

АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#3 [26] 06 / 2015 / StatusPraesens



тема
№
номера

Натурализация акушерства XXI века – мода или необходимость?

ВОЗ: как снизить частоту кесаревых? • Головная боль и контрацепция • 10 принципов (частья) Пьера Дискана • Домашние роды
можно ли совместить безопасность и комфорт • Мифы о тестостероне • Стрип: что можно с ними сделать? •
Антибактериальная терапия: ни одна из пробиотиков • Лицевой экстрем при беременности: почему нет? • Клинические
случаи сохранения беременности на фоне рака шейки матки

statusPraesens

гинекология акушерство беспородный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

88

Презумпция невиновности

Опасна ли андрогензаместительная терапия у женщин?

Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А.

97

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Беременность: есть или не есть?

Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная и каковы последствия для ребёнка?

Кохно Н.И.

106

Вагинальные инфекции: от ошибок к решениям

Генитальные инфекции у молодых женщин: ошибки лечебно-диагностических подходов

Бриль Ю.А.

117

ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ Лишняя головная боль

Головная боль и контрацепция: особенности выбора метода

Балан В.Е., Ильина Л.М., Ковалёва Л.А.



Ещё в начале 1970-х годов было показано, что у женщин с тяжёлой менструальной мигренью введение прогестерона в предменструальный период откладывает начало менструации, но не влияет на время появления приступов мигрени. Были получены доказательства, что пусковым фактором эпизодов мигрени служит резкое снижение уровня эстрогенов перед менструацией. Именно это запускает цепочку нейрогуморальных сдвигов наподобие «синдрома отмены эстрогенов» или «синдрома абстиненции» у чувствительных к гормональным колебаниям женщин.

125

CASUISTICA

Не отвергать и не сдаваться

Обзор нескольких случаев сохранения беременности на фоне рака шейки матки

Князев С.А.

132

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ



© Nadezhda Novikova

вагинальные инфекции: от ошибок к решениям

Генитальные инфекции у молодых женщин:
ошибки лечебно-диагностических подходов

По материалам выступлений:

Александра Ивановна Роговской, докт. мед. наук, проф., кафедры акушерства и гинекологии ФМБА, президента РГИИ;

Михаила Викторовича Гомберга, докт. мед. наук, проф., профессора Гаагской клинической по ИЛП «СИТИРУ»;

Ольги Николаевны Пустотиной, докт. мед. наук, проф., кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН;

Александра Евгеньевича Духанина, докт. мед. наук, проф., Кафедры консультивной формации и рабочих групп НИИУ им. Н.И. Пирогова (Москва).

Автор обозревателя: Ольга Вильевортова Бриль
labil@yandex.ru, [10] (м)

Молодые пациентки — сложная, чрезвычайно плохо управляемая группа для здравоохранения в целом и для любого врача в частности. Их сексуальная активность высока, процесс поиска постоянного партнёра обычно сопряжён с повышенным риском половых инфекций, а ответственности и мотивации регулярно приходить к врачу явно недостаточно. При этом именно молодые люди — основная мишень для удара инфекционных возбудителей, поражающих в первую очередь мочеполовые пути.

А между тем к здоровью женщин не просто молодого, а раннего репродуктивного возраста приковано пристальное внимание врачей разных специальностей и самого общества. Пока юные женщины получают образование, влюбляются, строят личную жизнь, врачи и социум в целом возлагают на них ответственность за рождение в будущем здорового потомства. Клиницисты, к сожалению, не в состоянии повлиять на «преморбидный фон» и факторы риска, а вынуждены «живь в предлагаемых обстоятельствах» и бороться с уже имеющимися осложнениями, которые угрожают главному — реализации репродуктивной функции. И прав на ошибку* у врача тут нет.

* Термин «ошибки», используемый в настоящей публикации, означает недочёт врачом новых данных показательной терапии, которые способны улучшить клинические исходы, однако до настоящего времени пока еще не учтены в мировых и российских клинических рекомендациях и протоколах и отсутствуют в ближайших обновлениях указанных документов.

Мысл русской пословицы «Мягко стелет, да жестко спать» наилучшим образом отражает суть генитальных инфекций, передаваемых половым путем. Долгое время не причиняя значимого дискомфорта своей «жертве», постоянно персистируя в организме, они в большинстве случаев заявляют о себе гораздо позже опасными последствиями: передко женщина впервые узнает о наличии у себя инфекционно-воспалительного процесса в репродуктивной системе при трудностях с зачатием или осложнением течения беременности.

В самом «удачном» для своевременной диагностики случае генитальные инфекции всё же проявляются влагалищными выделениями. К сожалению, этот яркий симптом более чем в половине клинических ситуаций, где он должен был бы выступить «сигналом опасности», отсутствует вовсе.

Так, по данным АСОГ (American Congress of Obstetricians and Gynecologists), выделения сопровождают не более половины эпизодов гонококкового или хламидийного цервицита и до 35% трихомонадных вагинитов¹. К слову, причины влагалищных выделений отнюдь не ограничены ИППП. Самая частая их причина — вагиниты, вызванные условно-патогенными микробиологами; бактериальный вагиноз; неспецифический (аэробный) вагинит и вагинальный кандидоз. Спровоцировать их могут гигиенические средства, лубриканты и увлечение «игрушками для взрослых».

При наличии влагалищных выделений некоторое время пациентки, особенно молодого возраста, предпринимают попытки самостоятельно справиться со своей проблемой (в меру своих фрагментарных представлений, обычно полученных из телевизионной рекламы или от подруг) и при неэффективности самолечения всё же обращаются к врачам — к гинекологам или реже сразу к венерологам. На этих двух клинических фронтах пойдет основная борьба со специфическими и неспецифическими возбудителями.

В рамках конференции, проходившей в мае 2015 года в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), междисциплинарный профессорский состав — Светлана Ивановна Роговская

[К сожалению, вагинальные выделения как ощущаемый и явный «сигнал тревоги» отсутствуют более чем в половине случаев генитальных инфекций. Их, по сути, бессимптомное течение способствует хронизации процесса и дальнейшей передаче ИППП.]

(акушер-гинеколог), Михаил Александрович Гамберг (дерматовенеролог), Ольга Анатольевна Пустотина (акушер-гинеколог), Александр Евгеньевич Буцин (молекулярный биолог) и Александр Сергеевич Луханин (клинический фармаколог) — обсуждал наиболее распространенные ошибки диагностики и лечения вагинальных инфекций.

всеместного строгого учёта венерических заболеваний.

