



MARC

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
репродуктивной медицины

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Утверждён Протоколом №4П-16
Президиума Правления

Междисциплинарной ассоциации
специалистов репродуктивной
медицины (МАРС) от 28 июня 2016
года

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва

2016

StatusPraesens

Profmedia



Подари свет жизни



На правах рекламы

дюфастон®

дидрогестерон

Созданный светом

ДЮФАСТОН®. МНН: дидрогестерон. **Регистрационный номер:** П N011987/01. **Показания к применению:** прогестероновая недостаточность. Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью; угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона); предменструальный синдром; дисменорея, нерегулярные менструации; вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами); дисфункциональные маточные кровотечения. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. **С осторожностью:** кожный зуд во время предшествовавшей беременности. В настоящее время нет данных об отрицательном действии дидрогестерона у пациентов с хронической почечной недостаточностью. **Применение во время беременности и лактации:** препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению). Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** применяется внутрь. Эндометриоз: 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью): 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном аборте. Угрожающий аборт: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный аборт: 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисменорея: 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла. Нерегулярные менструации: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестероновый препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг. **Побочное действие:** головная боль/мигрень, повышенная чувствительность молочных желез, аллергические реакции, такие как кожная сыпь, зуд, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** при случайном приеме в дозе значительно выше терапевтической рекомендуется промывание желудка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) могут ускорять метаболизм дидрогестерона и снижать эффект. **Особые указания:** у некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Пациентов следует тщательно обследовать при наличии в анамнезе прогестерон-зависимой опухоли (например, менингиомы), а также в случае ее прогрессирования во время беременности или в течение предшествовавшей гормональной терапии. Пациентам с генетически обусловленной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать данный препарат. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМЛ от 11.02.2016.**



MARC

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
репродуктивной медицины

Профессиональная организация, объединяющая на добровольных началах врачей различных специальностей, работающих в области репродуктивной медицины. Ассоциация образована 10 сентября 2013 года в целях обеспечения информационной поддержки и **высокого уровня профессиональной компетенции** врачей, достижения консенсуса по ключевым вопросам службы **охраны материнства и детства**, содействия научно-исследовательской и практической деятельности в сфере репродуктивной медицины (планирование семьи, лечение бесплодия, контрацепция).

Основные направления деятельности MARC

- Содействие организации **научных программ** конференций, семинаров, школ, мастер-классов и других информационных мероприятий для специалистов репродуктивной медицины. Научная поддержка Информационно-образовательного проекта №1 с ежемесячной рассылкой специально подготовленных брошюр для врачей по вопросам профилактики, диагностики и лечения заболеваний и состояний, негативно влияющих на репродуктивную функцию. Подготовка материалов для публикации в официальном печатном органе MARC — научно-практическом журнале для врачей «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак».

Подготовка клинических протоколов, отражающих консенсус членов MARC по ключевым вопросам репродуктивной медицины.

Подготовка информационных материалов для пациентов по вопросам планирования семьи, контрацепции, профилактики аборт, осложнений беременности и родов, врождённых пороков развития плода.

- Научная и идеологическая поддержка Национальной профессиональной премии «Репродуктивное завтра России».

Президент Ассоциации МАРС —
засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский

Контакты

www.mars-repro.ru; e-mail:
info@mars-repro.ru; тел./факс: +7
(499) 346 3902, доб. 510; моб. тел.:
+7 (926) 362 7732

УДК 618.2
ББК 57.16
П71

Прегравидарная подготовка : клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский П71 и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.

ISBN 978-5-9908734-0-7



Утверждён Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года, Москва.

Настоящий клинический протокол отражает **консенсус экспертов** по вопросам прегравидарной подготовки супружеских пар в различных клинических ситуациях, основанный на изучении отечественной и мировой доказательной базы. Для оценки значимости конкретных рекомендаций использована рейтинговая система качества имеющихся доказательств (A–D). На момент принятия данного клинического протокола **других документов**, созданных российскими профессиональными медицинскими сообществами, регламентирующих действия врача акушера-гинеколога в период подготовки пациентки к беременности и охватывающих все категории женщин репродуктивного возраста, **не издано**. Документ прошёл два общественных обсуждения в рамках общероссийских конференций (февраль и апрель 2016 года); над его созданием и совершенствованием работали более 60 специалистов из разных областей медицины.

Клинический протокол предназначен для врачей акушеров-гинекологов, руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей факультетов повышения квалификации медицинских работников и последипломного образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2
ББК 57.16

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология создания клинического протокола	5	микроэлементов	17	2.6.1. Дотация фолатов	18
1. Общие положения	7	2.6.2. Дополнительный приём йода	21	2.6.3. Профилактика железодефицита	21
1.1. О обоснование необходимости прегравидарной подготовки	7	2.6.4. Коррекция дефицита витамина D	22	2.6.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот	22
1.2. Термины и определения	8	2.7. Коррекция вагинального микробиоценоза	23	3. Дополнительные мероприятия у женщин с гинекологическими заболеваниями и отягощённым акушерским анамнезом	23
1.3. Интергенетический интервал	9	3.1. Восстановление эндометрия	24	3.1. Восстановление эндометрия	24
1.3.1. Интергенетический интервал после родов	9	3.2. Коррекция недостаточности лютеиновой фазы	25	3.2. Коррекция недостаточности лютеиновой фазы	25
1.3.2. Послеродовая контрацепция	9	3.3. Синдром поликистозных яичников	26	3.3. Синдром поликистозных яичников	26
1.3.3. «Период покоя» после выкидыша	10	3.4. Воспалительные заболевания органов малого таза	26	3.4. Воспалительные заболевания органов малого таза	26
1.4. Акушерский риск и возраст беременной	10	3.5. Кесарево сечение в анамнезе	28	3.5. Кесарево сечение в анамнезе	28
2. Прегравидарное обследование и подготовка условно здоровых пар	10	3.6. Заболевания шейки матки и папилломавирусная инфекция	28	3.6. Заболевания шейки матки и папилломавирусная инфекция	28
2.1. Прегравидарное консультирование	11	3.7. Эндометриоз. Прегравидарная тактика	28	3.7. Эндометриоз. Прегравидарная тактика	28
2.2. Первичное обследование	11	3.8. Общие принципы амбулаторного лечения бесплодия	30	3.8. Общие принципы амбулаторного лечения бесплодия	30
2.2.1. Сбор анамнеза	12	4. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с экстрагенитальными заболеваниями	30	4. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с экстрагенитальными заболеваниями	30
2.2.2. Физикальное обследование женщины	13	4.1. Эндокринные заболевания	30	4.1. Эндокринные заболевания	30
2.2.3. Оценка вагинального биоценоза	13	4.1.1. Гиперпролактинемия	31	4.1.1. Гиперпролактинемия	31
2.2.4. Оценка обмена железа	14				
2.2.5. Консультации специалистов	15				
2.3. Модификация образа жизни	15				
2.4. Прегравидарная вакцинация	16				
2.5. Профилактика резус-конфликта	16				
2.6. Дотация витаминов и					

