

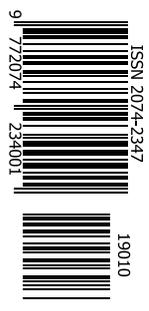
# Status Praesens

*гинекология акушерство бесплодный брак*

#6 [63] 12 / 2019 / StatusPraesens

тема  
№

## Принимаем **ВЫЗОВЫ** времени



Антианемическую профилактику в России можно считать провальной • Цервикальный скрининг: восторженный оптимизм сменяет сдержанный рационализм • Почему «двойная» и «тройная» гестагенотерапия не удваивает пользу? • Ломаем копыта и стереотипы на пороге постантибиотиковой эры • ОМК — разбираемся в дефинициях • Клинические маски диабета во время беременности • Клинический случай: хирургическое лечение эхинококкоза печени в 23 нед гестации



## Уважаемые коллеги!



Мы с вами живём во время, которое характеризуется **стремительным развитием инновационных технологий** и блестящими открытиями. Думаю, не ошибусь, если скажу, что сегодня наиболее значимы и перспективны исследования, выполняемые **на стыке** медицинской науки и информатики.

Безусловно, система современного медицинского образования должна учитывать происходящую технологическую революцию и огромный объём появляющихся научных данных: жизнь предъявляет совершенно **новые требования** к подготовке акушеров-гинекологов. **Непрерывное профессиональное развитие**, отказ от устаревших стереотипов, знание актуальных **клинических протоколов**, созданных в соответствии с принципами **доказательной медицины**, междисциплинарное **взаимодействие**, компьютерная и юридическая грамотность врачей стали обязательными!

Как бы мы ни пришли в профессию — считая, что это наше **призвание**, сделав рациональный выбор или последовав чьему-то совету, — мы должны соответствовать своему предназначению **служить людям**. Постоянно работая над собой, совершенствуя свои навыки и умения, заряжаясь теплом и светом благодарных пациенток, нужно идти по этому пути — как предначертано **судьбой**. Нельзя забывать, что профессиональная сила настоящего врача не только в его эрудиции и знаниях, но и в **гобротe сердца**, в масштабе личности.

В преддверии наступающего Нового года хочу пожелать всем мужества, **терпения**, ежедневной **радости** от профессиональных побед, **успехов** в спасении жизней женщин и детей. Да сопутствуют нам удача и благословение высших сил!

Редакция SP сердечно поздравляет многоуважаемую Ольгу Игоревну с присвоением ей звания «Почётный профессор СамГМУ»! Это торжественное событие произошло во время подготовки журнала к выпуску. Мы искренне рады сотрудничеству и хотим пожелать нашему замечательному автору долгих лет здоровой, активной, творческой жизни, а также реализации самых смелых идей и проектов!

Заслуженный врач России, почётный проф. СамГМУ, проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ Минздрава России, докт. мед. наук **О.И. Линёва**

# Status

гинекология акушерство

# 6 [63] 12 / 2019 / StatusPraesens

научно-практический журнал для акушеров-гинекологов  
и специалистов акушерско-гинекологической службы

Официальное печатное издание Междисциплинарной  
ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)



**Главный редактор:** засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Виктор Евсеевич Рагзинский

**Директор журнала:** канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

**Креативный директор:** Виталий Кристал (vit@liy.ru)

**Редакционный директор:** Александр Васильевич Иванов

**Заместители редакционного директора:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская,  
Хильда Юрьевна Симоновская

**Ответственный редактор номера:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

**Аппарат ответственного секретаря редакции:** Надежда Михайловна Васильева,

Мария Викторовна Кириченко, Ольга Викторовна Еремеева

**Научные эксперты:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев,  
канд. мед. наук Сергей Александрович Дьяконов

**Медицинские и литературные редакторы:** Ольга Быкова, Юлия Бриль, Ольга Раевская, Мила Мартынова,  
Сергей Дьяконов, Диана Павленко, Сергей Князев, Елена Матюхина, Дарья Яцышина

**Препресс-директор:** Анастасия Пушкарь

**Старший дизайнер:** Абдулатип Латипов

**Выпускающие редакторы:** Елена Давыдова, Марина Зайкова, Алёна Кремёнова

**Вёрстка:** Юлия Скуточкина, Галина Калинина, Дмитрий Амплеев

**Инфографика:** Лидия Велес, Юлия Крестьянинова, Абдулатип Латипов, Жанна Грачёва

**Корректор:** Елена Соседова

**Руководитель отдела взаимодействия с индустрией:** Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

**Отдел продвижения издательских проектов:** Ирина Громова (ig@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала: журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1), подъезд 9, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 6000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 28 декабря 2019 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: info@praesens.ru. Отпечатано в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №00032/20 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Абдулатип Латипов, фото на обложке: © Amilao / Shutterstock / FOTODOM. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock / FOTODOM, iStock, TACC-фото, Depositphotos.com.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «Медиабюро Статус презенс»

© Оригинальная идея проекта: Рагзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

# raesen

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Радзинский Виктор Евсеевич**

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)  
Апресян Сергей Владиславович (Москва)  
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)  
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)  
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)  
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)  
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)  
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)  
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)  
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)  
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)  
Газазян Марина Григорьевна (Курск)  
Галина Татьяна Владимировна (Москва)  
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)  
Гомберг Михаил Александрович (Москва)  
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)  
Гус Александр Иосифович (Москва)  
Гущин Александр Евгеньевич (Москва)  
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)  
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)  
Зазёрская Ирина Евгеньевна (С.-Петербург)  
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)  
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)  
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)  
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)  
Кира Евгений Фёдорович (Москва)  
Коган Игорь Юрьевич (С.-Петербург)  
Козлов Роман Сергеевич (Смоленск)  
Костин Игорь Николаевич (Москва)  
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)  
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)  
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)  
Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)  
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)

Манухин Игорь Борисович (Москва)  
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)  
Милованов Андрей Петрович (Москва)  
Олина Анна Александровна (С.-Петербург)  
Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)  
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)  
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)  
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)  
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)  
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)  
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)  
Прилепская Вера Николаевна (Москва)  
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)  
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)  
Савельева Галина Михайловна (Москва)  
Савичева Алевтина Михайловна (С.-Петербург)  
Сахаутдинова Ингира Венеровна (Уфа)  
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)  
Серов Владимир Николаевич (Московская обл.)  
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)  
Сидорова Ираида Степановна (Москва)  
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)  
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)  
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)  
Тотчиев Георгий Феликсович (Цхинвал, Южная Осетия)  
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)  
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)  
Уварова Елена Витальевна (Москва)  
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)  
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)  
Хамошина Марина Борисовна (Москва)  
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)  
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)  
Шалина Раиса Ивановна (Москва)

# Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

## СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

- 7** СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА **Обновление доступно. Установить?**  
Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Раззинский о том, что ждёт нас в новом году и что лучше оставить в старом
- 
- 12** НОВОСТИ
- 
- 15** МЕДПОЛИТ **Prognosis optima/pessima... Нужно подчеркнуть**  
Ведение беременности ранних сроков: проблемы и перспективы  
Раззинский В.Е.  
Технологический прорыв в медицине не смог сдвинуть с «мёртвой точки» две проблемы — невынашивание беременности и преждевременные роды. Их частота за последние 50 лет практически не изменилась, а ведущие мировые эксперты констатируют, что реальных рычагов влияния на них до сих пор нет.
- 
- 21** УГОЛОК ЮРИСТА **Дочки-матери**  
Интервью с доц. кафедры судебной медицины и медицинского права МГМСУ им. А.И. Евдокимова Иваном Олеговичем Печереем  
Иванов А.В.
- 
- 27** VIA SCIENTIARUM **«Железная логика» периода прекоцепции**  
Купирование обильных менструальных кровотечений и их последствий  
Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Минаева А.В.
- 
- 35** ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ **Программа антивирусной защиты**  
Тактика ведения пациенток с ВПЧ и ВПГ  
Мартынова М.А., Матюхина Е.Г.
- 
- 42** **Прервёмся ненадолго...**  
Медикаментозные аборт: почему их выполняют не везде?  
Новгинов Д.С., Иванов А.В.
- 
- 47** ЛЕХТ-ПРОСВЕТ **Уравнение с неизвестными**  
ТМА в акушерской практике  
Зазерская И.Е.

Центральным звеном патогенеза ТМА служит повреждение эндотелия микроартериол в органах-мишенях с последующим генерализованным тромбообразованием, что приводит к нарушению циркуляции крови. Итогом этих неблагоприятных событий может стать полиорганная недостаточность и гибель пациентки.

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

52

## Не залечи!

Препараты прогестинов — механизмы действия и нюансы назначения в клинической практике

Герасимов А.М.

Некоторые врачи, руководствуясь самыми благими намерениями, рекомендуют одновременно два, а то и три прогестиновых препарата. Принцип «чем больше, тем лучше» не только не срабатывает, но и может привести к негативным последствиям. Почему «двойная» гестагенотерапия вовсе не удваивает пользу?

65 ЛАЙФХАКИ

## Сахар со стеклом

Практикум продвинутого клинициста: гестационный сахарный диабет

Раевская О.А.

71 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ ДОКАЗАТЬ

## Преодолеть сопротивление

Эмпирическая терапия заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин

Раззинский В.Е., Ордянец И.М., Долгушина В.Ф., Мингалёва Н.В., Соколова Т.М., Протопопова Н.В., Падроль М.М.

«Постантибиотиковая эра» уже наступила. Валидных препаратов почти не осталось, а единицы, эффективные в отношении широкого спектра микроорганизмов, пора заносить в группу терапии резерва. Какую стратегию выработать для ведения пациенток с инфекционными заболеваниями влагалища и вульвы?

79 РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

## Врачебная ошибка... Зачем я не скрипач!

Врачебные ошибки в акушерско-гинекологической практике, пути преодоления

Линёва О.И., Раевская О.А.

87 CASUISTICA

## Паразитарная атака на беременность

Опыт хирургического лечения эхинококкоза печени в 23 нед гестации

Рымашевский А.Н., Черкасов М.Ф., Волков А.Е., Волошин В.В., Келлер О.В., Гусева Н.П.

Сведений об особенностях течения беременности и влиянии эхинококкоза на плод в научной литературе очень мало. Описанный клинический случай демонстрирует возможность благоприятного гравидарного периода и родов у пациентки, перенёвшей эхинококковую атаку и операцию по удалению кисты в печени.

92 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

# обновление доступно. установить?

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский о том, что ждёт нас в новом году и что лучше оставить в старом



Главный редактор  
член-корр. РАН, проф. Виктор Радзинский

Наступает Новый год — как говорила Фаина Раневская, «грустное расставание со старыми иллюзиями и радостная встреча с новыми». И это действительно так: в течение 12 мес мы проводили тщательную **реви-зию** «общепринятых» и «авторитетных» мнений, «исторически сложившихся» подходов к диагностике и лечению, утверждённых в прежние годы клинических рекомендаций и проектов новых регламентов. Было бы наивным думать, что участники наших конференций и читатели журнала сразу же распрощались со всеми своими **заблуждениями**: ещё Аристотель отмечал, что привычка — вторая натура\*. Но мы старались подходить к делу честно и со всей серьёзностью, отставив в сторону собственные предпочтения и сосредоточившись на научных доказательствах. Теперь важно соблюдать достигнутые договорённости.