Частота инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в абсолютных числах подсчиту не поддается. Есть лишь косвенные сведения: так, 75% женщин хотя бы раз в жизни столкнулись с кандидозным вульвовагинитом и столько же — с бактериальным вагинозом и воспалением влагалища, обусловленным неспецифическими возбудителями.

Что же касается смешанных вагинальных инфекций, то удара не только статистика об истинной заболеваемости — исполненен сам процесс диагностики: клиницисты еще не привыкли к мысли о том, что почти 70% всех

ГИПОДИАГНОСТИКА И ГИПОСТАТИСТИКА

Именно в скрытом течении и широком заражении молодого населения заключается кошмаръ большей части генитальных инфекций. Стремление (классические возбудители ИППП — хламидии, гонококк, трихомонады; *Mycoplasma genitalium*) у женщин редко обнаруживают свою явную присутствие, а условно-патогенные бактерии всегда ждут удобного момента (атаки облигатных патогенов, снижение иммунитета, нарушения кислотности влагалища), чтобы реализовать потенциал и вызвать местное воспаление. Одна из наиболее частных клинических ошибок — недоучёт современных особенностей течения ИППП: на смену классическим проявлениям (позволившим, например, в свой времена называть гонорею «генитальным насморком») пришли стёртые и даже асимптомные формы.

Ситуация несколько осложняется недостаточно полной статистикой. Относительно распространённости ИППП более-менее точные статистические данные существуют лишь по одной причине — каждый случай выявленного заражения подлежит обязательной регистрации в органах государственной статистики (и лечению). По оценкам ВОЗ, чуть менее 1,5 млн человек в мире ежедневно заражаются ИППП². К сожалению, в России постсоветского периода нет по-



Светлана Ивановна Роговская, доктор наук, профессор кафедры академистики и лечебной кибернетики ФБУ ЦДО РМНЦ и РУДН, профессор кафедры дерматовенерологии, факультета иммунологии Института имени Пирогова РУДН, профессор РУДН, координатор по России и Postcom на Европейском информационном портале EPU Today (Москва).

вагинальных инфекций — смешанные³. И в этом кроется причина множества клинических ошибок, начальным результатом которых становится рецидивирующие и восходящие инфекции.

Они не ходят поодиночке

Наряду с широкой распространённостью и до поры до времени скрытым течением генитальные инфекции, от-

паряют функцию эндометрия, повышают риск пневматической беременности, невынашивания, преждевременных родов, внутриутробного и интранатального инфицирования плода.

Пик заболеваемости ВЗОМТ приходится на молодой возраст — 17–28 лет⁴, когда выше опасность и заражения генитальными инфекциями, и воспалительной альтерации на их фоне. Огромную роль в развитии восходящей инфекции играет не диагностированный и не вылеченный вовремя вендоурит.

«Кете» облигатного патогена к «тиреинству» всегда присоединяются условно-патогенные инфекты — может ли быть иначе, если прорваны линии обороны и сметены все сдерживающие факторы? А кто из них играл первую скрипку, при уже развернутой картине ВЗОМТ определить не удается в трёх случаях из четырёх. Именно эту множественность этиологии ВЗОМТ следует принимать во внимание при выборе противомикробных средств.

Диагноз?

Только по жгутикам!

Trichomonas vaginalis уверенно носит звание не только облигатного патогена, но и самой распространённой инфекции из числа всех регистрируемых возбудителей ИППП. Так, по статистическим данным 2013 года, доля *T. vaginalis* среди всех выявленных ИППП составляет 30,6%. Крайне негативно условно-патогенная микрофлора влияет на течение и исход беременности. Большинство преждевременных родов (особенно сперхраных) имеют инфекционные причины.

По мнению проф. М.А. Гомберга, в интерпретации результатов лабораторного исследования чрезвычайно легко ошибиться, устанавливая диагноз «трихомонадной инфекции» при обнаружении в мазке так называемых атипичных, безжгутиковых форм трихомонад или их фрагментов. Только типичная форма возбудителя может служить основанием для постановки клинического диагноза — для этого скорее всего было бы целесообразно выдрять в практику акушеров-гинекологов (бывшего позицию нативную микроскопию влагалищного мазка непосредственно во время осмотра пациентки. «...Врачу достаточно лишь раз увидеть этот дёргающий жгутик микроорганизм, чтобы не забыть его никогда» — так охарактеризовал проф. М.А. Гомберг наиболее типичное впечатление от «первой встречи» с этим возбудителем при микроскопии.

Последнее Европейское руководство ВОЗ/IUSTI по ведению пациенток с выделениями из влагалища (2011) для лечения трихомонадной инфекции рекомендует метронидазол (2 г одно-

[При ВЗОМТ независимо от наличия облигатного патогена всегда присутствуют условно-патогенные инфекты, и это следует учитывать клиницисту при выборе этиотропного лечения.]

носящиеся к ИППП, объединяет ещё одно свойство — способность вызывать острые и, что особенно неприятно, взаимоудающие хронические воспалительные заболевания, которые неизбежно влекут за собой формирование синдрома хронической тазовой боли,



Член Американской Ассоциации Гомберг, советник по научным вопросам, профессор, главный научный сотрудник Ньюковского научно-исследовательского центра осенних инфекций и сексуологии, президент Гильдии специалистов по инфекциям, персональный позитивный профессор (ЮДИИИУ) (Латвия).