4.1.2. Болезни щитовидной железы.	32	5.5. Мероприятия, рекомендуемые пациенткам с наследственными тромбофилиями	39
4.1.3. Сахарный диабет.	32	5.6. Элиминация инфекционных факторов	40
4.1.4. Ожирение и избыточная масса тела	33	5.7. Компенсация эндокринных факторов бесплодия	40
4.2. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия	33	5.8. Коррекция «мужского фактора»	41
4.3. Воспалительные заболевания почек и мочевых путей, бессимптомная бактериурия	34	5.9. Коррекция психоэмоциональных нарушений	42
4.4. Заболевания сердца и артериальная гипертензия	35	6. Мероприятия, противопоказанные в период прегравидарной подготовки	42
4.5. Заболевания желудочно-кишечного тракта.	36	6.1. Минимализм	42
5. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе	37	6.2. Фортификация рациона питания	43
5.1. Распространённость и причины	38	6.3. Полипрагмазия	43
5.2. Генетическое обследование.	38	6.4. Профилактическая санация влагалища	43
5.3. Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов	38	Литература	46
5.4. Антифосфолипидный синдром и невынашивание	39	Краткий справочник по доказательной базе некоторых препаратов и БАД, используемых в прегравидарной подготовке	54
		Базовый перечень	55
		Дополнительный перечень для пациенток с гинекологическими заболеваниями и отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом	63

Список сокращений

- ASCUS — a typical squamous cells of undetermined significance, атипические клетки плоского эпителия неопределённого значения
- HB_sAg — h epatitis B surface antigen, поверхностный антиген вируса гепатита В
- HCVAg — h epatitis C virus antigen, антиген вируса гепатита С
- HSIL — high squamous intraepithelial lesion, высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

LSIL — low squamous intraepithelial lesion, низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

MCH — mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV — mean cell volume, средний объём эритроцита

RDW — red blood cell distribution width, распределение эритроцитов по объёму; показатель анизоцитоза

АД — артериальное давление

АМГ — антимюллеров гормон

АГ — артериальная гипертензия

АТ — антитело

АФС — антифосфолипидный синдром

БВ — бактериальный вагиноз

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВПр — врождённый порок развития

ВРТ — вспомогательная репродуктивная технология

ВПЧ — вирус папилломы человека

ВТЭ — венозная тромбоэмболия

ДНТ — дефект нервной трубки

ЖДА — железодефицитная анемия

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗРП — задержка роста плода

ИМТ — индекс массы тела

ИППП — инфекции, передаваемые половым путём

КОК — комбинированный оральные контрацептив

МАРС — Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины

НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

ПП — прегравидарная подготовка

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СПКЯ — синдром поликистозных яичников

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЦНС — центральная нервная система

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА

Настоящий клинический протокол разработан группой экспертов в области акушерства и гинекологии и смежных специальностей по инициативе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС).

Члены Рабочей группы и эксперты, участвовавшие в подготовке клинического протокола, заявляют об **отсутствии потенциального конфликта интересов** в отношении упоминаемых продуктов и услуг (личной заинтересованности, способной привести к заключениям, не отвечающим интересам пациентов, системы здравоохранения и общества в целом).

Клинический протокол разработан с учётом **порядков** оказания медицинской помощи и **стандартов** медицинской помощи, утверждённых Минздравом России, **клинических рекомендаций** (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, данных **доказательной медицины** и **ГОСТа Р 56034–2014**.

Этапы подготовки клинического протокола

Этап I. Подготовка первого варианта текста силами Рабочей группы

При отборе публикаций, пригодных в качестве источников доказательств, была изучена методология каждого цитируемого исследования для подтверждения валидности и **оценки качества** изложенных рекомендаций. Для снижения риска возможных ошибок каждое исследование независимо оценивали как минимум два

участника Рабочей группы. Все возникавшие разногласия дополнительно обсуждали с участником Экспертной группы. При затруднениях в достижении консенсуса вопрос обсуждали с привлечением других участников Экспертной группы.

Этап II. Общественные обсуждения и доработка текста

Первый вариант текста был распространён среди делегатов II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (18–20 февраля 2016 года, Санкт-Петербург). В рамках мероприятия 19 февраля 2016 года состоялось **первое общественное обсуждение** документа. Затем в течение 55 дней после окончания конференции Рабочая группа принимала и обобщала замечания и предложения членов МАРС, обсуждала их с участниками Экспертной группы и вносила исправления в текст.