Что касается задач на предстоящий год, то главным занятием (после лечения пациенток, конечно) остаётся **анализ** обновляемых клинических протоколов. Эти документы могут стать основной (и даже единственной) защитой врачей при предъявлении к ним претензий по поводу оказанной помощи, поэтому качество рекомендаций должно быть безупречным. Именно поэтому мы будем целенаправленно собирать мнения экспертов МАРС и знакомить со сделанными выводами всех практикующих акушеров-гинекологов.

К сожалению, новости о возбуждении уголовных дел в отношении врачей приходят из всех регионов страны почти каждую неделю. Но **паника — плохой советчик**. Нужно разобраться, почему наши сограждане настолько перестали доверять профессионалам, что готовы обращаться к прокурору по любому поводу\*\*. Необходимо менять эту ненормальную ситуацию — и срочно...

Ещё недавно мы говорили о большом достижении акушерско-гинекологической службы нашей страны — «цивилизованном» уровне материнской смертности. Тем неожиданнее стала смена вектора: по информации заместителя директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России О.С. Филиппова, если в 2015–2017 годах этот показатель уменьшился на 20,7%, то с 2017 по 2018 год он **увеличился на 12,5%**. Особое внимание обращают на себя участвовавшие случаи **послеродового сепсиса** — в 2018 году они обе-

\* *consuetudo est altera natura* (лат.).

\*\* По данным ВЦИОМ, 42% граждан готовы идти к прокурору в случае врачебной ошибки.

спечили рост материнской смертности от гнойно-септических осложнений на 50,6%. Что же происходит, если соответствующие **клинические рекомендации**<sup>1</sup> были утверждены РОАГ и разосланы в регионы в 2017 году?

Вопросам **инфекционной безопасности** уделено много внимания в недавнем приказе Минздрава России о требованиях к организации внутреннего контроля качества медицинской деятельности<sup>2</sup>. Однако, как мы видим, просто издать регламентирующий документ недостаточно — **нужен жёсткий контроль** его выполнения. А оно, безусловно, должно быть осознанным — необходимо, чтобы каждый врач понимал, **что и зачем он делает**.



Характерный пример самонадеянности — игнорирование многими специалистами письма Минздрава 2011 года, касающегося внедрения **современных перинатальных технологий**<sup>3</sup>. Правила очень простые: чтобы усвоить требования СанПиНа<sup>4</sup> по **обработке рук**, снять кольца и часы, отказаться на время приёма от звонков по **мобильному телефону** (который по обсеменённости микробами сравним с унитазом), не нужно получать дополнительного образования. Конечно, озаботиться тем, чтобы рядом с раковиной всегда были **жидкое мыло и одноразовые полотенца**, а также стояла **корзина для мусора**, должна администрация учреждения. Однако как объяснить тот факт, что врачи **моют руки лишь в 28% случаев**, когда они обязаны это делать? Почему половина медработников считает, что вместо этого вполне достаточно просто **поменять перчатки**?

В том же документе ясно сказано, что к важнейшим мероприятиям по профилактике **инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи**, относят **совместное пребывание** матери и ребёнка, свободный доступ к ним членов семьи, **раннюю выписку**. Однако опросы пациентов говорят, что всё это **доступно да-**

**леко не везде**. Зато во многих роддомах беременным по-прежнему **бреют лобок**, обрабатывают влагалище хлоргексидином, делают очистительную **клизму**, а родильницам в обязательном порядке кладут **лёг на живот**. Для этой порочной практики нет никакого разумного объяснения...



Роль **профилактики инфекций** возрастает, и не в последнюю очередь это связано со стремительным ростом **лекарственной устойчивости** патогенов. Медицинская общественность на удивление спокойно восприняла принятие правительством **стратегии** предупреждения распространения антимикробной резистентности<sup>5</sup> — многие её даже не читали. Похоже, что реальное **осознание проблемы** приходит только тогда, когда врач **не может подобрать препарат** для конкретной пациентки — и случаи, когда это заканчивается трагедией, уже стали реальностью. Вот только в этот момент **поздно** вспоминать об обязательности следования принципам **рационального назначения** антибиотиков и более широкого использования **антисептиков и бактериофагов**. Думать надо заранее!

Отчётливое понимание того, что арсенал **«работающих» антибиотиков крайне мал** и подавляющее большинство новых препаратов — лишь модифицированные версии старых, нужно сформировать уже сегодня. Рекомендации ВОЗ о выделении **трёх категорий противомикробных средств**<sup>6</sup> — «Доступ», «Наблюдение» и «Резерв» — отнюдь не справочная информация, это строжайший запрет на применение лекарств из двух последних групп всем подряд. В то время как **определение чувствительности** патогенов, напротив, обязательный этап лечения, как и **коррекция эмпирических назначений** после получения результатов из лаборатории (кстати, это желательно делать и в отношении фагов и антисептиков).



Микроорганизмы чрезвычайно **быстро приспосабливаются** к неблагоприятным условиям — мутируя, образуя устойчивые биоплёнки с «расписанными ролями» каждого соучастника, — поэтому надежды на появление чудо-препарата, способного **убить любой патоген**, вряд ли оправданы. Научный поиск идёт сразу во **многих направлениях**, а значит, клиницисту нужно отслеживать не только информацию, касающуюся разработки новых бактерицидных или бактериостатических средств.

Стоит обратить больше внимания на **иммунные механизмы** защиты, и речь не идёт о назначении иммуномодуляторов без точного понимания, **на что именно** мы хотим повлиять. Сделать правильный выбор на основании инструкций к этим препаратам сложно — часто там написано примерно одно и то же. Знания же большинства акушеров-гинекологов в области иммунологии, к сожалению, явно недостаточны — нужно более серьёзное **«погружение» в тему**.

Самое простое, что можно сделать в этом направлении «здесь и сейчас», — оценить и при необходимости скорректировать состояние кишечного биотопа, порекомендовав **пробиотики**. Кстати, только устранение запоров способствует росту пула лактобактерий в 3 раза.



Отношение врачей к **фитотерапии** бывает двойственным: с одной стороны, у растительных препаратов **меньше побочных эффектов**, а с другой — такие средства рассматривают лишь как **дополнение к «настоящим» лекарствам**. Иногда этому способствуют и данные **доказательной медицины** — так было, например, с клюквой, которую то включали, то исключали из рекомендаций по лечению мочевых инфекций. Это тоже оказалось примером самонадеянности: направление поиска было выбрано неверно — клюква не обладает бактерицидными или бактериостатическими свойствами, сравнимыми с химиопрепаратами, зато **препятствует агрегации патогенов** к уроэпителию. Красивое решение — живая кишечная палочка просто смывается током мочи!

[ Трудно объяснить тот факт, что врачи моют руки лишь в 28% случаев, когда они обязаны это делать, а половина медработников считает, что вместо этого вполне достаточно просто поменять перчатки. ]



© Albert Prego / Shutterstock / RF000011

[ Мы постепенно переходим к осознанию того, что стерильных локусов в организме нет, в каждом биотопе обитают свои «жильцы», в обычном состоянии не причиняющие вреда человеку и не допускающие нашествия «непрощенных гостей». У нас есть природные помощники, но много ли внимания мы им уделяем? ]

Неожиданными стали и результаты исследования **солодки** — входящая в её состав глицирризиновая кислота активна в отношении **метициллин-резистентного золотистого стафилококка**. А вот подтвердить противомикробное действие чеснока и зверобоя пока не удаётся. Но кто поручится, что мы опять не делаем слишком поспешных выводов? Тем более что основатели доказательной медицины несколько скорректировали своё отношение к **рандомизированным клиническим исследованиям** как к единственному источнику «истины в последней инстанции», признав, что реальный **опыт клинической работы** (real world evidence) тоже нельзя сбрасывать со счетов.



Микроорганизмы играют огромную роль в реализации репродуктивной функции, оказывая влияние на функциональное состояние половых органов, процессы имплантации и плацентации, на развитие эмбриона. Мы постепенно **переходим к осознанию** того, что уже подтверждено: стерильных локусов в организме нет, причём **в каждом биотопе** обитают свои «жильцы», в обычном состоянии не причиняющие никакого вреда человеку и **не допускающие** нашествия «непрощенных гостей». У нас есть природные помощники, но много ли внимания мы им уделяем?

Большинству акушеров-гинекологов известно, что **палочки Додерлейна** анаэробы, и очевидно, что зияющая половая щель обеспечивает **приток воздуха** во влагалище. Какого эффекта в восстановлении вагинального микробиоценоза можно добиться, не связав эти два факта и попытавшись **устранить дисбиоз** только с помощью лекарств? Кстати, несложно догадаться, что **большая часть микрофлоры мочевых путей** тоже будет анаэробной — так почему мы ориентируемся на результаты посева мочи, выполненного в воздушной среде? Все знают о важности поддержания **нормального уровня pH** вагинального отделяемого, зависящего от количества лактобактерий. Но многие ли определяют его на каждом приёме? Хотя, казалось бы, лакмусовая бумажка — что может быть проще...



Завершу довольно простой мыслью: хороший врач должен **не просто учиться** всю жизнь (если подразумевать под этим чтение специальной литературы и прослушивание лекций), задача сложнее — анализировать и **корректировать собственную практику** после осмысления новых научных данных. При необходимости — **менять привычки**. Запускаем обновление? **SP**

Библиографию см. на с. 92–95.

# prognosis optima / pessima... нужное подчеркнуть

Ведение беременности ранних сроков: проблемы и перспективы

**Автор:** Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

**Копирайтинг:** Ольга Быкова, Юлия Бриль

**Будущее**, о котором так много говорили и писали футурологи, **наступило!** Мы давно привыкли к трансплантации донорских органов, пересадке стволовых клеток и уже не считаем чем-то экстраординарным процессы клонирования. Сегодня мы имеем **возможности**, о которых 50 лет назад даже мечтать не могли: в рутинной клинической практике нам доступна визуализация каждого миллиметра тела человека «изнутри», а в операционные залы на помощь хирургам-людям пришли роботы.

Многие **инновации** имеют не лечебную, а **прогностическую направленность**. Стало очевидно, что «**клиническое предвидение**» может быть важнее профилактики «вслепую». (Можем ли мы в полной мере использовать открывшиеся **перспективы** для **реального снижения** частоты акушерских потерь? Чем ответим на **демографический вызов**?)

**Т**ехнологический прорыв в медицине пока так и не смог сдвинуть с «мёртвой точки» две проблемы — **невынашивание беременности** и **преждевременные роды**. Частота этих осложнений за последние 50 лет практически не изменилась, а ведущие мировые эксперты отмечают, что реальных рычагов влияния на них до сих пор нет.

Действительно, антенатальные мероприятия не дают ожидаемого эффекта. Мы начинаем работать **слишком поздно**: женщины приходят к врачу, уже будучи беременными. Прогнозируя течение имеющейся гестации, пусть даже на ранних сроках, пока что **невозможно вмешаться и переписать сценарий**.

Звучит пессимистично, но, переориентировав научные интересы на ранние сроки беременности, мы, не получив немедленного клинического эффекта в предупреждении невынашивания и недонашивания, узнали направление новых векторов для практических усилий. Вероятно, они позволят в дальнейшем хотя бы частично сократить частоту этих акушерских осложнений.

## Что происходит в мире?

Направления **эволюции акушерской помощи**, заданные ВОЗ, включают:

- **гемедикализацию** беременности и родов;
- сокращение ненужных и **потенциально опасных** вмешательств;
- снижение частоты **кесарева сечения**;
- пересмотр привычных критериев оценки родового процесса (1 см/ч в активную фазу);
- **профилактику анемии**.