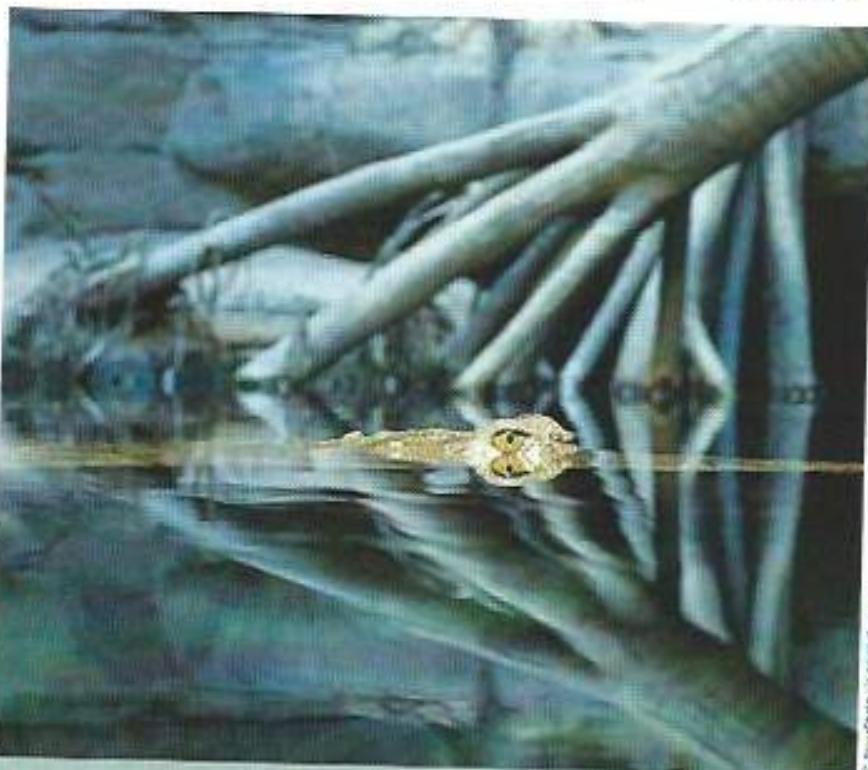
кратно или 400–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней) или тинидазол (пероральный 2 г однократно)^{11,12}. При неэффективности описанных схем можно рекомендовать прием метронидазола *per os* в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней с одновременным назначением средства в местной форме (вагинальную по 1 г ежедневно в течение 7 дней) или увеличить дозу перорального метронидазола (или тинидазола) до 2 г, а срок лечения — до 3–5 дней.

Лечение трихомонадной инфекции у беременных, по сути, минное поле, где ошибиться, по мнению проф. О.А. Пустотиной, довольно просто. Метронидазол для системного применения во время гестации в России противопоказан. Разрешена только местная интравагинальная форма метронидазола начиная со II триместра. Мировые гайдлайны регламентируют системное применение метронидазола на любом гестационном сроке^{12,13}.

В такой ситуации докладчик призывает опираться на здравый смысл и мировые руководства, поскольку обучение ИППП у беременной требуют немедленной терапии. Следовательно, практикующим подходом всё же будет получение информированного согласия и срочное лечение. Коллегу поддержала проф. С.И. Роговская, подчеркнув важность лечения трихомонадной инфекции на любом сроке гестации — при наличии информированного согласия пациентки.

Кандиды: не всё так однально

Грибы рода *Candida*, присутствующие в вагинальном биотоне, способны активироваться у любой женщины, в особенности с ослабленным иммунитетом. Причём, в отличие от строго obligатных патогенов (таких как хламидия, гонококк и трихомонада), для возникновения кандидоза (равно как и бактериального vaginosis) достаточно, например, такого провоцирующего фактора, как беременность. Уже во II триместре у каждой второй женщины можно обнаружить грибковое поражение нижних отделов половых путей, а в III — у двух из трёх¹⁴.



Скрытые инфекции — КТО ОНИ?

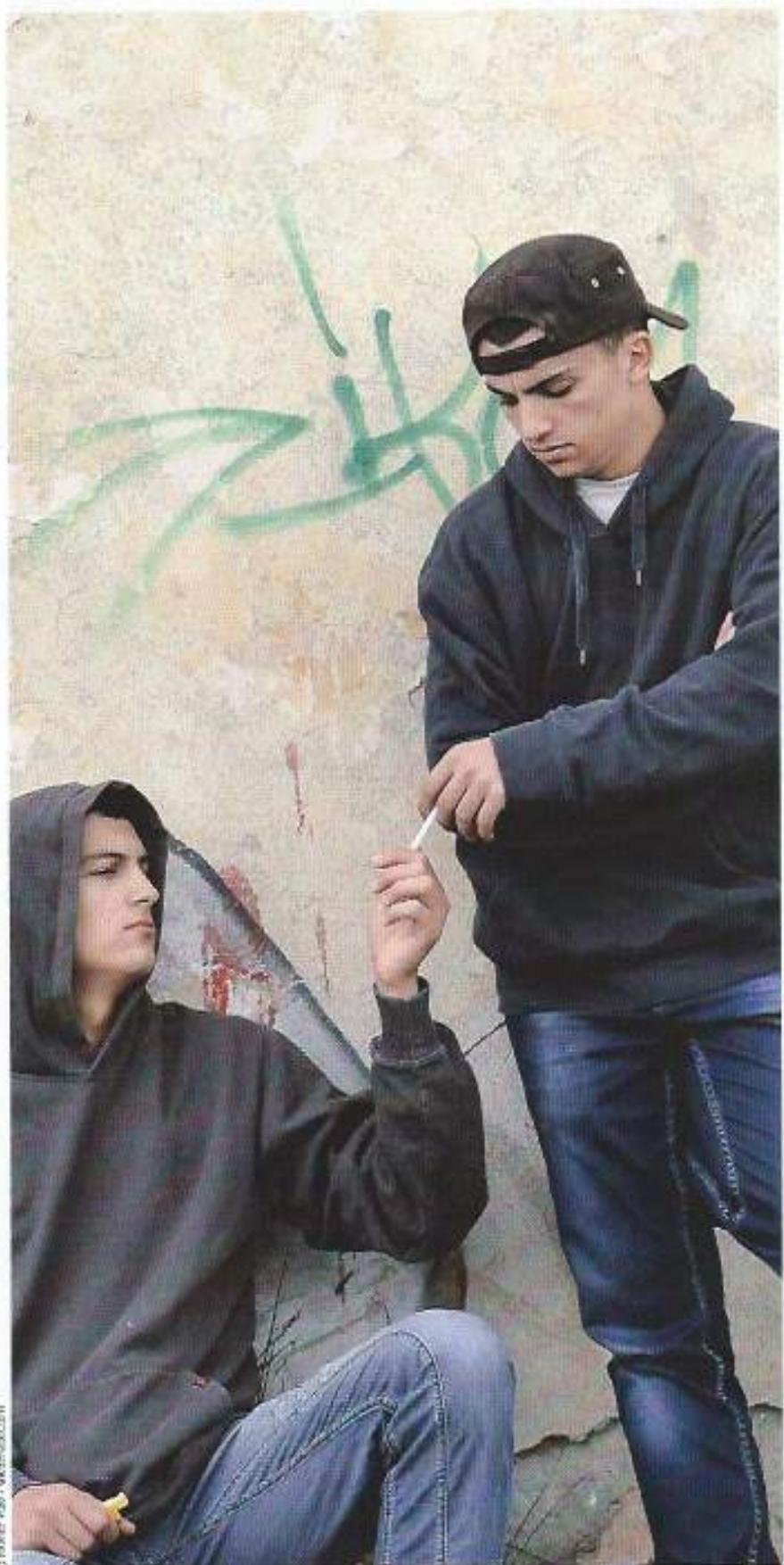
Какие инфекции имеют в виду практикующие специалисты, называя их скрытыми? Проф. О.А. Пустотина отметила, что в этом случае речь не идет о гарднереллах, уреаплазмах, микоплазмах. «Скрытыми» называют генитальные инфекции, вызванные **обязательными** патогенами, т.е. гонококком, хламидией и т.д.