Вторая версия клинического протокола была представлена на **второе общественное обсуждение**, состоявшееся 15 апреля 2016 года в рамках Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Московские чтения» (14–16 апреля 2016 года, Москва). В течение последующих 60 дней Рабочая группа принимала замечания и предложения членов МАРС, которые обсуждали с участниками Экспертной группы и учитывали при доработке клинического протокола.

Этап III. Окончательная экспертиза

Для дополнительного контроля качества клинический протокол был в третий раз проанализирован с привлечением независимых научных экспертов. Было получено подтверждение, что все замечания и комментарии приняты во внимание, а риск системных ошибок сведён к минимуму. Проведено рецензирование.

Окончательная версия «Клинического протокола по прегравидарной подготовке» **утверждена протоколом Президиума МАРС 28 июня 2016 года и рекомендована для практической работы.**

Ранжирование доказательств

В клиническом протоколе использована система ранжирования качества доказательств, приведённая в табл. 1.

Таблица 1. Система ранжирования качества доказательств

Уровень достоверности	Вид исследования
A	Систематический обзор и/или метаанализ рандомизированных клинических исследований
B	Систематический обзор когортных исследований; отдельное когортное исследование; систематический обзор исследований в дизайне «случай–контроль»; отдельное исследование в дизайне «случай–контроль»; рандомизированное клиническое исследование
C	Серия случаев

Распространение клинического протокола

Документ распространяется по электронной почте и в виде брошюры путём почтовой рассылки специалистам, давшим своё согласие на включение своих персональных данных в базу врачей в рамках информационных проектов журнала «StatusPraesens. Акушерство, гинекология, бесплодный брак» (официальный печатный орган МАРС). Кроме того, документ размещён в свободном доступе на сайте МАРС.

Рецензенты: президент Общества специалистов доказательной медицины проф. **Власов В.В.** (Москва), засл. врач РФ проф. **Манухин И.Б.** (Москва).

Авторы-разработчики: засл. деятель науки РФ, проф. **Радзинский В.Е.**, президент МАРС (Москва), проф. **Пустотина О.А.** (Москва), проф. **Верижникова Е.В.** (Саратов), проф. **Дикке Г.Б.** (Москва), доц. **Иловойская И.А.** (Москва), докт. мед. наук **Курмачёва Н.А.** (Саратов), канд. мед. наук **Маклецова С.А.**, исполнительный директор МАРС (Москва), проф. **Максимова Ю.В.** (Новосибирск), **Симоновская Х.Ю.**

Экспертная группа: засл. деятель науки РФ, проф. **Радзинский В.Е.**, президент МАРС (Москва), проф. **Аганезова Н.В.** (Санкт-Петербург), канд. мед. наук **Алеев И.А.** (Москва), проф. **Артымук Н.В.** (Кемерово), проф. **Балан В.Е.** (Москва), проф. **Башмакова Н.В.** (Екатеринбург), доц. **Волков Р.В.** (Новосибирск), проф. **Головченко О.В.** (Белгород), проф. **Гомберг М.А.** (Москва), проф. **Гордон К.В.** (Сочи), канд. биол. наук **Гущин А.Е.** (Москва), канд. мед. наук **Давыденко Н.Б.** (Екатеринбург), проф. **Евтушенко И.Д.** (Томск), проф. **Зазерская И.Е.** (Санкт-Петербург), **Иванов А.В.** (Москва), проф. **Кукарская И.И.** (Тюмень), проф. **Лебеденко Е.Ю.** (Ростов-на-Дону), проф. **Логутова Л.С.** (Москва), докт. мед. наук **Мальгина Г.Б.** (Екатеринбург), проф. **Мингалёва Н.В.** (Краснодар), проф. **Михайлов А.В.** (Санкт-Петербург), проф. **Михельсон А.Ф.** (Ростов-на-Дону), проф. **Олина А.А.** (Пермь), проф. **Протопопова Н.В.** (Иркутск), проф. **Сахутдинова И.В.** (Уфа), засл. деятель науки РФ, проф. **Петрухин В.А.** (Москва), засл. деятель науки РФ, проф. **Посисеева Л.В.** (Москва), проф. **Роговская С.И.** (Москва), **Руднева О.Д.** (Москва), проф. **Рымашевский А.Н.** (Ростов-на-Дону), проф. **Савичева А.М.** (Санкт-Петербург), проф. **Сакиева К.Ж.** (Актюбинск, Казахстан), проф. **Синчихин С.П.** (Астрахань), проф. **Стуклов Н.И.** (Москва), проф. **Ткаченко Л.В.** (Волгоград), проф. **Фаткуллин И.Ф.** (Казань), проф. **Хамошина М.Б.** (Москва), проф. **Хрянин А.А.** (Новосибирск), проф. **Цхай В.Б.** (Красноярск), доц. **Шестакова И.Г.** (Москва), проф. **Шилин Д.Е.** (Москва).

Рабочая группа: канд. мед. наук **Бадалова Л.А.** (Москва), докт. мед. наук **Брюхина Е.В.** (Челябинск), проф. **Виноградова О.П.** (Пенза), проф. **Волков В.Г.** (Тула), проф. **Газазян М.Г.** (Курск), **Гайнанова Н.Н.** (Казань), проф. **Духин А.О.** (Москва), доц. **Емельяненко Е.С.** (Ростов-на-Дону–Москва), проф. **Ёлгина С.И.** (Кемерово), проф. **Замалева Р.С.** (Казань), канд. мед. наук **Иванова О.М.** (Южно-Сахалинск), проф. **Кисина В.И.** (Москва), канд. мед. наук **Кудрявцева Е.В.** (Екатеринбург), проф. **Кузнецова И.В.** (Москва), **Латкина Н.В.** (Новосибирск), канд. мед. наук **Мителёва Т.Ю.** (Москва), **Миров А.И.** (Рязань), канд. мед. наук **Молчанова И.В.** (Барнаул), **Мравян С.Р.** (Москва), докт. мед. наук **Набока Ю.Л.** (Ростов-на-Дону), проф. **Назаров С.Б.** (Иваново), проф. **Овсянникова Т.В.** (Москва), проф. **Перфильева Г.Н.** (Барнаул), докт. мед. наук **Савельева И.В.** (Омск), проф. **Сакиева К.Ж.** (Актюбинск, Казахстан), канд. мед. наук **Сильвестрова Г.А.** (Москва), **Ступин Д.А.** (Иркутск), проф. **Тетелютина Ф.К.** (Ижевск), **Трайкина Н.Б.** (Нижевартовск), проф. **Ушакова Г.А.** (Кемерово), проф. **Харкевич О.Н.** (Рязань), проф. **Хасанов А.А.** (Казань).