Сейчас мы знаем, что репродуктивные потери случаются чаще, чем роды: даже при оптимальных условиях максимальная вероятность наступления прогрессирующей гестации в конкретном менструальном цикле **не превышает 30–40%**, и обусловлено это в первую очередь гибелью эмбрионов на доклиническом этапе, а не отсутствием оплодотворения<sup>1</sup>. Этот феномен получил условное название «**чёрный ящик ранних потерь беременности**», включив в себя

[ Шансы на зачатие и беременность снижены за счёт болезней, которые женщина имеет к возрасту осознанного деторождения: от начала половой жизни до первых родов проходит в среднем более 12–14 лет. ]

имплантационные и постимплантационные неудачи.

Шансы на зачатие и беременность во многом снижены за счёт болезней, которые пациентка «накапливает» к возрасту осознанного деторождения. От начала половой жизни (в среднем 16 лет) до первых родов (уже около 30 лет) проходит более 12–14 лет «свободного полёта» — зачастую без эффективной контрацепции, без профилактики инфицирования, но с наличием таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела и др. Это влечёт за собой гинекологическую и экстрагенитальную заболеваемость, в том числе ИППП, а также повышение количества медицинских аборт.

Неблагоприятные акушерские сценарии, будь то невынашивание или преждевременные роды, оказываются звеньями одной цепи, в которую включены события, происходившие до гестации. Именно поэтому важная цель исследователей всего мира — понять и научиться влиять на факторы, определяющие репродуктивные потери: пока недостаточно изученные — плодовые, мало исследованные — средовые, чуть более известные — материнские и плацентарные.

## Тест

### на жизнеспособность

На самых ранних сроках нормальная беременность может быть неотличима от неразвивающейся, и всегда есть риск ошибочной диагностики гибели эмбриона. Когда УЗИ ещё не позволяет визуализировать сердцебиение — или даже плодное яйцо, — оценка статуса гестации основана на определении уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Для оценки жизнеспособности ранней беременности большое значение имеют не единичные измерения ХГЧ, пороговые значения которого варьируют в широких пределах, а серийные: именно

этот метод представляет собой современный стандарт прогноза<sup>2–5</sup>. Так, продолжающуюся гестацию подтверждают при минимальном увеличении уровня ХГЧ на 35–53% каждые 2 дня. Таким образом, пациентки должны сдавать анализ на ХГЧ через день, что крайне неудобно.

«Облегчить жизнь» пациенток и врачей может определение гипергликозилированной формы ХГЧ (ХГЧ-Г). Этот биомаркер даже при однократном измерении свидетельствует о продолжающейся гестации и позволяет диагностировать ранние потери. Кроме того, в соответствии с последними данными сниженные уровни ХГЧ-Г в I триместре ассоциированы с преждевременными родами (ранее 34 нед) и преэклампсией, т.е. с теми состояниями, которые напрямую связаны с неадекватной инвазией трофобласта и нарушением ремоделирования сосудов<sup>2</sup>.

## Кашу маслом... испортишь

Парадокс отечественной системы акушерской помощи — госпитализация пациенток с угрозой выкидыша на ранних сроках на основании жалоб на боли внизу живота или в пояснице либо при УЗИ-признаках «гипертонуса задней стенки матки». Это большая ошибка. Последствия неоправданного пребывания в стационаре известны: в первую очередь это риск инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, но не стоит забывать и об опасностях полипрагмазии — назначения целого списка лекарственных препаратов и «режимных мероприятий», не имеющих доказательной базы.

За многие годы так и не была продемонстрирована ни польза от постельного режима в данной клинической ситуации, ни эффективность большинства применяемых средств, но порочная практика госпитализации при первом же подозрении

на угрозу выкидыша так и продолжается десятилетиями. Изменить сложившиеся тренды можно, однако для этого потребуются мощная просветительская работа.

Однако если работа с врачами представляется вполне эффективной и результативной, то комплаенс — большая проблема. За десятилетия пациентки привыкли к тому, что любую неприятность при беременности надо «перележать» в больнице, «на сохранении». Легенды об эффективном лечении в стационаре передаются от бабушек и матерей, родственниц и подруг. Переубедить бывает тяжело, и врач во избежание неприятностей (жалобы на неоказание помощи) и не желая себя утруждать лишними беседами и уговорами даёт направление в стационар. О потенциальной вреде — учащении тромбоэмболий и инфицировании госпитальными штаммами — он не задумывается.

Боль внизу живота на ранних сроках гестации возникает по разным причинам, чаще всего из-за растяжения круглой маточной связки, что нормально при прогрессирующей беременности. Впоследствии боли часто обусловлены дисопатией беременных — общемировой проблемой (этот диагноз, к сожалению, не учитывают в российской медицинской отчётности). Другие же состояния, требующие госпитализации (акушерские, хирургические), должны быть подтверждены с использованием дополнительных методов диагностики. Об истинной угрозе прерывания свидетельствуют только ультразвуковые признаки отслойки хориона, укорочение шейки матки и кровотечение из половых путей.

## Консенсус или всё ещё дискуссии?

Особое внимание необходимо уделять пациенткам с несколькими выкидышами подряд. После одного эпизода прерывания гестации 88% последующих беременностей окончатся рождением ребёнка без какого-либо врачебного вмешательства. После второго самопроизвольного аборта успешны будут только 67% зачатий, а после трёх потерь — 50%. Таким образом, уже после второго выкидыша женщину надо углублённо обследовать.

Один из основоположников современной эндокринной гинекологии, проф. Бруно Люненфельд (Bruno Lunenfeld), высказал гениальную мысль: раз уж прогестерон **нельзя точно измерить**, то его **надо назначать интуитивно** при отягощённом репродуктивном анамнезе. Вот лишь некоторые из причин, затрудняющие оценку уровня прогестерона:

- секреция гормона носит пульсирующий характер — проба крови могла быть получена на высоте пика секреции или в период самой низкой концентрации, при этом различия могут быть десятикратными;
- при нормальном уровне гормона возможно снижение количества прогестероновых рецепторов в организме или их структурные нарушения.

Подтверждает теорию Б. Люненфельда потрясающая корреляция, доказанная в 2019 году в крупном британском исследовании терапии при угрозе выкидыша: чем **хуже анамнез по невынашиванию**, тем **лучшее действие оказывает прогестерон**<sup>6</sup>. Это очень глубокая мысль! Спорадический выкидыш на раннем сроке чаще всего оказывается «генетическим сбросом», противостоять которому не сможет ни один препарат, в том числе гестагенная поддержка. В случаях плохого «репродуктивного опыта» генетическую причину можно смело «отодвинуть на второй план», при этом прогестины смогут «работать» в полную силу, сокращая вероятность невынашивания.

Мировой эксперт по гестагенам Говард Карп (Howard Carp) в 2018 году акцентировал внимание на влиянии прогестерона на имплантацию, баланс цитокинов, активность НК-лимфоцитов, высвобождение арахидоновой кислоты и сократительную способность миометрия. Таким образом, препараты гестагенов применимы на всех стадиях беременности: при угрозе выкидыша, в том числе повторного, и для предотвращения преждевременных родов<sup>7,8</sup>.

Применение прогестерона — не панацея, но даёт **реальные результаты**: с гестагенотерапией связано **увеличение живорождения на 3,5%**<sup>6</sup>. Много это или мало? Для полной победы над проблемой привычного невынашивания этого недостаточно, но совершенно точно позволит уменьшить число выкидышей.



© pafotex / Коллекция / iStock

[ Госпитализация пациенток с угрозой выкидыша на ранних сроках только на основании жалоб на боли внизу живота, в пояснице или при УЗ-признаках «гипертонуса задней стенки матки» — это большая ошибка. ]

## Известия, которых ждали

Какие научные события в скором времени могут повлиять на рутинную практику?

Во-первых, показаны новые **возможности лечения угрозы недонашивания при многоплодии**. Риск досрочного завершения гестации при вынашивании близнецов считали практически не корректируемым, но в рандомизированном контролируемом исследовании (2019)<sup>9</sup> получены воодушевляющие результаты: применение акушерского pessaria у пациенток с двойней при длине шейки матки 28 мм и менее позволяет снизить долю преждевременных родов на сроке беременности менее 34 нед с 46 до 21%, достоверно улучшить перинатальные исходы.

Во-вторых, сделан однозначный и крайне важный вывод: антитромботическая профилактика **не может быть рекомендована** только лишь на основании изменений параметров гемостазиограммы (при любом анамнезе выкидышей!) без выявления **антифосфолипидных антител**. Антифосфолипидному синдрому было посвящено сразу несколько исследований<sup>10–12</sup>.

В-третьих, выдвинуто несколько гипотез об **эмпирическом применении** стимуляции овуляции, искусственной инсеминации или методов ВРТ при привычной потере беременности<sup>13</sup>. Тут не всё так просто... На эффективность процедуры влияет немало факторов, в частности:

- количество предыдущих родов;
- возраст женщины и мужчины;
- наличие генетических aberrаций;
- время предыдущих потерь беременности (ранние или поздние);

• период зачатия относительно овуляции.

Об этих факторах нужно помнить при планировании лечебной тактики.

## Антианемическая профилактика больше не контраверсионна

**Консенсус по проблеме анемии** — достижение в истории мирового здравоохранения. Принятие документа сопровождалось множеством дискуссий, тем не менее в гайдлайне ВОЗ 2016 года теперь чётко указано, что **все женщины репродуктивного возраста** (15–49 лет), проживающие в регионах, где частота железодефицитной анемии превышает 40%, должны профилактически принимать **любой** ферросодержащий препарат в суточной дозе 30–60 мг (в пересчёте на элементарное железо) в течение 3 мес ежегодно<sup>14</sup>. В странах, где распространённость анемии 20–39%, рекомендован **интермиттирующий приём** (трёхмесячные курсы с таким же перерывом круглогодично): по 60 мг элементарного железа и 2800 мкг фолиевой кислоты один раз в неделю.

Какой же **стратегии** придерживаться российским врачам? С одной стороны, по данным ВОЗ, распространённость анемии в РФ 20–29,9%, но это сведения 2014 года! Других масштабных эпидемиологических исследований не проводили. С другой, согласно отчёту Росстата, в 2018 году у **35,6% беременных** диагностирована анемия, и этот показатель только растёт. При этом в 27 регионах РФ он превысил 40%, достигнув **59,7% (!)** в Марий Эл<sup>15</sup>.

На практике антианемическую профилактику в России можно считать **провальной!** Большинство пациенток (да и врачей) не придерживаются никакой превентивной стратегии: **к моменту зачатия** у многих женщин запасы железа в организме не позволяют избежать ферродефицитного состояния во время гестации. А оно ассоциировано с неблагоприятными перинатальными исходами<sup>16–20</sup>: с рисками преждевременных родов (в 3 раза выше), материнской смертности (20% в структуре), плацентарной недостаточности,

преэклампсии, гипогалактии. Последствия материнской анемии драматичны и для плода: дефицит железа негативно сказывается на фетальном нейрогенезе<sup>19–21</sup>.