Так, хламидия — «идеальный» возбудитель скрытых инфекций, поскольку они протекают бессимптомно у **90% женщин** (для сравнения: у мужчин — лишь в половине случаев). А между тем хламидийная инфекция ответственна за каждый четвёртый случай сексуально трансмиссионных заболеваний и уверенно удерживает второе место в ТОП-3 самых распространённых ИППП, уступая лишь трихомонадным поражениям. Современные методы диагностики (ПЦР) позволяют обнаружить возбудителя у женщин при полном отсутствии симптоматики, причём для исследования можно использовать даже самостоятельно взятый мазок (утром, без предварительной гигиены наружных половых органов).

Проф. М.А. Гомберг, опираясь на Европейское руководство по ведению больных с хламидийной инфекцией¹⁵, представил **схему лечения** этого неосложнённого заболевания — на выбор **одно из трёх** рекомендаций:

- доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней;
- азитромицин в дозе 1 г однократно;
- джозамицин в дозе 500–1000 мг 2 раза в сутки перорально на протяжении 7 дней.

Тем не менее в наше время, выбирая противомикробное средство, следует помнить о частой ошибке, допустить которую очень легко. При назначении азитромицина в дозе 1 г однократно в случае выявления *Mycoplasma genitalium* возможно формирование лекарственной устойчивости у конкретного пациента с последующим распространением таких устойчивых к макролидам штаммов в популяции¹⁶, не говоря уже о штаммах, изначально устойчивых к этому прекрасному (в других отношениях) антибиотику. А между тем эта самая мелкая на свете бактерия обладает очень выраженной (сопоставима с хламидиями) патогенной мощностью и наравне с хламидиями несёт с собой опасность воспалительных заболеваний органов малого таза.



В числе других потенциальных «жертв» кандидоза — пациентки с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, а также прошедшие курс антибиотикотерапии, лица с иммунодефицитами и даже женщины, подверженные частым стрессам. В целом это те самые факторы, которые выводят микробиоценоз из «зоны комфорта», ослабляя иммунную защиту. Именно иммунная слабость — главная причина активации эндогенных кандид.

Интересный факт привела проф. С.И. Роговская. К моменту заболевания истинным кандидозом женщины обычно уже имеют личный (и неоднократный) опыт его ошибочной самодиагностики и самолечения. На самом деле, как отметила проф. О.А. Пустотина, белые пятна на деснах, которые неверно принимают за кандидоз, чаще спровоцированы бактериальным вагинозом, однако пациентки, изучив «момочину» по рекламе, неистово пытаются лечиться противогрибковыми средствами. Для ликвидации вагиноза эти препараты неэффективны, зато представителей нормального биоценоза могут «научить плохому» — в будущем они же будут «обращать внимание» на очередные достижения фармакондустрии.

Таким образом, любому лечению должна предшествовать грамотная диагностика. Для безошибочной верификации именно кандидозного воспаления необходимо обнаружить в мазке мицелий [или споры] гриба.

А вот пациентки с упорным рецидивирующими течением нуждаются в более сложном, длительном и дорогостоящем культуральном исследовании, поскольку такая клиническая форма заболевания может быть связана с инфицированием пол-*albicans*-видами, малочувствительными к привычным пероральным средствам: например, до 45% *C. glabrata* обладают устойчивостью к флуконазолу[®]. В таких случаях необходимо определение чувствительности к антимикотикам.

Интересна эволюция кандидозного поражения гениталий: так, ранее девять из 10 эпизодов вульвовагинита этой этиологии вызывала *C. albicans*[®], однако к сегодняшнему дню, по подсчетам экспертов, каждый третий случай инфекционно-воспалительного поражения спровоцирован пол-*albicans*-видами гри-

ба⁹. У беременных роль *C. non-albicans* в развитии воспаления достигает 40% (на долю одной только *C. glabrata* приходится 20%)²⁰.

Европейские рекомендации^{12,13} отдают пальму первенства при лечении неосложненного кандидоза системным и интравагинальным формам азолов. Из препаратов для перорального приема Европейские рекомендации всё равно приводят тот же флюконазол 150 мг однократно или итраконазол по 200 мг дважды в течение 1 дня, из средств местного применения — клотrimазол по 500 мг или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, эконазол 150 мг однократно, а также миконазол 1200 мг однократно или 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При осложнённом течении заболевания курс удлиняют: флюконазол по 150 мг 3 раза с интервалом в 72 ч, при использовании местных форм азолов — до 10–14 сут. Поддерживаемая терапия состоит в назначении флюконазола (150 мг 1 раз в неделю), кетоконазола (100 мг 1 раз в сутки; следует учитывать риск гепатотоксичности 1:12 000), итраконазола (200–400 мг внутрь 1 раз в мес) или клотrimазола (500 мг интравагинально 1 раз в мес).

Проф. О.А. Пустотина подчеркнула, что у беременных кандидоз следует лечить обязательно и на любом сроке гестации, но выбирать при этом только местные средства. Мировые и российские рекомендации указывают на целесообразность применения во время гестации любых интравагинальных форм азолов (клотrimазола, миконазола, бутоconазола, тиоконазола), однако в РЛС прописан ряд ограничений к назначению этих средств беременным.

БИОМАТРИЦА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Бактериальный вагиноз — настоящий «тройской конь», ассоциированный практически со всеми генитальными патологиями (хламидиами, гонококками, ВПГ, трихомонадами, грибами, ВИЧ и т.д.), а также с СИН^{21–27}. Как известно, для верификации бактериального вагиноза должны быть подтверждены три из четырёх критерии Амселя:

- патологические выделения из влагалища;
- увеличение вагинального pH;
- «рабиный» запах влагалищного отделяемого;
- наличие кишечных клеток при микроскопии мазка.

Эксперты пока не включили это состояние в число заболеваний, передаваемых половым путём, а пациентки, у которых выявлена гардицерелла, далеко не всегда нуждаются в противомикробном лечении.