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Рационально спланированная заблаговременная прегравидарная подготовка (ПП, подготовка к беременности) значительно снижает вероятность рождения детей с **врождёнными пороками развития** (ВПР): дефектами нервной трубки (ДНТ), пороками сердца и другими врождёнными аномалиями, не связанными с наследственными дефектами, но обусловленными микронутриентным статусом матери^А.

2. При ПП коррекция дефицита микронутриентов у будущей матери достоверно положительно влияет на **соматическое здоровье, когнитивные способности и продолжительность жизни её будущего ребёнка**^А.

3. Прегравидарное консультирование (с дальнейшей развёрнутой ПП) необходимо проводить **всем женщинам** репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, если пациентка **не использует надёжную контрацепцию либо не против наступления беременности** (не будет её прерывать)^А.

4. Прегравидарное обследование и устранение выявленных нарушений в состоянии здоровья женщины снижают риск **осложнений** беременности, родов и послеродового периода^А.

5. Репродуктивное просвещение и прегравидарное консультирование — безальтернативные методы повышения **информированности населения** по вопросам сохранения репродуктивного здоровья, профилактики абортов и приверженности ПП^А.

6. В интересах сохранения здоровья матери и ребёнка **интергенетический интервал** должен составлять **не менее 24+9 мес** (время от родоразрешения до зачатия плюс длительность гестации)^А. Аналогичный оптимальный срок должен быть предусмотрен между последовательными родами в случае, если анамнез пациентки отягощён **кесаревым сечением**. При наличии экстрагенитальных заболеваний оптимальная длительность интергенетического интервала зависит от сроков их компенсации. Единственный путь гарантированного обеспечения оптимального интергенетического интервала — **рациональная контрацепция**.

7. Наилучший период для наступления последующей беременности **после самопроизвольного аборта** — 3–6 мес^В.

8. Акушерский и перинатальный риски минимальны у пациенток в **возрастной группе 19– 35 лет**; беременность и роды у женщин моложе 19 и старше 35 лет сопряжены с повышением вероятности различных осложнений для матери и плода^А.

1.1. Обоснование необходимости прегравидарной подготовки

Прегравидарная подготовка — комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции **конкретной супружеской пары**. ПП необходима обоим будущим родителям, поскольку и мужчина, и женщина в равной мере обеспечивают эмбрион

генетическим материалом и совместно несут ответственность за здоровье ребёнка¹. Главная задача ПП — к орригировать имеющиеся нарушения здоровья родителей с тем, чтобы пара вступила в гестационный период **в наилучшем состоянии здоровья** и полной психологической готовности.

Согласно бюллетеню ВОЗ «Политика преконцепционной подготовки»², прегравидарное консультирование необходимо проводить **всем женщинам** репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, если пациентка **не использует надёжную контрацепцию либо не против беременности** (не будет её прерывать).

Системно проводимая ПП отражается не только на судьбах конкретных супружеских пар, но и на популяционных показателях, обеспечивая снижение³⁻¹⁰:

- уровня **материнской смертности и заболеваемости**;
- у ровня **перинатальной смертности и заболеваемости**, в том числе недоношенных новорождённых;

р аспространённости **ВПР, хромосомных аномалий** и нарушений функционального развития плода (включая синдром Дауна), сформировавшихся на фоне дефицита фолатов и микроэлементов (йода, железа и др.);

- частоты **преждевременных родов**, особенно ранних и сверхранних;
- социальных и **экономических последствий** для общества, связанных с выхаживанием и реабилитацией детей-инвалидов;
- количества **осложнённых беременностей**, требующих госпитализации;
- вероятности **самопроизвольных абортов** в условно предотвратимых случаях (вследствие инфекционных причин, при потенциально курабельных аномалиях развития матки, на фоне абсолютного или относительного прогестеронодефицита в период лютеоплацентарного перехода), поскольку такие выкидыши, как правило, этиологически не связаны с генетической выбраковкой дефектных эмбрионов.

Оптимальный микронутриентный статус женщины перед зачатием благоприятно отражается на соматическом здоровье, когнитивных способностях и продолжительности жизни будущего ребёнка^{11–14}.

Значительная доля беременностей в России, как и во всём мире, — незапланированные. По данным общеевропейской научно-образовательной программы СНОISE, несмотря на обилие контрацептивных возможностей, показатель незапланированных беременностей достигает 39,8%¹⁵. Из 10 тыс. россиянок, имевших хотя бы одну беременность в

период с 2006 по 2011 год, 37% ответили, что последнее по счёту зачатие произошло незапланированно¹⁶. Это означает, что примерно в 40% ситуаций **возможность профилактического консультирования и ПП** отсутствует. Поскольку к моменту установления факта беременности (2–3-я неделя после зачатия) многие органы и системы плода заложены, большинство стратегий по предупреждению неблагоприятных исходов беременности (включая профилактику ВПР плода) неэффективны.