Стран, внедривших Консенсус преодоления ферродефицита, мало. Применительно к РФ эта сложная проблема не будет решена в одночасье — страна очень большая и средства нужны немалые. Надежда, как всегда, на регионы. Главные акушеры-гинекологи округов и областей — очень грамотные и уважаемые специалисты. Просвещая руководство своих территорий — вице-губернаторов, губернаторов (они в большинстве хорошие вменяемые люди), вполне можно добиться ассигнований для конкретных групп женского населения, в первую очередь для потенциальных будущих матерей, и в зависимости от **уровня анемии в регионе** избрать нужную модель оздоровления хотя бы 15–30-летних, а потом и всех остальных! Это полностью соответствует **демографической концепции** страны.

## Диетотерапия — без перерыва!

Сложнейшая проблема, с которой сталкиваются современные врачи любой специальности в России и во всём мире, — высокая частота **ожирения и метаболического синдрома**. Избыточная масса тела достоверно ассоциирована с хроническими неинфекционными заболеваниями, сокращающими продолжительность жизни, включая не только сердечно-сосудистые осложнения, но и сахарный диабет и злокачественные новообразования.

Сложность этой проблемы — в её практической неразрешимости. Кривая распространённости избыточной массы тела по-прежнему ползёт вверх, и основных причин тому две: **отсутствие самодисциплины** у человека и **бездействие медработников**. Последний факт особенно удручает: клиницисты сами зачастую имеют излишний вес и игнорируют факт ожирения у своих пациенток. Так, соответствующий направительный диагноз имеют только 2,4% беременных, а из числа госпитализированных в отделения патологии беременности — уже 26%.

Между тем с ожирением многие исследователи связывают **фетальные риски** (макросомию и состояния новорождённых, требующие реанимационных мероприятий)<sup>22–24</sup> и **гестационный сахарный диабет** у матери<sup>25,26</sup>. Диагноз последнего нередко запаздывает. Например, в национальных эпидемиологических исследованиях, выполненных в разных странах, показано, что доля беременных с **несвоевременно диагностированными нарушениями углеводного обмена** варьирует от 9 до 40% и более. В России же гестационный сахарный диабет у двух пациенток из трёх (65%) выявляют только в III (!) триместре. Авторы ретроспективного анализа (2019) показали, что по сравнению с женщинами с нормальным углеводным обменом пациенток с гестационным сахарным диабетом госпитализировали в 1,6 раза чаще (29,8 и 47,8% соответственно), а частота преждевременных родов у них была выше более чем в 2 раза (5,3 и 11,7%)<sup>27</sup>.

Теоретическое решение проблемы избыточной массы тела лежит на поверхности: необходима **диетотерапия** вне и во время беременности, в лактационный период. Практически же коррекция веса возможна прежде всего при регуляции рациона и повышении физической активности, что недостижимо при низкой самодисциплине пациентки.



Инсулиновые помпы, биочипы-имплантаты — эти и другие технологии, в прошлом казавшиеся фантастическими, уверенно вошли в нашу жизнь, а в скором времени клинические возможности пополнятся редактированием генома и доставкой лекарств с помощью наночастиц. А мы, как и полвека назад, обдумываем вопрос «**Что же такое ранние сроки беременности?**». Я до сих пор не могу найти на него однозначного ответа.

Одно очевидно — это время тревоги для любого акушера-гинеколога. Мнение по поводу этого простого и одновременно сложного вопроса может быть много. Главное, чтобы мы не прекращали искать. **SP**

Библиографию см. на с. 92–95.

# «Железная логика» периода прекоцепции

Купирование обильных менструальных кровотечений и их последствий



**Авторы:** Марина Борисовна **Хамошина**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва); Марина Сергеевна **Тулупова**, канд. мед. наук, главный врач медицинского центра «Парацельс» (Владивосток); Анастасия Вадимовна **Минаева**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва)

**Копирайтинг:** Елена Матюхина

Великий русский хирург и учёный Николай Иванович Пирогов говорил: «Будущее принадлежит медицине **предохранительной**. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесёт несомненную **пользу человечеству**». За 150 лет ни строение, ни функционирование систем организма человека не изменилось. Вместе с тем кардинально сменились **тренды** медицинской науки — создание и внедрение **искусственного интеллекта**, блокчейна и биохакинга, разработка технологии редактирования генома и др.

Какая же связь между прогнозами Н.И. Пирогова и тем, к чему мы столь уверенно движемся под флагом **цифрового и биотехнологического «футуризма»**? Ответ, вероятно, должен быть таким: и практика «предохранительных» действий, и все перечисленные инновационные инструменты выводят на качественно иной уровень оказываемую женщинам помощь, делая её более **персонализированной** и менее клишированной. Что касается нашего настоящего, следует признать, что догмы минувших веков уже не столь доминантны, а чудеса клинической навигации — пока только смелые прожекты. У акушера-гинеколога сегодня есть **универсальная рабочая схема**, которая требует не только купировать последствия тех или иных заболеваний, но и воздействовать на причины их возникновения, принимая во внимание индивидуальные особенности пациентки. Рассмотрим яркий пример такой возможности на модели вторичной профилактики железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин репродуктивного возраста.

**Р**азличные факторы внешней и внутренней среды (стресс, чрезмерные нагрузки, хронические заболевания) могут **источить адаптационные возможности** организма и спровоцировать нарушения гомеостаза. К одним из таких **пусковых механизмов** вне всякого сомнения можно отнести **обильные менструальные кровотечения (ОМК)**, которые медленно и систематически «подтачивают» женское здоровье, вызывая анемию различной степени выраженности, ухудшая тем самым качество жизни пациенток.

## О чём думают женщины?

Согласно статистическим данным, **ОМК регистрируют хотя бы один раз в жизни более чем у 50% женщин репродуктивного возраста**<sup>1</sup>. Принято считать, что если определять это состояние как кровопотерю объёмом **более 80 мл**, то его распространённость составляет 9–14%. Однако ни в одной стране мира нет сведений о реальном количестве пациенток с **ОМК**<sup>2</sup>.

Несмотря на то что обильные менструации — это основная причина анемизации женщин репродуктивного возраста, они сами **плохо осведомлены** о её последствиях (утомляемость, обострение хронических заболеваний и т.п.). Пациентки редко предъявляют жалобы на обильные и длительные менструации, и проблема остаётся «скрытой» **вплоть до манифестации** аномальных маточных кровотечений (АМК).

Факт того, что женщины сомневаются в целесообразности обращения за медицинской помощью, подтвердило

## Беременность... противопоказана?

Сбалансированный **айрон-статус** к моменту зачатия имеют лишь немногие женщины\*. Даже в благополучных европейских странах депо железа у каждой второй пациентки значительно истощено, а уровень ферритина не превышает 30 мкг/л<sup>7</sup>. При наличии ЖДА опасно вступать в беременность до нормализации железодефицита, поскольку на фоне гипоксического и сидеропенического синдромов неизбежно формирование **плацентарной недостаточности**, повышающей риск заболеваемости и летальности женщины и ребёнка.

Тем не менее **анемии, осложняющие беременность**, — по-прежнему наиболее распространённое акушерское осложнение, причём в девяти из 10 наблюдений они связаны именно с железодефицитом<sup>8</sup>. В России распространённость ЖДА у беременных достигает 40%, и частота заболевания в начале второй декады XXI века не имела тенденции к снижению<sup>9</sup>.

Угнетение **иммунной системы** на фоне ЖДА существенно повышает риск инфекций как у матери, так и у плода<sup>10</sup>. Тяжёлая анемия, диагностированная в I триместре, достоверно повышает вероятность задержки роста плода, преждевременных родов, а также ассоциирована с низкой оценкой новорождённого по шкале Апгар и т.д.; в III триместре она связана с **чрезвычайно высоким** уровнем материнской смертности (6,2%) и вероятностью перинатальной гибели плода (60%)<sup>11</sup>.

Дефицит железа ассоциирован также с риском ряда осложнений во время родов и в пuerперии<sup>11</sup>:

- преэклампсией и эклампсией (21%);
- послеродовыми кровотечениями (26%);
- гипогалактией (6,9%);
- гнойно-септическими заболеваниями (32%).

Безусловно, организм матери вкуче с фетоплацентарным комплексом способен некоторое время преодолевать гемическую гипоксию, отдавая **опасные** **последствия** ЖДА в силу естественной адаптивности и при наличии определённых резервов<sup>12</sup>:

- увеличения объёма и массы плаценты;
- расширения капиллярной сети;
- возрастания скорости кровотока;
- усиления газообмена;
- преобладания анаэробных реакций у плода, обуславливающих его относительную устойчивость к непродолжительной гипоксии.

Однако все эти **приспособительные механизмы** рано или поздно истощаются. Особенно важно, что к ферродефициту чувствителен **фетальный нейрогенез**, ибо формирование головного мозга плода требует колоссального количества кислорода и энергии, а дифференцировка нейронов и отделов ЦНС невозможна без железосодержащих ферментов<sup>13,14</sup>. Не купированная в прегравидарном периоде ЖДА негативно сказывается на психомоторном развитии будущего ребёнка<sup>12</sup>, и дальнейшие попытки повысить его айрон-статус не приводят к значительным успехам в восстановлении нарушений ЦНС, развившихся внутриутробно<sup>15</sup>.

Восполнение запасов железа даже в ранние сроки гестации — мера уже **непростоительно поздня**. На это нужны недели и месяцы, а через кишечный барьер может пройти не более 10–30% поступившего извне микроэлемента<sup>16</sup>. В то же время есть данные о возможных рисках для эмбриона при назначении антианемической терапии в лечебных дозах на 3–9-й неделе\*\*.

\* Ших Е.В., Бриль Ю.А. Прегравидарный период — время профилактики когнитивных расстройств у детей // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2018. №5 (51). С. 82–88.

\*\* Андреева Е.Н. Лечение больных с обильными менструациями. Обзор терапевтических возможностей // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013. №1 (12). С. 68–72.

и глобальное исследование, выполненное с участием **более 6 тыс. женщин**<sup>3</sup>. Результаты работы впечатляют:

- более половины пациенток считают, что ОМК — это нормально;
- 40% уверены, что какого-либо лечения **не существует**, соответственно, нет смысла обсуждать эту проблему с врачом;
- более 50% женщин **меняют свой стиль жизни**, чтобы приспособиться к ОМК.

Последний пункт свидетельствует о том, что качество жизни при наличии ОМК снижено, вот только некоторые из способов **модификации поведения**, к которым прибегают пациентки<sup>3</sup>:

- отказ от секса или **снижение частоты** сексуальных контактов;
- ношение специального белья и/или одежды;
- использование нескольких средств защиты **одновременно**;
- боязнь длительного сидения;
- избегание активных мероприятий в дни менструации.

Однако доказано, что при ОМК ухудшается не только качество жизни, но и соматическое и психологическое **здоровье пациенток**. Установлено, что ОМК, анемия, астенизация, депрессия и тревога взаимосвязаны<sup>4</sup>, при этом ЖДА возникает у **большинства женщин** с объёмом менструальной кровопотери в пределах 60–80 мл (80 мл = 16 мг железа).

Поставив целью **выявить ассоциацию** расстройств настроения в анамнезе и нарушений менструального цикла, североамериканские эксперты установили, что у 1/3 участниц многонационального исследования в прошлом диагностировали **большой депрессивный эпизод**, при этом прослеживалась несомненная его **связь с ОМК** (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,25–2,85)<sup>5</sup>.