В целом, если говорить о целесообразности лечения как такового, то, согласно действующим рекомендациям Центра по контролю заболеваемости США CDC (2014 года²⁸), терапии подлежат женщины с клинической симптоматикой.

«Золотым стандартом» терапии бактериального вагиноза до настоящего времени считают тот же метронидазол и клиндамицин. Европейские рекомендации предписывают следующие схемы терапии бактериального вагиноза у беременных и небеременных^{12–14}:

- клиндамицин крем 2% (5 г) 1 раз в сутки интравагинально в течение 7 дней;
- метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней;
- метронидазол гель 0,75% (5 г) 1 раз в сутки интравагинально в течение 5 дней.
- Альтернативные схемы включают:
- клиндамицин 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки внутрь на протяжении 7 дней;
- тиопиразол 2 г ежедневно на протяжении 2 дней;
- тиопиразол 1 г ежедневно в течение 5 дней.

В дополнение к сказанному проф. М.А. Гомберг отдельно остановился на вариантах бактериального вагиноза с массивной колонизацией *Atropobium vaginale*. В этих клинических ситуациях



Ольга Анатольевна Пустотина, доктор медицинских наук, профессор кафедры гинекологии и онкологии ФГБУН «Красногорская клиника РУДН», директор медицинских программ Фонда «Биология человека» (Москва)

он рекомендует отдать предпочтение клиндамицину.

Что касается терапии бактериального вагиноза при беременности, то российские рекомендации и официальная инструкция ограничивают применение метронидазола в I триместре. Однако, как уже было сказано, клинический опыт спикеров и мировые стандарты позволяют назначать беременным средства на основе данного вещества для лечения бактериального вагиноза, хотя, конечно, лучше всё-таки подобрать у пациентки информированное согласие или же назначить ей другое средство, официально разрешённое в I триместре гестации. К таковым относят антисептические средства: деквалини хлорид и хлоргексидина биглюконат. Они эффективны в отношении всех микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом, и разрешены к применению на любом сроке беременности и в период грудного вскармливания.

[У беременных роль *C. non-albicans* в развитии воспаления достигает 40% (на долю одной только *C. glabrata* приходится 20%). Кандидоз следует лечить обязательно и на любом сроке гестации, но выбирая при этом только местные средства.]

Антибиотики: слабости сильных

Клинический фармаколог проф. Александр Сергеевич ДЖАДИХ «по косточкам» разобрал основы резистентности бактерий и механизм действия химиотерапевтических средств. В частности, он отметил, что антибиотики могли бы стать «идеальными» препаратами, поскольку действуют они точно, исключительно на бактерии, не затрагивая при этом клетки самого макроорганизма. Однако три важных фактора лишили антибиотики звания «идеала».

Во-первых, при лечении большинством антибиотиков нередко развиваются аллергические реакции и системные токсические эффекты. Причина их кроется в самой химической структуре многих средств, которая имеет «причудливое» строение по сравнению с привычными для организма субстанциями. Так, β-лактамные пенициллины имеют «несуразное» с точки зрения иммунной системы 4-углеродное строение. Эта необычная структура привлекает внимание иммунокомпетентных клеток, что сопровождается развитием **аллергических** реакций у **каждого десятого** больного, которому назначена антибиотикотерапия.

Вторая причина, лишившая антибиотики звания «идеальных» средств, — **членение микрофлоры** не только в очаге инфекции, но и во всём организме. Например, в кишечнике, что может стать причиной антибиотикоассоциированной диареи. Избежать подобных осложнений позволяет применение местных средств либо дополнительное назначение пробиотиков.

И, наконец, третий, наиболее тревожный фактор «ненеидеальности» антибактериальных средств — **потери чувствительности к ним у бактерий**. По мнению докладчика, именно лекарственная устойчивость, которая может развиваться уже спустя 6–8 лет практического применения антибиотика, повинна в затяжном и рецидивирующем течении инфекций. Кроме того, столь быстрый «выход из строя» современных антибактериальных средств останавливает фармкомпании от дальнейших дорогостоящих разработок, что объясняет **отсутствие в последние годы на рынке новых антибиотиков**²⁹.

Одна из новых глав в изучении антибиотикорезистентности касается **биопленочных** форм существования бактерий. С одной стороны, бактериальная пленка образует так называемый диффузный барьер, который существенно ограничивает проникновение химопрепарата в «микробный рассадник» за счёт сопадения электрических потенциалов на поверхности биопленочного образования и самого препарата. С другой стороны, микробная пленка (особенно зрелая) позволяет бактериям не только спрятаться, но и, по сути, «спастись в спячку». При этом метаболизм инфекторов (персистеров) и их размножение замедляются, а уничтожение клетки в анаэробе становится практически невозможным. На этом, кстати, основано несовершенство бактериотерапевтических средств — загоняя клетку в ступор, они представляют ей тем самым «охранную грамоту» от бактерицидного действия другого препарата. И наконец, с третьей стороны, имеет значение гетерогенность жителей «микробного города», то есть их разношерстный состав. При этом бактерии, составляющие биопленку, обмениваются друг с другом факторами резистентности.

Интересно, что биопленка в половых путях — не самый худший вариант биообрастания, **относительно лёгкий** для терапевтического воздействия. Толщина такой «бактериальной матрицы» лишь 10–15 мкм, и её можно уничтожить кислотами, например органическими (молочной, аскорбиновой, уксусной) и неорганическими (борной). Для сравнения: на костях и зубах, например, а также на абакотических поверхностях формируются «зрелые» биопленки толщиной 100 мкм и более, которые можно разрушить только механическим путём.

Блокада пленкообразования и уничтожение самого барьера с помощью кислот — один из резонов двухэтапного лечения вагинальных инфекций³⁰. В нашей стране в виде вагинальных лекарственных форм представлены только молочная и аскорбиновая кислоты.

Смешанные инфекции наступают или уже давно тут?

Одна из наиболее ярких новостей 2010-х годов посвящена пересмотру представлений о частотности смешанных вагинальных инфекций^{31,32}. Выяснилось, в частности, что «классический» бактериальный вагиноз (без присоединения других инфекторов — грибковых, трихомонад) наблюдают гораздо реже сочетанных состояний — не более чем в четверти случаев³³. Именно здесь кроется одна из ошибок, пропадающих к частным рецидивам: врач не учитывает смешанную этиологию загашита/вагиноза и назначает средства узконаправленного действия. Неминуемые рецидивы не добавляют пациентке комфорта и повышают риск хронизации процесса, что особенно нежелательно в юном и молодом возрасте.