Как и любая другая профилактика, ПП гораздо эффективнее, чем лечение и реабилитация в случае гестационной неудачи. Тем не менее в РФ доля пар, прошедших ПП, **не превышает 4%**¹⁷ по причине недостаточной осведомлённости будущих родителей о важности и пользе подобных мероприятий. Пропаганда заблаговременного планирования беременности как важная часть здорового образа жизни — обязательный этап врачебной активности в рамках ПП, хотя в целом для этого необходима разработка государственных программ, которые в настоящее время в РФ отсутствуют. В целом ПП (и прегравидарное консультирование как её составную часть) следует рассматривать как реализацию **конституционного права каждого гражданина РФ** на охрану здоровья и медицинскую помощь, меру государственной защиты и поддержки семьи, материнства и детства.

Избежать **избыточности ПП** позволяет дифференцированный подход, основанный на выделении **групп высокого риска**¹⁷. При этом ПП в минимальном объёме целесообразна для всех супружеских пар, планирующих беременность, а глубина последующего обследования и спектр назначений

зависят от результатов первичного обследования.

1.2. Термины и определения

Прегравидарная подготовка (от лат. *gravi-* да — б еременная, *pre* — п редшествующий) — комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку половых партнёров к зачатию, последующему вынашиванию беременности и рождению здорового ребёнка; обеспечение оптимального уровня их физической и психологической готовности к наступлению беременности на основе оценки **факторов риска** (медицинских, социально-экономических, культурных и др.) и проведение мероприятий по уменьшению или устранению их воздействия. Термин «прегравидарная подготовка» используют только в РФ, зарубежный аналог — «преконцепционная подготовка», или «преконцепция» (англ. *conceptus* — о плодворённое яйцо, продукт зачатия).

Планирование семьи — комплекс мероприятий, направленных на снижение числа абортс с целью уменьшения материнской и младенческой заболеваемости и смертности, а также на достижение оптимального интергенетического интервала¹⁸.

Интергенетический интервал (от лат. *inter* — м ежду и греч. *genesis* — рождение) — период времени между предыдущими и последующими родами. При планировании семьи также учитывают временные интервалы между родами и последующей беременностью и между

самопроизвольным абортс и последующей беременностью.

Репродуктивное просвещение — комплекс мероприятий, направленных на повышение информированности населения о правах, возможностях и наиболее целесообразных тактиках в области сохранения здоровья при реализации сексуальной и репродуктивной функции. В протоколе Коллегии Минздрава РФ от 15.10.2002 года №15 отмечено, что репродуктивное просвещение молодёжи приводит к значительному снижению числа абортс у подростков.

Перинатальный риск — в ероятность смерти или болезни плода и новорождённого в перинатальном периоде.

Акушерский риск — вероятность негативных последствий для жизни и здоровья **женщины** при беременности, в родах и послеродовом периоде, а также риск для **новорождённого**. В рамках обсуждаемого показателя также принимают во внимание риски материнской смерти, по отношению к которым не употребляют термин «перинатальный риск». **Стратегия снижения акушерского риска** состоит не только в ликвидации неблагоприятных факторов, но и в предупреждении их воздействия.

1.3. Интергенетический интервал

1.3.1. Интергенетический интервал после родов

По данным ряда популяционных и рандомизированных исследований, слишком короткий промежуток между

последовательными родами значительно повышает риск^{19–22}:

- ВПР;
- с смерти плода или новорождённого;
- преждевременных родов;
- рождения маловесных детей;
- заболеваний матери и новорождённого.

Чрезмерное удлинение интергенетического интервала также увеличивает частоту неблагоприятных перинатальных исходов^{21,22}.

В отличие от рекомендаций ВОЗ 1970 года, предусматривавших необходимость 2-летнего интервала между родами, современные установки ВОЗ (2013) регламентируют оптимальный интергенетический интервал между двумя последовательными родами длительностью **24+9 мес** (промежуток времени между родами и следующим зачатием плюс 9 мес гестации)²³. Этот срок достаточен и после **оперативного родоразрешения** для стабилизации рубца на матке и снижения риска разрыва матки в ходе следующей беременности, а также для уменьшения вероятности врастания плаценты в рубец (*placenta accreta*). В то же время есть исследования, подтверждающие ещё более значимую минимизацию риска осложнений при увеличении интергенетического

п одкожные контрацептивные имплантаты — с 6 нед после родов, а при условии дополнительного наблюдения — с 3-х суток*;

- в нутриматочные системы с левоноргестрелом (через 4 нед после естественных родов либо через 6 нед после кесарева сечения) или медью (в первые 48 ч или через 4 нед после родов).

Комбинированные эстроген-гестагенные средства допустимо назначать через 6 мес после родов без прекращения грудного вскармливания²⁷. Если женщина не кормит грудью, она может начать использовать комбинированные препараты через 42 дня после родоразрешения; при необходимости более раннего назначения следует оценить риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

В целом **гормональная контрацепция** в 1,9 раза лучше обеспечивает оптимальный интергенетический интервал, чем барьерные методы. Методы **продолгованной**

интервала **до 5 лет** после кесарева сечения²⁴.

1.3.2. Послеродовая контрацепция

Единственный путь гарантированного соблюдения оптимального интергенетического интервала — адекватная послеродовая контрацепция²⁵.

Для обеспечения адекватной послеродовой контрацепции необходимо консультировать женщину **до выписки из родильного дома**, а лучше обсудить этот вопрос ещё во время беременности.

Лактационную аменорею следует считать надёжным методом предохранения от наступления беременности **только в первые 6 мес** после родов и при **неукоснительном** соблюдении следующих условий²⁶:

- на фоне эксклюзивного грудного вскармливания по требованию — без допаивания и докорма;
- при отсутствии кровянистых выделений из влагалища по истечении 56 дней после родов.

Через 6 мес с момента родоразрешения, а также при **частичном** грудном вскармливании необходимо использовать **дополнительные методы, разрешённые во время кормления грудью²⁷**:

- барьерную контрацепцию;
- ч исто прогестиновые оральные контрацептивы — сразу после родов;

п одкожные контрацептивные имплантаты — с 6 нед после родов, а при условии дополнительного наблюдения — с 3-х суток*;

- в нутриматочные системы с левоноргестрелом (через 4 нед после естественных родов либо через 6 нед после кесарева сечения) или медью (в первые 48 ч или через 4 нед после родов).