## А знают ли врачи?

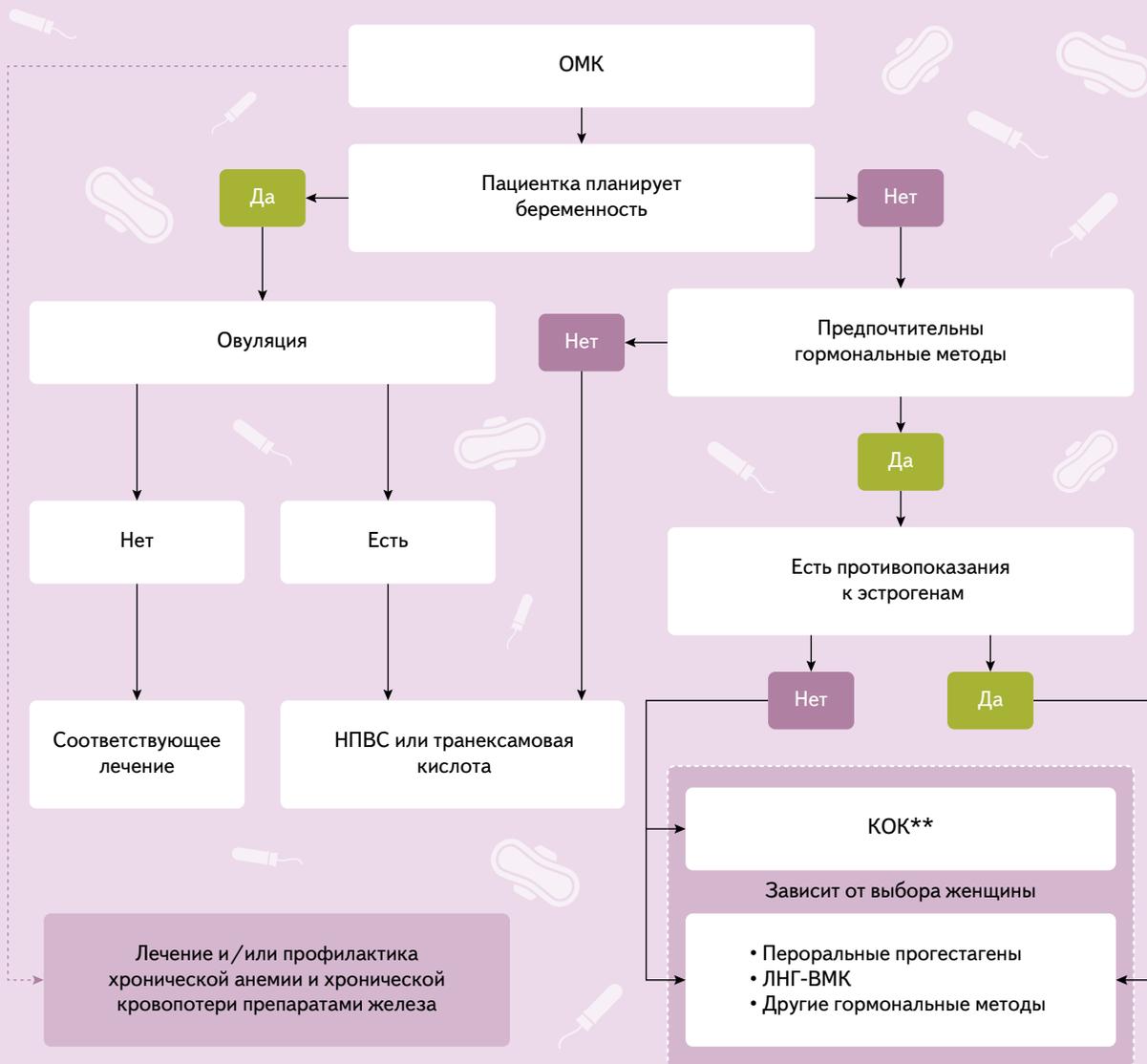
ОМК для акушера-гинеколога — одна из распространённых проблем<sup>6</sup>:

- ОМК посвящено **30% времени** ежедневного врачебного приёма;
- в США число **хирургических вмешательств** по поводу тяжёлых менструальных кровотечений составляет 17,8 на 10 тыс. женщин репродуктивного возраста.

# HELP ME!



## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОМК ОТ ГРУППЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ЭКСПЕРТОВ\*



**ВЫВОД:** Эффективные **неинвазивные методы лечения** доступны и могут быть предложены всем женщинам, страдающим ОМК, с целью как уменьшения менструальной кровопотери, так и существенного **улучшения качества жизни**. При консультировании пациенток необходимо принимать во внимание **приемлемость и доступность** (в том числе и ценовую) каждого метода.

\* Адаптировано по: Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути её решения // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. №6. С. 47–55. — URL: <https://doi.org/10.17116/repro201521639-47>; Материалы группы HELP (Heavy menstrual bleeding: evidence-based learning for best practice). Обильные менструальные кровотечения: обучение, основанное на доказательных данных, для получения лучших результатов. — URL: <https://www.heavymenstrualbleeding.com/professionals>.

\*\* КОК — только у препарата «Клайра» есть показания для лечения ОМК, помимо контрацепции.

Поскольку сами женщины **редко обращаются к врачу** с жалобами на обильные менструации (что отчасти можно объяснить несформированной традицией регулярных осмотров), акушер-гинекологу стоит активно выявлять характерные симптомы.

При **сборе анамнеза** необходимо делать особый акцент на вопросе об объёме менструального кровотечения и чётко дифференцировать нормальную кровопотерю и патологическую.

Даже **нормальные циклические кровотечения**, с точки зрения женщин, доставляют определённые неудобства в повседневной жизни. Так, онлайн-опрос **4039 пациенток** в возрасте 15–49 лет из восьми стран Европы, Северной и Латинской Америки выявил негативное отношение большинства респонденток к циклическим кровотечениям. По мнению опрошенных, менструации неудобны в эстетическом и гигиеническом смысле, **накладывают ограничения** на ежедневные привычки (спорт, секс, предпочтения в одежде и т.д.). При этом страдает самочувствие: из-за го-

ловной боли, психоэмоциональной лабильности и вегетативных нарушений, дис- или гиперменореи<sup>17,18</sup>.

**Физиологический объём** менструальной кровопотери не превышает 60–80 мл<sup>19</sup>. Женщина, рожавшая не более двух детей, имеет за всю жизнь 400 менструальных кровотечений, теряя при этом 32 л крови. Что в таком случае можно расценивать как ОМК? Ещё в 2007 году в британских клинических рекомендациях было установлено, что ОМК — это кровотечение **больше 7 дней** с суммарной кровопотерей, превышающей 80 мл<sup>20</sup>. При обнаружении хотя бы одного из следующих критериев — непредсказуемые, чрезмерно продолжительные, частые, слишком обильные менструации на протяжении как минимум последних 3 мес — выставляют диагноз АМК.

После получения соответствующих анамнестических сведений алгоритм дальнейшего обследования направлен на поиск причин ОМК и зависит от **репродуктивных планов** пациентки, но обязательно подразумевает исключение органических заболеваний тела матки,

оценку гемоглобина и/или гематокрита, поиск возможных эндокринных причин, дисфункции щитовидной железы и пр., маркёров нарушений свёртывающей системы крови\*.

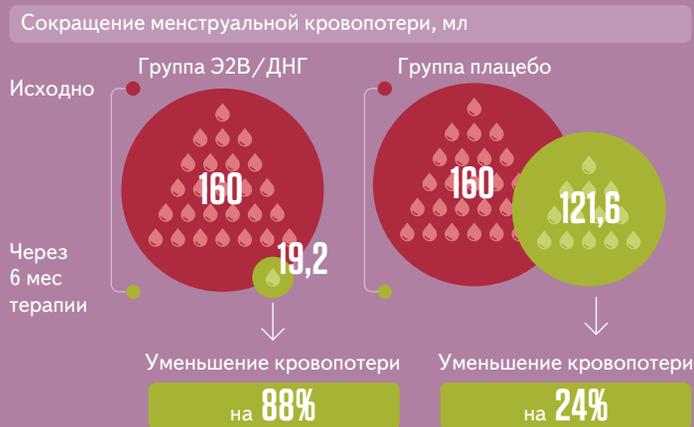
На первый взгляд всё предельно понятно и просто. Однако по результатам **глобального опроса 1032 гинекологов**<sup>21</sup>, выполненного в 2018 году и охватившего ведущие страны мира, включая РФ, взгляд специалиста на ОМК **не всегда объективен**. В опрос включали только тех врачей, у которых на приёме бывает не менее пяти женщин с ОМК ежемесячно. Исследование выполняли при помощи online-анкетирования, включившего ряд вопросов, первый и главный из которых — «Как вы определяете, что менструация у пациентки длительная?».

Опрос показал, что **каждый пятый** гинеколог устанавливает диагноз ОМК при длительности менструации **свыше**

\* Андреева Е.Н. Лечение больных с обильными менструациями. Обзор терапевтических возможностей // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013. №1 (12). С. 68–72.

## УЖЕ ЧЕРЕЗ ПОЛГОДА!

### Выраженность снижения менструальной кровопотери\*



### Изменение концентрации гемоглобина у женщин с ЖДА на фоне ОМК при использовании Э2В/ДНГ\*\*



**Вывод:** Приём препарата Э2В/ДНГ на фоне ОМК способствует снижению менструальной кровопотери и **повышению концентрации гемоглобина**.

\* Fraser I.S., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind trials of oestradiol valerate and dienogest // Eur. J. Contraception. Reprod. Health Care. 2011. Vol. 16. №4. P. 258–269. [PMID: 21774563]  
\*\* Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Гришин И.И. Меноррагия: есть ли пути решения? // Медицинский совет. 2016. №12. С. 12–13.

9 дней (!), что может привести к развитию ЖДА у таких женщин. Только половина российских врачей (в исследовании приняли участие 100 человек) считают, что не физиологична менструация, которая продолжается **более 7 дней**:

- 53% анкетированных ответили «более 7 дней»;
- 15% — «более 8 дней».

Результаты опроса заставляют задуматься: насколько каждый специалист готов аргументированно объяснить конкретной пациентке, что **неоценка серьёзности** проблемы ОМК и обусловленных ими железодефицитных состояний может обернуться катастрофическими последствиями как для неё самой, так и для её будущего ребёнка, если он сам **не ориентируется** в критериях верификации ОМК?

Каждый месяц даже здоровая женщина теряет 15–30 мг железа, что постепенно истощает его запас. Как правило, последствия этого в полной мере дают о себе знать при **наступлении беременности**. Именно поэтому эксперты ВОЗ настаивают, что на уровне популяции базовые профилактические меры должны стартовать максимально рано, в идеале — с менархе. При наличии ОМК в любом случае **следует восполнить** недостающее депо железа в пре-гравидарном периоде.

## Лечебно-профилактический альянс

Можно без колебаний утверждать, что одним из **реальных вариантов** профилактики ЖДА и её осложнений служат мероприятия, направленные на нормализацию объёма менструальной кровопотери. Методы лечения ОМК зависят от конкретной **клинической ситуации** и частично определены регламентирующими документами.

Любопытны результаты исследования по изучению **приверженности специалистов** к тому или иному виду лечения ОМК, при анкетировании 344 американских врачей, членов Американской коллегии акушеров-гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG)<sup>22</sup>, установлено,

## Не только контрацепция

Снижение качества жизни пациенток с ОМК обусловлено их **основными признаками** — обильным, зачастую длительным кровотечением, а также необходимостью менять образ жизни под влиянием этих симптомов. В исследовании приём КОК, содержащего Э2В/ДНГ, был ассоциирован с уменьшением **среднего количества дней с болью** при первичной дисменорее<sup>25</sup> при сравнении с комбинацией этинилэстрадиол/левоноргестрел.