При смешанных вагинальных инфекциях хорошим выбором для лечения пациентки будет комбинированный препарат, например сочетание метронидазола и миоконазола³⁴ и тинидазола с тиоконазолом³⁵. Эти комбинации позволяют справляться с наиболее частым инфекционно-воспалительным tandemом — бактериальным вагинозом и сочетанием с грибковым вульвовагинитом. Кроме того, входящие в их состав метронидазол или тинидазол проявляют активность против трихомонад. Если же пациентку беспокоят дискомфортные ощущения (жжение, боли), можно использовать комбинацию средства с лидокайном³⁶. Беременным эти средства назначают во II и III триместрах.

Кстати, в рамках описываемого за-седания мнения экспертов относительно оптимального выбора при терапии бактериального вагиноза, сочетанного с трихомоназом, разошлись. Так, проф. М.А. Гомберг считает непримлемым назначение при трихомонадной инфекции местной формы метронидазола. Сникер полагает, что лучше пребречь вагинальные таблетки метронидазола для терапии других смешанных

* В России представлен препаратом «НеоКонтратан».

** В России представлен препаратом «Данонакол».

*** «НеоКонтратан Форте ИМ».

влагалищных инфекций, а при трихомонадном процессе с учетом риска восходящей инфекции и поражения слизистой оболочки не только во влагалище использовать пероральные средства. Доводы понятны, и опасения дерматовенеролога обоснованы — не исключён и риск переселения возбудителя из влагалища в уретру. Однако проф. С.И. Роговская парировала коллеге серьёзными доказательствами эффективности терапии трихомонадного воспаления (любой локализации) метронидазолом вне зависимости от способа введения последнего³³.

В дополнение проф. С.И. Роговской поделилась собственным клиническим опытом применения комбинированного средства, содержащего метронидазол, миоканазол и лидокаин, за 2 ч до любой инвазивной процедуры (биопсия, абляция, экцизия). «Но-Пептран Форте А» в таких ситуациях не только позволяет предупредить поспаление, но и существенно ослабляет болевую чувствительность перед вмешательством. Именно по этой причине один из самых авторитетных цервициологов страны считает этот препарат очень перспективным, поскольку на данный момент аналогов на фармрынке ему нет.

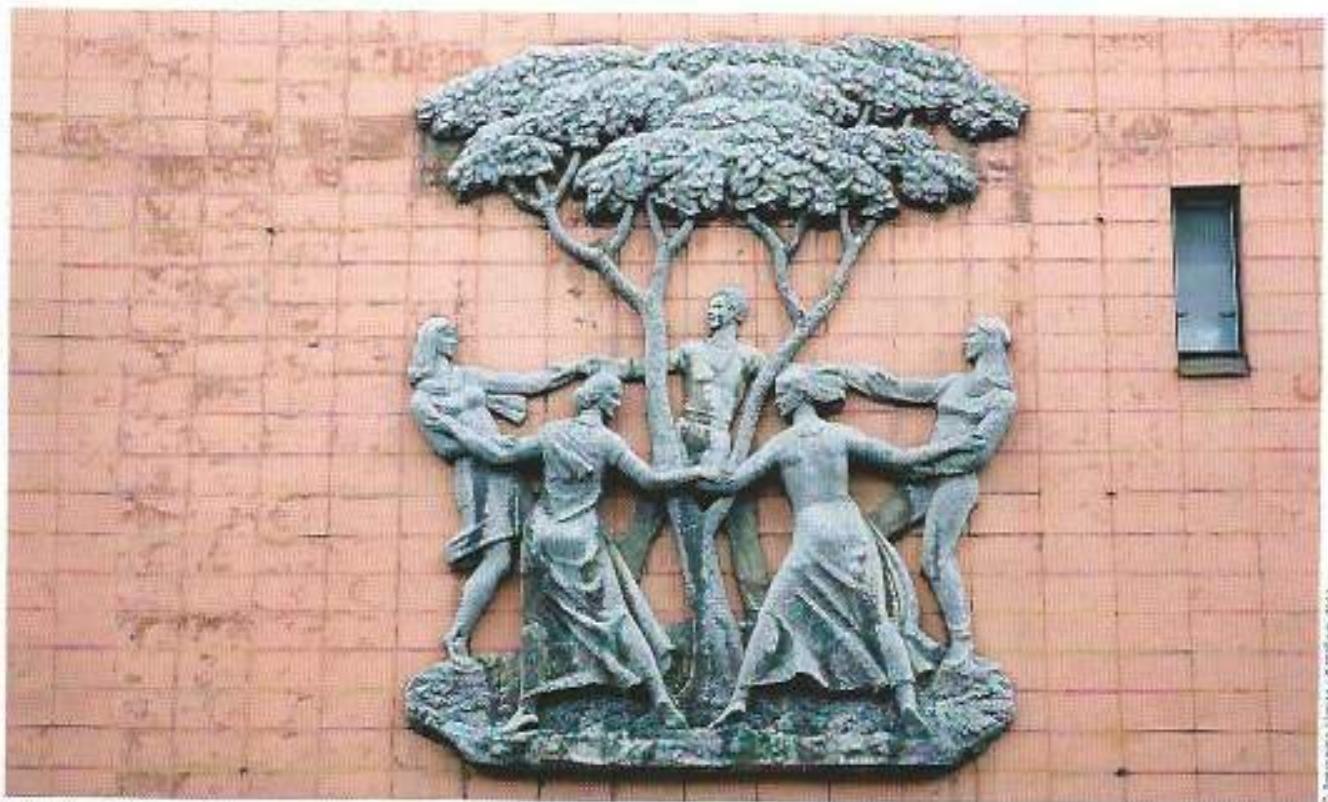
В свою очередь проф. М.А. Гомберг отметил средство на основе тицидазола и тиоконазола. Последний компонент обладает более широким спектром противогрибкового дей-

ствия, чем миоканазол, а курс лечения самим комбинированным препаратом на его основе короче (2 раза в сутки в течение 3 дней), что повышает комплаентность терапии. Указание обстоятельство для не вполне обязательных пациенток молодого возраста особенно важно.

Противомикробная альтернатива

С учётом растущей антибиотикорезистентности проф. А.С. Духанин назвал более перспективными (с медленной утратой эффекта) синтетические antimикробные агенты — метронидазол, тицидазол, терцидазол. Скорость развития устойчивости к ним — в 2–3 раза ниже, чем к другим антибиотикам (за 10–20 лет), что позволяет и сегодня уверенно использовать их в клинической практике для терапии генитальных инфекций.