Комбинированные эстроген-гестагенные средства допустимо назначать через 6 мес после родов без прекращения грудного вскармливания²⁷. Если женщина не кормит грудью, она может начать использовать комбинированные препараты через 42 дня после родоразрешения; при необходимости более раннего назначения следует оценить риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

В целом **гормональная контрацепция** в 1,9 раза лучше обеспечивает оптимальный интергенетический интервал, чем барьерные методы. Методы **продолгованной**

гормональной контрацепции, эффективность которых не зависит от организованности пользовательниц, улучшают данный показатель в 3,9 раза²⁸.

1.3.3. «Период покоя» после выкидыша

Наилучшее время для наступления новой беременности — период **3–6 мес** после самопроизвольного аборта. По сравнению с зачатием, произошедшим позднее, в это время **значимо ниже частота** повторного выкидыша, эктопической беременности, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, кесарева сечения и индуцированных родов²⁹.

Взаимосвязь неблагоприятных исходов с сокращением интервала между завершением предыдущей беременности и новым зачатием до 3 мес, как и рекомендации о минимальном 6-месячном «периоде покоя», не подтверждена³⁰.

1.4. Акушерский риск и возраст беременной

Возраст женщины достоверно влияет на степень акушерского риска. Беременность в **возрасте 15–19 лет** сопряжена с повышенным риском анемии, преждевременных родов и преэклампсии в сравнении с беременными в возрасте 20–35 лет³¹.

Беременные **старше 35 лет** ещё более подвержены акушерскому риску: значительно возрастает частота преждевременных родов³², рождения маловесного ребёнка, артериальной гипертензии, гестационного диабета, предлежания и отслойки плаценты. У женщин в возрасте старше 35 лет также увеличен риск ВПР и хромосомных аномалий плода. Риск гибели от причин, связанных с беременностью и родами, у женщин 35–39 лет в 2,5 раза выше, а после 40 лет — в 5,3 раза выше, чем в возрастной категории 20–30 лет³³.

Поскольку возраст — немодифицируемый фактор риска, пациентки старше 35 лет особенно нуждаются в **расширенной ПП** для снижения акушерского риска и улучшения репродуктивного прогноза.

2. ПРЕГНАВИДАРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ПАР

Прекоцепционная **оценка** факторов риска и **коррекция** выявленных нарушений — наилучший способ снижения вероятности неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов^{4,34}. Целесообразно соблюдать следующий порядок действий.

1. Прегнавидарное консультирование. Цель — мотивация пары на осознанную подготовку к будущей беременности. Врач даёт рекомендации по модификации образа жизни.

2. Первичное обследование. Цель — выявить возможные факторы риска; имеет скрининговый характер.

* В первые 48 ч после родов физиологическое снижение концентрации прогестерона необходимо для становления лактации.

3. Рутинные профилактические рекомендации всем условно здоровым парам. В числе основных назначений — коррекция распространённых в популяции дефицитных состояний по микронутриентам (витамины и микроэлементы), при необходимости — в акцинация против краснухи, ветряной оспы и кори. В случае конфликтной резус- принадлежности половых партнёров следует дать разъяснения о необходимости, методах и сроках гравидарной профилактики и защиты плода от последствий резус- конфликта.

4. Углублённое обследование и лечебно-профилактические мероприятия, основанные на выявленных факторах риска при первичном обследовании: женщин с отягощённым анамнезом (в том числе акушерско-гинекологическим), а также при нарушениях состояния здоровья будущего отца (в том числе при снижении фертильности).

2.1. Прегравидарное консультирование

Прегравидарное консультирование по вопросам профилактики возможных рисков для беременности следует осуществлять **как минимум за 3 мес** до планируемого зачатия.

Прегравидарное консультирование как част- ный случай репродуктивного просвещения осуществляет **акушер- гинеколог**. Тем не менее **врач любой специальности**, которому стало известно о репродуктивных намерениях пациентки, должен сообщать ей о необходимости ПП и рекомендовать соответствующую консультацию³⁵. До момента внедрения в обязательные образовательные программы предмета

«репродуктивное просвещение» **междисциплинарное** прегравидарное консультирование остаётся единственной возможностью повышения информированности будущих родителей по данному вопросу и мотиватором для рационального репродуктивного поведения.

В процессе прегравидарного консультирования следует обсудить необходимость и последовательность диагностических и профилактических мероприятий, ответить на возникшие вопросы и дать рекомендации по модификации образа жизни. Желательно уже с этапа ПП начинать психологическую подготовку к будущим родам.

Использование печатных материалов (памяток) существенно повышает эффективность прегравидарного консультирования и ПП в целом^{36,37}.

2.2. Первичное обследование

Ключевые рекомендации

Первичное обследование целесообразно проводить **как минимум за 3 мес** до предполагаемого зачатия.

Базовый объём первичного обследования в рамках ПП включает следующие пункты.

1. Сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование

- Сбор персонального и семейного анамнеза **обоих** партнёров.
- Антропометрия: измерение роста, оценка массы тела, подсчёт индекса массы тела (ИМТ), коэффициента объёма талии/объём бёдер (норма: до 0,85 у женщин, до 0,90 у мужчин включительно³⁸).

- Измерение артериального давления (АД), подсчёт частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС).
- Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата, молочных желёз.