При исследовании в реальной клинической практике комбинация Э2В/ДНГ продемонстрировала более высокий контрацептивный эффект при типичном использовании по сравнению с другими КОК<sup>26</sup>, что может быть обусловлено удлинением периода введения эстрогенов и укорочением **безгормонального интервала** на фоне приёма препарата в режиме динамического дозирования.

Интерес представляют и результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования IV фазы, проводившегося в **10 странах Европы и Израиле** с участием 3152 женщин в возрасте 18–50 лет, принимавших оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол, на протяжении 3 мес и более и решивших перейти на препарат «Клайра» (2558) или мини-пили (592) (в зависимости от их личного выбора). **Молодые женщины**, использующие препарат, содержащий Э2В/ДНГ, отметили высокий уровень удовлетворённости от его приёма через 3–5 мес после переключения с используемых ранее КОК<sup>27</sup>.

что **большинство респондентов** (98%) предпочитают назначать комбинированные оральные контрацептивы (КОК), на втором месте (63%) — внутриматочные контрацептивы, содержащие левоноргестрел (ВМК-ЛНГ), далее шли нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (53%) и чисто прогестинные контрацептивы (30%). **Хирургические методы** коррекции (эмболизация маточных артерий, абляция эндометрия и даже гистерэктомия) отметили 14% врачей. Нехирургическая коррекция ОМК также включала использование антифибринолитических средств, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и ряда других лекарственных веществ.

Обобщённо схему врачебных назначений (при отсутствии органических поражений матки) можно представить так: если у пациентки **нет противопоказаний** к гормональной контрацепции, в качестве терапии первой линии следует назначить ВМК-ЛНГ («Мирена») или КОК (комбинация «эстрадиола валерат + диеногест», Э2В/ДНГ). Следует учитывать, что показания к применению при ОМК, помимо собственно контрацепции, официально зарегистрированы **только для указанных средств**. Результаты систематических обзоров подтвердили, что применение внутриматочного

контрацептива эффективно снижает избыточную кровопотерю при менструациях, и во многих международных рекомендациях ВМК-ЛНГ — «золотой стандарт» терапии ОМК. Однако не все женщины готовы к установке внутриматочной системы.<sup>23</sup> В то же время **клиническая эффективность** предпочитаемых клиницистами КОК вообще и сочетания Э2В/ДНГ в частности убедительно доказана в профильных научных публикациях 2011–2013 годов и подтверждена результатами недавних исследований, представленных ниже.

При наличии противопоказаний к гормональному лечению можно использовать НПВС и препараты других групп<sup>24</sup>.

## Гематологические нюансы

Использование любых КОК опосредованно способствует повышению гемоглобина и ферритина, поскольку все препараты этой группы снижают **менструальную кровопотерю**. Однако есть нюанс — даже при уменьшении кровопотери до 50% на фоне медикаментозного лечения ОМК показатели метаболизма железа далеко **не всегда достигают**

нормальных значений. Результаты двух исследований, сравнивающих терапевтическую эффективность ВМК-ЛНГ и КОК, содержащего этинилэстрадиол 30 мкг/ЛНГ 150 мкг, назначенного в режиме 21/7 длительностью более года, показали, что уровень гемоглобина и ферритина **значительно увеличился** на фоне использования ВМК-ЛНГ при снижении объёма кровопотери на 87,4%, но не при применении КОК, обеспечившего уменьшение кровопотери на 35%<sup>28,29</sup>.

Не было отмечено положительной динамики в восстановлении гемоглобина и ферритина и в другом плацебо-контролируемом исследовании, оценившем

эффективность **транексамовой кислоты** на протяжении шести циклов у 118 пациенток. Женщины получали по две таблетки по 650 мг трижды в день транексамовой кислоты или плацебо в течение **5 дней** в каждом цикле в дни менструации. Кровопотерю измеряли с помощью алкалин-гематинового метода. На фоне приёма транексамовой кислоты на протяжении полугода (несмотря на снижение среднего объёма кровопотери на 40%) уровни гемоглобина и ферритина **значимо не повысились**<sup>30</sup>.

В то же время результаты двух многоцентровых **плацебо-контролируемых** исследований показали высокую эффективность КОК, содержащего Э2В/ДНГ

и назначаемого в режиме динамического дозирования. Приём препарата уже через 3 мес, **в отличие от плацебо**, обусловил снижение объёма менструальной кровопотери на 71–79%, а через 6 мес — **суммарно на 88%** (плацебо — 24%)<sup>31,32</sup>.

- **абсолютное уменьшение** менструальной кровопотери относительно исходных данных составило  $414 \pm 373$  мл на фоне применения КОК, содержащего Э2В/ДНГ, и  $109 \pm 300$  мл на фоне применения плацебо ( $p < 0,0001$ );
- соответствующие данные в подгруппе женщин с выраженной менструальной кровопотерей составили  $454 \pm 375$  мл на фоне применения препарата, содержащего Э2В/ДНГ, и  $118 \pm 302$  мл на фоне применения плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Такое снижение количества теряемой во время менструации крови коррелировало со значимым улучшением **параметров гемограммы** (гемоглобина, гематокрита и ферритина) и купированием слабости и утомляемости. **Положительную гематологическую** динамику отмечают уже к концу **первого месяца** цикла приёма препарата, содержащего Э2В/ДНГ<sup>24</sup>. По-видимому, существует **порог снижения кровопотери**, после которого возможно повышение гемоглобина/ферритина при лечении ОМК при помощи КОК.



Возвращаясь к мысли Н.И. Пирогова, высказанной в те далёкие времена, когда основы «предохранительной медицины» только вставали на рельсы научных обоснований, предположим, что предсказанное учёным **будущее уже наступило**. С этим можно спорить, но нужно ли? Существует достаточное количество исследований эффективности и безопасности средств для лечения и профилактики ОМК и ЖДА у женщин репродуктивного возраста, среди которых КОК стоят в первом ряду. Акушеру-гинекологу остаётся только качественно собрать анамнез, **активизировать клиническое мышление** и выбрать оптимальный вариант лечебно-профилактической стратегии для каждой конкретной пациентки. **SP**

## De jure — de facto

Следует отметить, что мощная **доказательная база** эффективности и безопасности таблетированного КОК, содержащего Э2В/ДНГ («Клайра»), послужила основанием к тому, что с 2012 года показание «контрацепция и обильные и/или длительные менструальные кровотечения» значится в **официальной инструкции** к назначению препарата в дополнение к основному показанию — «предупреждение нежеланной беременности»<sup>33</sup>.

Любопытны результаты исследования эффективности лечения ОМК комбинацией Э2В/ДНГ по данным **объединённого анализа** двух многонациональных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, выполненных в 34 центрах **Австралии, Европы и США**, с участием 421 пациентки в возрасте 18 лет<sup>31</sup>. Женщины первой группы ( $n=269$ ) принимали изучаемый препарат, второй ( $n=152$ ) — плацебо. Длительность работы составила 196 дней.

Уже через 6 мес средняя менструальная кровопотеря у пациенток первой группы **уменьшилась на 88%**, второй — на 24%. Отмечено, что максимальное уменьшение этого параметра было достигнуто к концу первого цикла приёма препарата и далее сохранялось с некоторой положительной динамикой на протяжении всего исследования.

Дополнительно оценивали показатели **обмена железа** до начала и на 196-й день исследования. Отмечено, что **значительное повышение** уровней гемоглобина, гематокрита и ферритина было у пациенток первой группы; у женщин, получавших плацебо, улучшение показателей было незначительным или вовсе отсутствовало<sup>31</sup>.

Такой положительной динамики не было отмечено в ранее проведённых исследованиях на фоне использования других КОК. Однако констатировали значительное увеличение уровней **гемоглобина и ферритина** на фоне использования ВМК-ЛНГ в течение 12 мес<sup>28–30</sup>.

Непрямое сравнение ряда исследований, выполненных в период с 1990 по 2011 год и посвящённых терапии ОМК<sup>28,31</sup>, подтвердило, что **эффективность, приемлемость и качество жизни** при использовании ВМК-ЛНГ сходны с таковыми при хирургическом лечении АМК, включая абляцию эндометрия и гистерэктомию (I-A), а также то, что комбинация Э2В/ДНГ в динамическом режиме обеспечивает значимое, быстрое и устойчивое снижение величины кровопотери (I-A).

Таким образом, российские акушеры-гинекологи имеют возможность назначать лечение в согласии с отечественным регламентом и **полном соответствии** с инструкцией по применению лекарственных средств.

Библиографию см. на с. 92–95.



# не залечи!

Препараты прогестинов — механизмы действия и нюансы назначения в клинической практике



**Автор:** Алексей Михайлович Герасимов,  
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства  
и гинекологии, медицинской генетики ИвГМА  
(Иваново)

**Копирайтинг:** Юлия Бриль

**Прогестерон** обязан своим «именем» американскому гинекологу Уилларду Аллену (Willard M. Allen), который в 1930-х годах предложил это сокращение (**PROGE**stational **STER**oidal **ketONE**; прогестационный стероидный кетон)<sup>1</sup>. Название оказалось на редкость удачным: для **обеспечения репродуктивной функции** этот гормон — эндогенный или же «лекарственный» — абсолютно незаменим, но при его назначении важно помнить о показаниях и лечебных дозах.

К сожалению, некоторые врачи, руководствуясь самыми благими намерениями, пытаются «причинить» как можно больше пользы, рекомендуя одновременно **два, а то и три** прогестиновых препарата. Принцип «чем больше, тем лучше» здесь не только не срабатывает, но и может привести к негативным последствиям. Попробуем разобраться в **механизмах действия** гормона жёлтого тела на клеточном и тканевом уровнях, чтобы понять, почему «двойная» гестагенотерапия вовсе **не удваивает пользу**.

**К** настоящему времени препараты прогестерона заслужили доверие клиницистов и весьма популярны в акушерско-гинекологической практике: их назначают при нарушениях менструального цикла и маточных кровотечениях, для профилактики невынашивания в ранние сроки беременности и лечения угрожающего аборта, для предупреж-

дения преждевременных родов, при ведении женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, для поддержки лютеиновой фазы (в том числе в циклах ВРТ), при эндометриозе, с целью заместительной или менопаузальной гормонотерапии (для защиты эндометрия), при доброкачественной дисплазии молочных желёз.

Правила применения прогестиновых препаратов, их необходимые дозы и сроки лечения описаны в мировых и российских клинических рекомендациях. Тем не менее **досадные ошибки** при назначении лекарственных средств этой группы до сих пор нередко встречаются в клинической практике, особенно при ведении беременных.

## История одного открытия

Первые шаги к открытию прогестерона были сделаны более трёх веков тому назад — в 1672 году Ренье де Грааф (Regnier de Graaf), изучавший яичниковые фолликулы, детально описал **жёлтое тело** (*corpus luteum*), а об эндокринной роли этого образования впервые почти одновременно заявили Огюст Пренан (Auguste Prenant) и Густав Борн (Gustav Born) в самом конце XIX века<sup>2,3</sup>.