Тем не менее к таблетированному метронидазолу за 35 лет его использования resistance бактерий всё же выработалась. Продолжать её можно, увеличивая дозы до 1–2 г в сутки и/или кратность приема (что и отражено в актуальных руководствах), однако это неминуемо негативно сказывается на переносимости препарата (побочные эффекты), заставляя больных прекращать лечение.



[«Классический» бактериальный вагиноз (без присоединения других инфектов — грибковых, трихомонас) наблюдают гораздо реже сочетанных состояний — не более чем в четверти случаев.]



Александр Георгиевич Духанин, доктор медицины, профессор кафедры инфекционной фармакологии и реабилитации РНИМУ им. Н.И.Пирогова (Москва).

Существует альтернативный вариант, обладающий большим потенциалом, — терапия местными формами метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день или 750 мг ежедневно».

Заменить метронидазол можно разве что на клиндамицин, однако следует помнить о его бактериостатическом,

а не бактерицидном действии. При риске резистентности препаратом выбора служит тинидазол, «изюминка» которого — более быстрое наступление эффекта и меньшая, чем у метронидазола, кратность назначения. А это, в свою очередь, важное звено предотвращения лекарственной устойчивости микробиома, само донущение которой сегодня целиком и полностью следует признать глобальной ошибкой человечества. И это еще одна немаловажная причина предпочитать вагинальные формы препарата пероральным.

В этой связи хороший вариант терапии иммунных вагинальных инфекций — местно использовать метронидазол с антимикотиком. Примеры такой рациональной комбинации локального действия — метронидазол и мицоназол, тинидазол и тиоконазол (легко запомнить, как отметил спикер, — два «М» или два «Т») — по фармакокинетике эти средства максимально близки друг к другу. В практической медицине для решения подобных задач используют уже упомянутыеся метронидазол и мицоназол («Лео-Пентран Форте») и тинидазол с тиоконазолом («Гайномакс»).

В завершение своего доклада проф. А.С. Духанин дал основные рекомендации по профилактике резистентности:

Лечение в турборежиме

Одна из реальных возможностей увеличить комплантность и тем самым предотвратить формирование у микробов столь нежелательной резистентности — назначать **как можно более короткие** схемы терапии. Выяснилось, что некоторые комбинированные противомикробные средства доказали свою потентность даже при **3-дневном лечении**.

Так, в 2009 году группа наших филиппинских коллег²¹ сообщила о рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании, в ходе которого изучали различия в эффективности 3-дневной и 7-дневной терапии вагинальными суппозиториями тинидазола (антибактериальный агент) и тиоконазола (противомикробное средство) в составе препарата «Гайномакс». Согласно результатам испытания, использование 1 суппозитория в течение 7 дней при лечении вагинитов смешанной этиологии оказалось терапевтически эквивалентным схеме, при которой применяли по 1 суппозиторию дважды в день утром и на ночь на протяжении 3 дней. Эффективность была сопоставимой как по клиническим, так и по микробиологическим показателям, причем через 30–35 дней от начала терапии (3-й визит) в обеих группах отмечали равную клиническую и микробиологическую результативность — у 88% пациенток. И это особенно важно в свете наступающей на мир антибиотикорезистентности, поскольку укорочение лечебной схемы во времени может дать существенный выигрыш в комплантности.

Завершённый курс — одна из важных **стратегий защиты** против микромира с его феноменальным умением приспособливаться буквально ко всему.

стараться по возможности назначать препараты с бактерицидным действием и стремиться к более коротким курсам терапии. «...Чтобы предотвратить микробную устойчивость, ей просто нужно не позволить развиваться. Убить возбудителя, обеспечив бактерицидное действие, и как можно быстрее!» — заключил докладчик.



Кажется, что лечение вагинальных инфекций — задача не из трудных, особенно у пациенток молодого возраста. Отработанные схемы, которыми оперирует любой практикующий врач при каждом конкретном случае вагинального недуга, создают иллюзию простоты: например «банальный» кандидозный вагинит — назначаем флуконазол, диагностировали бактериальный вагиноз — выписываем один из вагинальных антисептиков, а потом пребиотики для восстановления лактофлоры, выявили трихомонады — срочно рекомендуем пациентке пероральный прием метронидазола.

Однако в кажущейся простоте кроется действительно много подводных камней. Правильно ли поставлен диагноз? Помимо ли он, если принимать во внимание новую общемировую эпидемиационную волну о потрясающе высокой частоте смешанных вагинальных инфекций? Упомянули ли возможность наличия инфекции в более высоких, чем влагалище, отделах половых путей? А не утратил ли вероятный возбудитель чувствительности, как, например, произошло с *Candida albicans*-видами кандид? И следит ли врач в своих назначениях принципу минимальной достаточности, памятству о профессиональной ответственности не попустительствовать развитию резистентности инфектов к противомикробным средствам?

Сомнения — признак сильного ума. Нам нужно сомневаться — ежедневно, при осмотре каждой пациентки, при каждом назначении, потому что именно сомнения позволяют человеку не допускать ошибок в **каждых** типичных ситуациях. Особенно когда на карту поставлена судьба женщин рабочего ре-продуктивного возраста. SP

Библиографию см. на с. 132–135.