2. Акушерско-гинекологическое обследование, оценка вагинальной микрофлоры и цитологических мазков

- Влагищное исследование при помощи зеркал со взятием мазков.
- Оценка характера влагищного отделяемого, определение его pH; при понижении кислотности — аминный тест (важно исключить БВ на основании критериев Амслея).
- Бимануальное влагищное исследование.
- Микроскопия отделяемого половых путей женщины для выявления ключевых клеток, почкующихся и мицеллярных форм грибов рода *Candida*.
- Исследование отделяемого женских половых органов на инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), методом ПЦР (качественное исследование) для определения *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*³⁹.
Цитологическое исследование мазков с области эктоцервикса и из цервикального канала (ПАП-тест) с возможным одновременным анализом образцов на типы вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска у женщин 30 лет и старше.

3. Лабораторные исследования крови и мочи Обязательно

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и

определением морфологических характеристик эритроцитов*.

- Определение группы крови и резус-фактора (при отрицательном резус-факторе женщины необходимо уточнить резус-принадлежность партнёра)**.
- Определение сывороточных антител (АТ) к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), выявление HB₂Ag, HCVAg, специфических IgG к вирусам кори, краснухи, ветряной оспы**. При наличии у женщины прививочного сертификата с указанием вакцинации против краснухи (дата вакцинации, серия и номер вакцины) скрининг не показан. **Рутинный скрининг на вирус цитомегалии, простого герпеса (типа 2) и токсоплазму в мире не проводят.**
- В группах риска по железодефициту: определение уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом**.
- Определение уровня глюкозы в плазме венозной крови* (с 2012 года у беременных верхняя граница нормы по глюкозе венозной плазмы натощак — 5,1 ммоль/л).
- Определение концентрации ТТГ** и свободного Т₄**.
- Общий анализ мочи*. Желательно
- Определения специфических IgG к вирусу кори и ветряной оспы**.
- При наличии сертификата с указанием вакцинации против кори и ветряной оспы (дата вакцинации, серия и номер вакцины) скрининг против указанных инфекций не показан. • Определение концентрации в крови гомоцистеина** (норма до 10 мкмоль/л). Повышение показателя свидетельствует о критических нарушениях фолатного цикла и высоким риске формирования пороков плода и осложнений

беременности (преждевременных родов, плацентарной недостаточности)^{40,41}.

- О пределе в сыворотке крови уровня витамина D — 25-ОН-витамина D**. Нормальными показателями считают 75–150 нмоль/л или 30–60 нг/мл. Дефицит витамина D чрезвычайно распространён в популяции и негативно влияет на течение и исход гестации, а также на здоровье и когнитивные возможности будущего ребёнка^{42,43}.

4. Инструментальные обследования

- Т рансагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза — в середине второй фазы менструального цикла (19–21-й день цикла).

* Исследование может быть проведено практически здоровым пациенткам в рамках программы ОМС и за счёт её средств согласно Приказу Минздрава России от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения». Возможностей полного обследования по программе ОМС ещё небеременной женщины в настоящее время российская нормативно-правовая база не предусматривает.

** Исследование может быть проведено только в рамках предоставления платных медицинских услуг согласно Постановлению Правительства РФ от 04.10.2012 №1006.

мы или операции.

- Н аличие хронических заболеваний.
- Н аличие наследственных заболеваний.
- Н еблагоприятное воздействие экологических факторов (радиация, химические агенты, работа в условиях высокой плотности электромагнитных полей).
- Условия труда и риски, связанные с профессиональной деятельностью.
- Бытовые условия, образ жизни.
- Особенности пищевого поведения.

- УЗИ молочных желёз (5–11-й день цикла), пациенткам старше 35 лет — маммография (5–11-й день цикла).

5. Консультации смежных специалистов: стоматолога, оториноларинголога.

Дополнительный спектр лабораторного и инструментального скрининга, а также потребность в дополнительных консультациях смежных специалистов акушер-гинеколог определяет индивидуально, ориентируясь на результаты базового скрининга и данные тщательно собранного анамнеза.

2.2.1. Сбор анамнеза

Сбор **общего анамнеза** включает активное получение информации о будущих родителях. • Перенесённые ранее заболевания, трав-

- П риверженность вредным привычкам.
- Экстрагенитальные заболевания, приём медикаментов, особенно противопоказанных при беременности, аллергические реакции.
- Эпизоды артериальных и венозных тромбозов у будущих родителей или тромбозы в молодом и зрелом возрасте у кровных родственников. При сборе **репродуктивного анамнеза** женщины необходимо уточнить следующие сведения.
- Менструальная функция: возраст менархе, длительность менструального цикла, регулярность и болезненность менструаций, обильность кровопотери. Олигоменорея в подростковом возрасте — фактор риска невынашивания в репродуктивный период⁴⁴.

- В озраст начала половой жизни, сексуальная активность, количество половых партнёров и их смена за последние 6 мес, применяемые методы контрацепции (вид, длительность).
- Акушерский анамнез: число и исход предыдущих беременностей, рождение детей с ВПР, мертворождения, эктопическая беременность, использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), осложнения предыдущих беременностей — прееклампсия, артериальная гипертензия (АГ), гестационный диабет, преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП), отслойка плаценты.
- В есплодие: отсутствие беременности в те- чение 1 года при регулярной половой жизни без использования методов предохранения от беременности до возраста женщины 35 лет или 6 мес — с тарше 35 лет; невынашивание беременности в анамнезе.
- Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, указания на осложнения после абортoв и родов.
- В оспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), ИППП. При сборе **семейного анамнеза** супружеской пары имеют значение данные о **наследственных заболеваниях** у родственников 1-й и 2-й степени родства (родители супругов, дети, родные братья, сёстры, дяди, тётки, племянники), а также заболевания с **наследственной предрасположенностью** у родственников 1-й степени родства (инсульт, инфаркт, АГ, онкологические заболевания, эндокринопатии).

2.2.2. Физикальное обследование женщины

Осмотр. Обращают внимание на наличие гирсутизма, акне, себореи, стрий, гиперпигментации кожных складок, на недоразвитие молочных желёз или выделения из сосков, которые могут свидетельствовать об **эндокринных нарушениях**, влияющих на возможность наступления беременности.