Спустя ещё несколько лет (1903—1928) разные исследователи независимо друг от друга в **экспериментах** демонстрировали влияние временной овариальной железы на **эндометрий, сократительную деятельность матки**, на выживание эмбриона. В 1929 году удалось наконец выделить из **жёлтого тела экстракт** и пролонгировать с его помощью беременность у лабораторных животных после удаления яичников<sup>2</sup>. В начале 1930-х годов немецкий биохимик Адольф Бутенандт (Adolf Butenandt) раскрыл **структурную формулу прогестерона**, за что в 1939 году был удостоен Нобелевской премии<sup>2,4,5</sup>.

## Ядерные рецепторы

Производство прогестерона в организме обеспечивают **жёлтое тело и надпочечники**, а в период гестации их стероидпродуцирующую функцию дополняет **плацента**. К настоящему времени известно, что этот гормон реализует своё **физиологическое действие** через три типа рецепторов, расположенных во многих тканях и органах человека:

- ядерные;
- мембранные;
- мембранно-ассоциированные (или плазмемно-мембранные).

Основную (репродуктивную) роль гестагена — регуляцию менструального цикла и сохранения беременности — обеспечивает **сигнальный путь** с участием **ядерных рецепторов**. В нём выделяют три основных этапа<sup>6,7</sup>:

\* Транскрипция — прочтение и интерпретация генетической информации за счёт переноса «сведений» с ДНК на РНК и наоборот (обратная транскрипция).

- **связывание гормона** (лиганда) с ядерными рецепторами прогестерона (ПР) в цитоплазме;
- **перемещение в ядро** образовавшегося комплекса «лиганд—рецептор», обладающего сильной транскрипционной активностью\*;
- **экспрессия генов**, обеспечивающих ответ на гормональное влияние.

Выделяют **две основные изоформы ядерных ПР (А и В)**. Они регулируют различные группы генов, но можно обобщить, что ПР-В сильнее активирует транскрипцию последних. Ответ ткани на прогестерон зависит от соотношения изоформ, поскольку ПР-А угнетает активность ПР-В.

Изучение вклада ядерных рецепторов в обеспечение репродуктивной функции в экспериментах *in vivo* показало, что избирательное удаление ПР-А ассоциировано с тяжёлыми нарушениями функции яичников и матки и, как следствие, с бесплодием — без изменения ответа молочных желёз на действие прогестерона. Напротив, яичники и матка не реагировали на «лишение» ПР-В, но молочные железы переставали отвечать на гестагенную стимуляцию<sup>6,8</sup>.

**Специфичность гормонального действия** зависит от ещё одной группы белков — так называемых корегуляторов<sup>9</sup>. В зависимости от комбинации ядерных рецепторов, коактиваторов и корепрессоров в разных тканях и клетках прогестерон может оказывать разнонаправленное влияние<sup>6</sup>.

## Многоликий эффект

Прогестерон и его метаболиты могут реализовать свои эффекты через клетки, не содержащие ядерных рецепторов. В исследованиях доказано, что эти стероиды способны задействовать **«неклассические» сигнальные пути**, «воспользовавшись» **негеномной передачей сигналов**<sup>7</sup>.

Так, в 2003 году были идентифицированы **мембранные рецепторы** (мПР) с высокой избирательностью и сродством к прогестерону, относящиеся к семейству адипонектина<sup>10,11</sup>. К настоящему времени известно пять форм мПР —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\varepsilon$ <sup>12</sup>. Подтипы мПР отличаются по распределению в тканях и экспрессии в репродуктивном цикле. Например, самые изученные мПР $\alpha$  локализованы преимущественно в яичниках, яичках, плаценте и матке (в мио- и эндометрии), амнионе, хорионе, молочных железах, в почках и надпочечниках; мПР $\beta$  — в ЦНС; мПР $\gamma$  — в почках и кишечнике<sup>6,13</sup>. В разных тканях или при участии различных мПР действие прогестерона также может быть **прямо противоположным**: он **может усиливать апоптоз** либо, напротив, **активировать пролиферацию клеток и их выживаемость**<sup>6</sup>.

Вторая группа «альтернативных передатчиков» прогестероновых сигналов в «обход» «классического» пути — **мембранно-ассоциированные рецепторы** (маПР)<sup>6,13–15</sup>:

## Нейростероид прогестерон

Действие прогестерона не ограничено ролью в сохранении гестации хотя бы потому, что этот гормон циркулирует и у женщин, и у мужчин. К настоящему времени стало известно, например, что он **регулирует многочисленные важные процессы в ЦНС**, в связи с чем получил звание **«нейростероида»**<sup>7</sup>.

**Нейроэффекты** гормона начинают проявляться с антенатального периода: прогестерон участвует в таких ключевых событиях, как нейрогенез, организация нервных клеток, олигодендрогенез, миелинизация<sup>16</sup>. Кроме того, есть сведения о протективном влиянии гестагена на формирующуюся ЦНС. Примечательно, что во время беременности его уровень многократно повышен в крови матери и плода, при этом ферменты, ответственные за синтез стероида, и его рецепторы экспрессируются на ранних стадиях антенатального развития<sup>7</sup>.

На основании полученных данных было высказано предположение, что прогестерон играет **фундаментальную роль в адаптации** материнского и фетального **мозга во время беременности**, а также в критические периоды развития ЦНС<sup>17</sup>.

- прогестероновые мембранные рецепторные компоненты 1 (PGRMC1) и 2 (PGRMC2);
- белки микросом неудезин (neudesin) и неуферрицин (neuferricin).

Перечисленные молекулы ответственны за широкий спектр физиологической активности — регулируют стероидный синтез и катаболизм, концентрацию холестерина, эндоцитоз, гомеостаз железа, энергетический метаболизм, аутофагию, апоптоз, клеточный цикл, миграцию клеток и репродуктивное поведение, нейротрофную активность<sup>18–20</sup>. Предполагают также, что маПР обеспечивают влияние гормона на иммунитет и причастны к развитию рака некоторых локализаций<sup>21</sup>. К слову, в канцерогенезе могут быть задействованы и упомянутые выше мПР<sup>22</sup>.

Кроме мПР и маПР, прогестерон связывается также с белковыми молекулами, специфичными к **опиоидам, глицину, ацетилхолину**. Так, будучи антагонистом опиоидных рецепторов  $\sigma$ -1, гормон жёлтого тела **ингибирует болевую чувствительность**, что, вероятно, значимо для гестации<sup>23,24</sup>. Особый интерес для исследователей представляет действие прогестерона и его метаболитов<sup>25</sup> (главным образом аллопрегнанола) на ГАМК-ергические структуры\*.

## Репродукция — классика прогестероновых влияний

В течение нормального менструального цикла содержание рецепторов в эндометрии варьирует синхронно с изменением концентрации половых гормонов<sup>6</sup>. Основные эффекты «канонического» пути действия гестагена вне беременности можно сгруппировать следующим образом<sup>26,27</sup>:

### И ваших, и наших один прогестерон свяжет

Плотность и активность ядерных ПР зависит от соотношения **свободно циркулирующих стероидных гормонов**. Так, **эстрадиол** по праву можно считать классическим **регулятором** ядерных рецепторов — как своих собственных, так и белков, связывающихся с прогестероном и андрогенами<sup>32</sup>. На экспрессию ПР, кроме того, влияют цАМФ и гонадотропины (ЛГ, ФСГ)<sup>32</sup>.

В физиологических количествах прогестерон, связываясь с ядерными ПР, активирует 1800 генов, причём 1660 чувствительны исключительно к этому стероидному гормону. Однако гестаген весьма «неразборчив» и может связываться с другими рецепторами — к эстрогенам, андрогенам, минералокортикоидам, активируя ещё порядка 600 эстрогензависимых и 250 андрогензависимых генов. Как правило, нежелательный «коннект» с чужими белками происходит в результате **превышения нормального уровня прогестерона**.

- «переход» эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную;
- уменьшение возбудимости и сократимости миометрия и маточных труб;
- участие в процессах овуляции и имплантации;
- влияние на продукцию гонадотропных гормонов гипофиза (в малых дозах увеличивает, в больших — подавляет);
- активация роста секреторного отдела аденоидов молочных желёз и индукция лактации;
- увеличение запасов жира.

Выступая в роли «первой скрипки» гормонального оркестра во время беременности, прогестерон регулирует иммунные процессы при физиологической гестации, децидуализацию, сократимость миометрия, состоятельность шейки матки<sup>27</sup>.

Интересно, что гестация представляет собой занимательный пример **конкурентных взаимодействий ядерных рецепторов**. Плацента способна секретировать до **3ФФ мг прогестерона в сутки (!)**, однако ПР-В, количественно преобладая над ПР-А весь период беременности, способствуют расслаблению миометрия. При этом минимальное представительство ПР-А не подавляет эффект В-фракции.

Посредством связи с ПР-В гестаген удерживает «под контролем» работу калиевых каналов, рецепторов эндотелина, окситоцина и простагландина, белков сократительного аппарата клеток и т.д.<sup>28</sup> Накануне родов количество ПР-В резко уменьшается, плотность ПР-А возрастает, и процесс «переключается» на противоположный: токолитический эффект постепенно сходит на нет, происходит индукция сокращений, и **стартует родовая деятельность**<sup>6</sup>. Это один из важнейших механизмов (но не единственный) гормональной регуляции родов<sup>29</sup>.

В настоящее время изучают изменения уровней различных рецепторов **при акушерских осложнениях** (при невынашивании, преэклампсии), но пока рано делать какие-то однозначные выводы ввиду недостаточности научных данных. Например, установлено, что экспрессия ПР-А в трофобласте при выкидышах на ранних сроках значимо ниже, чем в материалах, полученных при плановых абортах<sup>30</sup>. Однако исследователям ещё не удалось ответить на вопрос, можно ли это обстоятельство считать причиной самопроизвольного выкидыша или же оно просто сопутствует невынашиванию.

Ещё один важный аспект, без которого невозможна «здоровая гестация», — **иммунотолерантность** — также зависит от прогестерона. Этот защитный (не только для конкретной беременности, но и для всего человеческого рода) механизм препятствует отторжению маткой семиаллогенного эмбриона. Бластоциста, содержащая 50% отцовских антигенов, чужеродных для матери, в ходе имплантации ведёт себя «агрессивно» по отношению к женскому организму. Тем не менее в норме «дружественный нейтралитет» (и даже помощь!) клеток и медиаторов иммунной системы позволяет гестации прогрессировать. Здесь прогестерон выступает в роли иммуномодулятора, обеспечивающего весь спектр защитных реакций<sup>31</sup>.

\* Детьярёва М.В., Бриль Ю.А. Нейрогенез и защита нервной системы плода и новорождённого. Роль прогестерона и его метаболитов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. №1 (30). С. 67–73.