79. Dickey L.A., Fries A.J. Management of Endometrial Cancer and Risk of Endometrial Cancer // *J. Statist. Biostat.*, Vol. 16, 2014, № 1, 85–93. [PMID: 24688415].
80. Johnson H., Lee S.J., Kim S.B. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis // *Cancer*, Vol. 107(9), P. 1628–1637.
81. Johnson J.G.D. Risk reduction: Prophylactic surgery approach. M. Преподавательский материал. 2008. 172 с.
82. Macia H.M., Miller A., Fennell M. et al. Detection of telomerase and telomere length in the premenopausal endometrium // *Pelvic Cancer*, 2001, Vol. 10(3), P. 179–185. [PMID: 11265307].
83. Ochsenknecht A., Cherry C.P. The effect of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy on the reduction in lympho-vascular invasion in intact and recurrent nests // *Br. J. Cancer*, 1996, Vol. 74(2), P. 345–347. [PMID: 9081917].
84. Saito S., Suzuki K., Hidaka N. et al. Histone deacetylase inhibitors for the management of uterine leiomyomas: from preclinical evaluation to administration // *Proc. M. Y. Acad. Sci.*, 2015, Vol. 140(1), P. 1–10. [PMID: 25943141].
85. Saito S., Suzuki K., Hidaka N. et al. Histone deacetylase inhibitors for the management of uterine leiomyomas: from preclinical evaluation to administration // *Proc. M. Y. Acad. Sci.*, 2015, Vol. 140(1), P. 1–10. [PMID: 25943141].
86. Miller K.H., Koller K.M., Rosenberg C. et al. Effects of tamoxifen replacement in estrogen-deficient women with hysterectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, Vol. 13(4), P. 1053–1060. [PMID: 15181816].
87. Davis J.E., Berghessem and cancer survival of ovarian cancer in women // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetol.*, 2001, Vol. 10(4), P. 388–395. [PMID: 12145749].
88. Nagashiki I., Gassan T., Tomita T. et al. Safety and feasibility of tamoxifen patch therapy up to 4 years in surgically treated ovarian cancers: surviving and non-treatment strategies // *Gynecol. Oncol.*, 2011, Vol. 121, P. 38–44. [PMID: 21202099].
89. De Villiers E.J., Flores A., Perez M. et al. Updated 2013 International Microbiome Society (IMS) recommendations for nongenital human papillomavirus prevention and health benefits // *Lancet*, 2013, Vol. 381, P. 199–201. [PMID: 23126893].
90. Almond E.L., Rothman K.L. The safety of tamoxifen therapy in women // *J. Clin. Oncol.*, 2002, Vol. 20(18), P. 3899–3905.
91. Carlson R.K. Inhibition of endometrial carcinoma cell division by a synthetic antagonist // *Cancer Res.*, 1969, Vol. 29(12), P. 6204–6207. [PMID: 5361584].
92. Ustaoz F., Gultekin O. Tamoxifen: Dosage and the Duration of Double-Drug Therapy // *Gynecol. Res.*, 2014, Vol. 2014, P. 197461. [PMID: 24734245].
93. Farsetti A., Khoury S., Marujo S. et al. Prevalence of ovarian and endometrial cancer in women with and without mutations in *BRCA1* // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2014, Vol. 206(3), P. 517–525. [PMID: 25131951].
94. Li Marie E., Desai M., Perrin R. et al. Risks of developing breast cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations // *Br. J. Cancer*, 2014, Vol. 110(10), P. 1091–1093. [PMID: 24762003].
95. Chang E.M., Kim Y.S., Bae J.Y. et al. Association between *BRCA1* mutations, ovarian cancer, and breast cancer risk in healthy Korean women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, Vol. 199(2), P. 2026–2031. [PMID: 24742121].
96. Jacobs S., Park Y., Hanchette C. et al. The role of tamoxifen in the treatment of women with metastatic endometrial carcinoma associated with immunotherapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111(26), P. 9466–9471. [PMID: 25131951].
97. Hsu M., Kalemkerler G., Dimopoulos C. Tamoxifen resistance in women: pharmacological dosing for a physiological effect? // *Mitogens*, 2013, Vol. 14, P. 175–184. [PMID: 23653610].
98. Spalak R., Vlastelitou E., Petrouli E. et al. Anticancer and non-oncologic effects of tamoxifen in systemic sclerosis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2014, Vol. 17(3), P. 223–240. [PMID: 24950747].
99. Nagashiki I., Gassan T., Ueda T. et al. Safety and feasibility of tamoxifen patch therapy for up to 4 years in surgically treated ovarian cancers involving oral or transdermal strategies // *Gynecol. Oncol.*, 2011, Vol. 121, P. 35–41. [PMID: 21202099].
100. Nagashiki I., Gassan T., Ueda T. et al. Safety and feasibility of tamoxifen patch therapy for up to 4 years in surgically treated ovarian cancers involving oral or transdermal strategies // *Cancer Sci.*, 2011, Vol. 102(1), P. 10–15. [PMID: 21202099].
101. Nagashiki I., Gassan T., Ueda T. et al. Safety and feasibility of tamoxifen patch therapy for up to 4 years in surgically treated ovarian cancers involving oral or transdermal strategies // *Cancer Sci.*, 2011, Vol. 102(1), P. 10–15. [PMID: 21202099].
102. Nagashiki I., Gassan T., Ueda T. et al. Safety and feasibility of tamoxifen patch therapy for up to 4 years in surgically treated ovarian cancers involving oral or transdermal strategies // *Cancer Sci.*, 2011, Vol. 102(1), P. 10–15. [PMID: 21202099].
103. Kim J. Serum levels of zinc, calcium, and zinc-zinc associated with the risk of preterm birth in pregnant women // *Mat. Res.*, 2012, Vol. 12, P. 164–169. [PMID: 23148775].
104. Pauli J. et al. Delivery of maternal nutrient biomarker to the fetus // *Yeast. Biotechnol. Metabol.*, 2011, Vol. 22, P. 168–172.
105. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
106. Sathyapalan T., Chaturvedi N., Houshamad A. et al. Review // *BMJ*, 2011, Vol. 342, P. 101–106. [PMID: 21202099].
107. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
108. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
109. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
110. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
111. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
112. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
113. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
114. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
115. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
116. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
117. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
118. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
119. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
120. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
121. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
122. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
123. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
124. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
125. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
126. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
127. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
128. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
129. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
130. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
131. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
132. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
133. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
134. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
135. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
136. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
137. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
138. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
139. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
140. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
141. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
142. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
143. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
144. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
145. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
146. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
147. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
148. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
149. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
150. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
151. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
152. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
153. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
154. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
155. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
156. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
157. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
158. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
159. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
160. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
161. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
162. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
163. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
164. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
165. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
166. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
167. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
168. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
169. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
170. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
171. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
172. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
173. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
174. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
175. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
176. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
177. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
178. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
179. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
180. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
181. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
182. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
183. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
184. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
185. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
186. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
187. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
188. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
189. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
190. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
191. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
192. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
193. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
194. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
195. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
196. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
197. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
198. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
199. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
200. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
201. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
202. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
203. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
204. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
205. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
206. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
207. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
208. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
209. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
210. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
211. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
212. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
213. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
214. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
215. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
216. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
217. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
218. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
219. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
220. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
221. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
222. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
223. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
224. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
225. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
226. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
227. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
228. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
229. Parker C. In vitro programming of chronic disease // *Adv. Sci. (Berlin)*, 2010, Vol. 15(2), P. 117–126. [PMID: 20804920].
230. Parker C. In vitro programming