсиса, женщине выполняют санационную лапаротомию (уже четвёртую!) с дренированием брюшной полости, откуда эвакуировано 100 мл лизированной крови и столько же сгустков; введён назогастроюнальный зонд за связку Трейтца. Брюшная полость промыта, осушена, дренирована по флангам четырьмя трубчатыми дренажами.

ЭТАП ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ (ОТ ДАТЫ РОДОВ)

Дата	06.08	07.08	08.08	09.08	10.08	11.08	12.08	13.08
Лечебно-диагностические мероприятия	Кесарево сечение			Экстирпация матки без придатков		Перевязка <i>ад. Vasae internae</i>		Перевод в республиканскую больницу
Температура тела, °С		36,4	36,7	36,6	36,7	36,7		
АД, мм рт.ст.	135/70 ↑	120/70	110/60	135/85 ↑				160/100 ↑

Клинический анализ крови

Гемоглобин, г/л	87 ↓	80 ↓	60 ↓	91 ↓	71 ↓	63 ↓	124	78 ↓
Эритроциты, млн/мкл	3,3 ↓	3,3 ↓	2,2 ↓	3,2 ↓	2,5 ↓	2,4 ↓	4,3	2,8 ↓
Лейкоциты, тыс./мкл	19,1	24,3	29,7	40,5	21,1	15,1	12,1	13,1
Тромбоциты, тыс./мкл	165	188	96 ↓	118 ↓	150	88 ↓	88 ↓	74 ↓

Биохимический анализ крови

Общий белок, г/л		69 (N)	56 (N)	60 (N)	60 (N)		67 (N)	59 (N)
Мочевина, ммоль/л		4,4	8,3	8,8 ↑	6,5		19,9 ↑	20 ↑
Креатинин, мкмоль/л		54	95		150		280	310
Билирубин, мкмоль/л		139	159	176	124		166	158
Билирубин прямой, мкмоль/л		110 ↑	107 ↑	130 ↑	86,8 ↑		122 ↑	116 ↑
АСТ, мкмоль/л		0,63 ↑	0,48 ↑	0,36	0,32			0,33
АЛТ, мкмоль/л		1,27 ↑	1,05 ↑	0,7 ↑	0,65		0,64	0,64

Коагулограмма

Протромбиновое время, с			24 ↑	34 ↑	17 ↑		23 ↑	22 ↑
Фибриноген, г/л			3,2	0,5 ↓	2,3		3,5	3,2
АЧТВ, с			42	51	45		41	45
Время свёртывания, мин	4,3	6,15	4,5	4,45	7,3	8	7	8
Время кровотечения, мин	1,3 ↓	2	2,3	2,15	1,2 ↓	10	6	4,1

Мазок содержимого влагалища и цервикального канала

Лейкоциты (цервикальный канал)	8-10				8-10			
Лейкоциты (влагалище)	40-50				30	20-30		

Дата	06.08	07.08	08.08	09.08	10.08	11.08	12.08	13.08
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Трансфузия эритроцитарной массы

Общий анализ мочи
Относ. плотность — 1,010 (N)
Белок — 0 (N)
Лейкоциты — 4-5 ↓

Железо сыворотки крови, мкмоль/л — 3,8 ↓

Биохимический анализ крови
СРБ, мг/л — 48 ↑

Общий анализ мочи
Относ. плотность — 1,010 (N)
Белок, г/л — 0,33 ↑
Лейкоциты — 4-5 ↑
Эритроциты неизменённые — 2-4
Эритроциты изменённые — 8-12
Бактерии +

Трансфузия эритроцитарной массы

Общий анализ мочи
Относ. плотность — 1,014 (N)
Белок, г/л — 0,99 ↑
Лейкоциты — 2-4 (N)
Эритроциты неизменённые 0-1 (N)

Трансфузия свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы

Бактериальный посев крови
St. aureus. Чувствителен: ванкомицин, цефазолин, эритромицин.
Условно чувствителен: цефотаксим.
Устойчив: линколин, оксациллин, гентамицин

Прокальцитонин +

● Выше нормы ● Ниже нормы

Трансфузия эритроцитарной массы

Бактериальный посев содержимого цервикального канала — роста нет.

Биохимический анализ крови
СРБ, мг/л — 24 ↑
ЛДГ, Ед/л — 1488 ↑

Бактериальный посев смыва с плаценты
E. coli.
Чувствителен: цефотаксим, цефтазидим.



[Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. Можно ли было предотвратить летальный исход? Ответ очевиден — да. Причиной фетоплацентарной недостаточности с её закономерной декомпенсацией стал гибельный тандем двух основных факторов риска: выраженной анемии и хронической инфекции. Дефекты диагностического поиска и неадекватные терапевтические стратегии создали необходимые условия для реализации этого риска.]

Клиника рефрактерного септического шока появляется 29 августа. В ту же ночь на фоне ИВЛ и введения двух симпатомиметиков в больших дозах наступает остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия эффекта не имеют. Констатирована биологическая смерть.

Комментарий рецензента проф. Л.И. Мальцевой. Можно ли было предотвратить летальный исход? Ответ очевиден — да. Причиной фетоплацентарной недостаточности с её закономерной декомпенсацией стал гибельный тандем двух основных факторов риска: выраженной анемии и хронической инфекции. Дефекты диагностического поиска и неадекватные терапевтические стратегии создали необходимые условия для реализации этого риска. К тому же налицо и не вполне продуманное ведение медицинской документации — в условиях систематического игнорирования врачебных назначений следовало перестраховываться получением от пациентки информированных отказов от лечения и госпитализации.

Мнение научных экспертов. Спасти жизнь матери, а возможно, и её ребёнка позволили бы должная настороженность (вероятно, здесь не последнюю роль сыграл тот факт, что ситуация разворачивалась в самые опасные для пациентов летние месяцы, период отпусков), адекватное назначение противомикробных препаратов и своевременный перевод в профильное лечебное учреждение соответственно тяжести состояния.



Несмотря на множество недочётов оказания медицинской помощи, в целом можно сказать, что развернувшаяся трагедия — иллюстрация одной простой мысли: уровень грамотности медицинского работника, безусловно, важная, но отнюдь не единственная (и, возможно, даже не ключевая) составляющая успеха в лечении. На ситуацию не в последнюю очередь влияет **уровень образованности и дисциплинированность самих пациентов**. До сих пор позднее обращение и лечение «до последнего» народными средствами с участием родственников, знакомых, соседей, знахарок — актуальнейшие проблемы современной медицины. Обусловлены они недостаточной информированностью, неизбежно влекущей за собой безалаберное отношение к своему здоровью.

Именно поэтому наравне с непрерывным повышением квалификации врача так необходимы систематическая пропаганда санитарных знаний и просвещение в социуме, особенно в учреждениях для социальных сирот (о профилактике этого страшного явления мы обязательно ещё поговорим на страницах нашего журнала). И кто, как не медицинские работники, может выполнить эту важнейшую миссию? **SP**