## Формы разные — прогестерон один

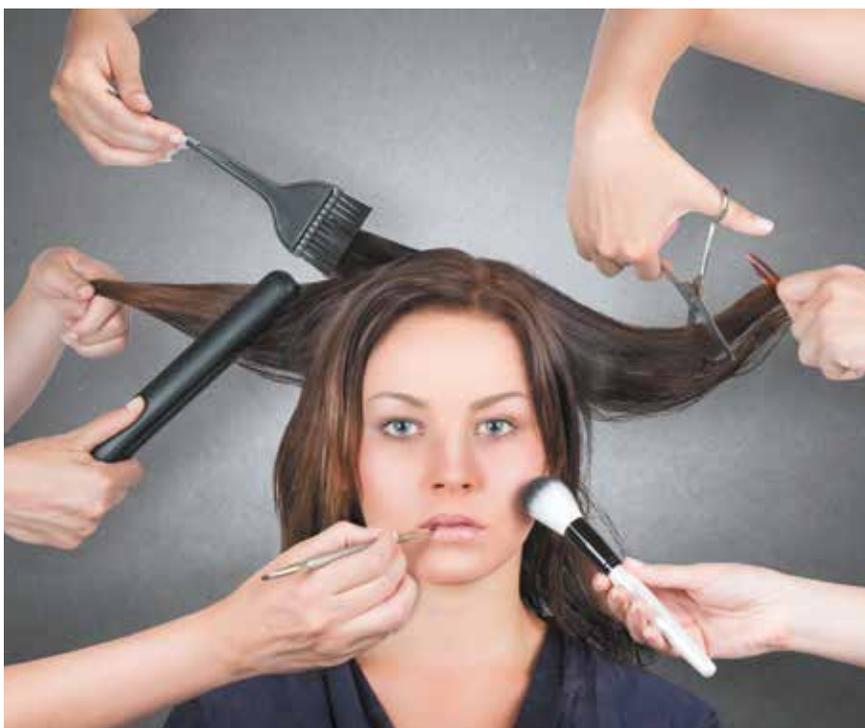
На современном фармацевтическом рынке до сих пор присутствует аналог первого лечебного препарата прогестерона — **масляный раствор для внутримышечных инъекций**. При таком пути введения действующее вещество не претерпевает столь значительных метаболических превращений, как при приёме *per os*, что позволяет прогнозировать и создавать оптимальную концентрацию в крови.

Однако, несмотря на это неоспоримое достоинство, масляный раствор лекарственного препарата не лишён существенных недостатков: при внутримышечном введении высока вероятность множества разнообразных **побочных эффектов** — как местных, так и системных (раздражение и выраженная боль в месте инъекции, образование абсцессов, гиперчувствительность, расстройства дефекации, тошнота, рвота, депрессия и т. д.). В этой связи применение прогестинов для внутримышечного введения **ограничено**<sup>33,34</sup>.

Первый гестаген для перорального приёма — дидрогестерон\* — появился в арсенале врачей в 1960-х годах. Среди его преимуществ можно отметить **высокую биодоступность, хорошую переносимость** и удобство приёма. Он подвергается биотрансформации в печени с образованием биологически активного метаболита 20-дигидродидрогестерона, который и реализует фармакологические эффекты, связываясь с рецепторами напрямую<sup>35</sup>.

В 1980-х годах была разработана микронизированная форма биоидентичного прогестерона для интравагинального введения. Такой способ применения позволяет **«обойти» первичную трансформацию** в печени, ускорить абсорбцию, обеспечить высокую биодоступность и возможность локального влияния на эндометрий<sup>36</sup>. Использование препарата не сопряжено с болевыми ощущениями (как при внутримышечном введении) и вызывает малое количество побочных эффектов.

Микронизированный прогестерон используют также и **трансдермально**, а с 2016 года в России одобрен и **пероральный приём**. С одной стороны, при-



© alphaspirit / Shutterstock / Fotodom

**[ Эффекты разных гестагенных средств отличаются. Так, трансдермальные формы не влияют на внутренние половые органы и не могут быть использованы для защиты эндометрия при терапии эстрогенами. ]**

менение внутрь удобнее для женщин, но при приёме *per os* концентрация действующего вещества в плазме крайне изменчива из-за особенностей метаболизма препарата в печени. Кроме того, возможны побочные эффекты в виде тошноты, головной боли и сонливости<sup>37</sup>.

Таким образом, в настоящее время в мировой акушерско-гинекологической практике применяют **препараты гестагенов** с разными путями введения: пероральным, интравагинальным, трансдермальным и внутримышечным. Каждая из лекарственных форм имеет свои нюансы воздействия на организм женщины и связанные с этим показания и противопоказания к использованию, что обязательно учитывает клиницист при назначении.

\* По химической структуре дидрогестерон — стереоизомер прогестерона, у которого метильная группа при 10-м атоме углерода находится не над плоскостью (в β-положении, как у эндогенного гормона), а ниже (в α-положении), тогда как атом водорода при 9-м — в β-положении вместо α. Ещё одна отличительная характеристика — дополнительная двойная связь между 6-м и 7-м атомами углерода.

## Двойная поддержка — множественный вред

**Клинические особенности** разных средств предопределены многими факторами:

- путём поступления препарата в организм;
- первичным прохождением через печень;
- метаболизмом и дополнительными эффектами его продуктов;
- степенью сродства к рецепторам прогестерона и других стероидных гормонов.

В результате, несмотря на общее происхождение, фармакологические **эффекты** гестагенных средств несколько **отличаются**<sup>38</sup>. Например, трансдермаль-

**[ «Комбинации» препаратов прогестерона могут вызывать логичные последствия: вместо усиления гестагенных реакций, направленных на сохранение беременности, повысится тонус миометрия — и риск выкидыша. ]**

ные формы не влияют на внутренние половые органы, в связи с чем имеют самые ограниченные показания (мастодиния, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия) и не могут быть использованы для защиты эндометрия при терапии эстрогенами<sup>39</sup>.

**Максимально широкий спектр показаний** зарегистрирован для дидрогестерона и микронизированного прогестерона (причём они несколько отличаются при разных путях введения): их назначают при прогестерондефицитных состояниях (при бесплодии, обусловленном недостаточностью лютеиновой фазы, при угрожающем выкидыше, при привычном невынашивании), по поводу нарушений менструального цикла, для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ. Дидрогестерон, кроме того, используют при эндометриозе, а микронизированный прогестерон — для профилактики преждевременных родов.

Неудивительно, что препараты, содержащие вещества со столь широким спектром действия в организме, могут оказывать **побочные эффекты**:

- общими для гестагенов считают депрессивные состояния, головную боль, изменения со стороны ЖКТ, нарушения менструальной функции, изменения со стороны молочных желёз;
- «персональными» — ожирение (при использовании инъекционных форм и дидрогестерона), гирсутизм (оксипрогестерона капроат\*), гемолитическую анемию (дидрогестерон), кожные изменения и холестаз (микронизированный прогестерон).

Важно, что перечисленные **нежелательные явления** с разной частотой развиваются даже при назначении препаратов в **терапевтических дозах**. Что ждёт пациентку, если врач решит обеспечить её «двойной» гестагенной поддержкой, назначив одновременно два средства? Как минимум в разы расширится и спектр нежелательных эффектов. Однако самое страшное последствие этих «благих

намерений» — вместо сохранения беременности будет достигнут **противоположный эффект**: невынашивание или другие гестационные осложнения<sup>40</sup>. Кроме того, терапия необоснованно подорожает<sup>41</sup>.

Поскольку терапевтические эффекты разных гестагенов опосредованы взаимодействием с **одними и теми же рецепторами**, «комбинации» препаратов прогестерона могут вызвать на первый взгляд парадоксальные, но на самом деле вполне логичные и предсказуемые последствия: например, на фоне чрезмерной стимуляции ядерных ПР-А будут заблокированы ПР-В, и вместо усиления гестагенных реакций, направленных на сохранение беременности, повысится тонус миометрия — и риск самопроизвольного аборта.

Помимо описанного выше механизма, неблагоприятные явления могут быть связаны со способностью прогестерона образовывать «лёгкие связи» не только со своими, но и с «чужими» рецепторами<sup>42</sup>. Разные прогестины в организме сначала будут **конкурировать** за коннект с «родными» белками, но соединится с ними только часть молекул действующих веществ с **большим сродством**. Остальные же, оказавшись не у дел, будут метаболизироваться и/или неуместно стимулировать эстрогеновые, андрогеновые и минералокортикоидные «передатчики», что также негативно отразится на общем терапевтическом действии. Таким образом, предсказать фармакоэффекты двух препаратов при воздействии на разные классы рецепторов к прогестерону (ядерные и связанные с мембранами) **абсолютно невозможно**.

К сожалению, в инструкциях к прогестинам **нет прямых указаний на недопустимость их сочетанного применения**, а есть лишь намёки на последствия такой порочной практики. Например, в регламентирующей приём дидрогестерона инструкции в разделе «Противопоказания» есть фраза: «...самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся

выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)»<sup>43</sup>. По сути, в этих словах завуалирована мысль, что дополнительное назначение дидрогестерона пациентке, получавшей какой-либо гестаген для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ, противопоказано.

Инструкция к препарату микронизированного прогестерона содержит перечень эффектов, развивающихся при передозировке медикамента, но чётко не указано, что эта ситуация возможна не только **при нарушении приёма** данного средства, но и при назначении двух и более разных препаратов этой группы<sup>44</sup>. Описание прогестерона в форме вагинального геля в этом аспекте крайне скудное: о случаях передозировки и о взаимодействии с другими средствами информации нет<sup>45</sup>.



У каждого препарата прогестерона есть своя «ниша» применения. Следовательно, в арсенале акушера-гинеколога должна присутствовать вся линейка средств. Разные формы прогестинов включены в утверждённые протоколы лечения в акушерско-гинекологической практике, что означает их **достаточную эффективность и безопасность** в конкретных клинических ситуациях и при соблюдении доз и сроков терапии.

Однако, выбирая гестагены, клиницист **ни в коем случае** не должен назначать одновременно **два препарата этой группы** (например, микронизированный прогестерон и дидрогестерон). Недопустимо также **превышать рекомендуемые дозы** и продолжительность лечения: вместо терапевтического эффекта такая «самодеятельность» может **спровоцировать выкидыш** и другие осложнения, а также приведёт к удорожанию терапии<sup>40,41</sup>. Чтобы обезопасить пациентку от ятрогенных осложнений, а себя — от ошибки, врачу нужно чётко следовать **актуальным клиническим рекомендациям** и инструкциям по медицинскому применению препаратов. 

\* Препарат не зарегистрирован в России для применения у беременных.

Библиографию см. на с. 92–95.

# «НЕ ВЕРЮ!»

КРИЗИС ДОВЕРИЯ В РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ:  
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРА СОЦИАЛЬНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ  
«ПЛАТФОРМА»<sup>1</sup> И ДАННЫЕ ВЦИОМ<sup>2</sup>



**Опрос ВЦИОМ:**  
декабрь 2019 года,  
1600 респондентов  
старше 18 лет;  
случайная выборка  
из полного списка  
телефонных  
номеров России.



34%

россиян  
не доверяют  
врачу

11%

полагают, что он  
заинтересован  
в их здоровье

Форум здоровья



41%

пациентов  
перепроверяют  
диагноз и назначения



31%

считают, что клини-  
цист должен нести  
персональную  
ответственность  
за качество лечения

42%

граждан готовы  
идти к прокурору  
в случае врачебной  
ошибки



42%

врачей считают,  
что их предписания  
не выполняются

75%

респондентов выступают  
за внешний контроль  
качества медицинских услуг



**Вывод:** Большинство населения недоволено системой здравоохранения и не доверяет врачам, но, пока все находятся «по разные стороны баррикад», изменить ситуацию невозможно. «Закручивание гаек» проблемы не решит, необходима активная просветительская работа. А врачам нужно знать больше и лечить лучше — это и будет основой защитной стратегии профессионального сообщества!

1 URL: <http://pltf.ru/2019/12/11/krizis-doverija-v-rossijskoj-medicine-issledovanie/>.

2 URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=10067>.