Индекс массы тела [ИМТ = масса тела (кг)/рост (м) × рост (м)] в норме составляет 18–24,9 кг/м². Ожирение (ИМТ более 30 кг/ м²) ассоциировано со **снижением фертильности**. У женщин с низкой массой тела (ИМТ менее 18 кг/м²) вероятность наступления беременности также снижена⁴⁵.

Важный показатель (иногда даже более информативный, чем ИМТ) — с оотношение окружности талии к окружности бёдер (от/ об). В норме значение этого показателя у женщин — до 0,85 включительно. Превышение означает наличие **висцерального** ожирения, более критичного для репродуктивных возможностей, чем ожирение по гиноидному типу.

Артериальное давление (АД). Регулярное измерение АД позволяет выявить женщин с артериальной гипертензией и включить их в группу высокого акушерского риска по прееклампсии, преждевременной отслойке пла- центы, ЗРП, преждевременным родам. Свое- временно назначенная антигипертензивная те- рапия позволяет стабилизировать АД в прееонцепционный период, что необходимо для последующей полноценной инвазии трофобласта в стенку матки и формирования плаценты. Стабилизация АД значимо снижает риск акушерских и

перинатальных осложнений⁴⁶. **2.2.3.**

Оценка вагинального биоценоза

Оценка вагинальной микроэкологии — важный этап ПП. Общее представление о её состоянии даёт определение **pH вагинального отделяемого** — при показателях от 4,0 до 4,5 и в отсутствие жалоб пациентки рН-метрию считают **достаточной** для вывода о нормальном микробиоценозе влагалища. При наличии сдвигов рН влагалищной сре-

ды и/или при наличии жалоб необходимо углублённое обследование. Для исключения БВ применяют **критерии Амселя**.

1. Обильные белые или серые гомогенные выделения из влагалища.

2. Кислотность (рН) вагинального отделяемого более 4,5.

3. Положительный аминный тест: появление «рыбного» запаха при добавлении к вагинальному секрету на предметном стекле 10% раствора гидроксида калия (КОН).

4. Ключевые клетки в мазках (клетки плоского эпителия влагалища с адгезированными на них условно-патогенными микроорганизмами, преимущественно *G. vaginalis* и *A. vaginalis*).

Диагноз БВ считают подтверждённым при наличии любых **трёх** из перечисленных критериев.

Более полное представление о состоянии влагалищной микрофлоры даёт лабораторное исследование либо на основе микроскопии мазка, окрашенного по Граму, с подсчётом баллов по методике **Ньюджента**, либо определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp. и **общего количества бактерий методом количественной ПЦР** (в России представлены зарегистрированные и валидированные коммерческие тесты).

2.2.4. Оценка обмена железа

Всем женщинам в прекоцепционный период показан скрининг на железодефицитные состояния, включающий **клинический анализ крови** с оценкой:

- концентрации гемоглобина (норма 120–140 г/л);

- с редного содержания гемоглобина в эритроците (MCH, норма 28–32 пг);
- с редного объёма эритроцита (MCV, норма 80–100 фл);
- анизоцитоза (RDW, норма до 15%);
- количества тромбоцитов и лейкоцитов.

Снижение концентрации гемоглобина, MCH, MCV, увеличение RDW (иногда и количества тромбоцитов) свидетельствует о **ЖДА**. Снижение только MCH, MCV, увеличение RDW указывает на возможный **латентный дефицит железа** и требует дополнительного изучения состояния обмена железа. В обеих ситуациях необходимо **отложить зачатие** до полной нормализации содержания железа в организме (см. раздел 4.2 «Латентный дефицит железа и ЖДА»).

При этом, даже если перечисленные параметры не изменены, необходима настороженность в отношении **скрытых форм дефицита** железа, в первую очередь у пациенток следующих групп риска^{47,48}:

- подростковый возраст;
- беременность или лактация в течение предыдущих 3 лет;
- чрезмерная менструальная кровопотеря

(объём месячной кровопотери более 100 мл);

- гинекологические заболевания (особенно миома матки и заболевания эндометрия);
- диета с низким содержанием животного белка;
- регулярное донорство крови;
- заболевания ЖКТ.

Значимыми **факторами риска** латентного железодефицита следует также считать инфекции с активацией синдрома системного воспалительного

ответа (например, ВЗОМТ), высокий паритет, низкий социально-экономический статус, ожирение^{49,50}. Кроме того, следует учитывать, что проживание в высокогорных регионах и курение повышают показатели гемоглобина, тем самым маскируя проявления железодефицита⁵¹.

При этом ВОЗ рекомендует относить к группе риска по ЖДА и латентному дефициту железа **всех менструирующих женщин** при условии, что распространённость анемии у небеременных женщин региона превышает 20%⁵². В связи с этим в рамках ПП у пациенток из групп риска необходимо определение уровня:

- сывороточного железа;

- ферритина сыворотки крови;
- трансферрина;
- насыщения трансферрина железом.

Ферритин — обязательный показатель запасов железа в организме, и у 42% женщин в популяции его концентрация в крови ниже нормативного минимума — 30 мкг/л⁵³.

О **латентном дефиците железа** свидетельствуют следующие лабораторные данные.

- Концентрация сывороточного железа снижена.
- Уровень трансферрина увеличен.
- Концентрация ферритина менее 30 мкг/л.

Следует учитывать, что ферритин — острофазовый белок, и его выработка увеличивается при воспалительных процессах. При одновременном повышении уровня ферритина и СРБ для оценки выраженности железодефицита необходимо также определение уровня трансферрина и насыщения трансферрина железом⁵⁴⁻⁵⁷.

- Насыщение трансферрина железом менее 20%.

В этом случае необходимо проводить соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.2 «Латентный дефицит железа и ЖДА») и **отложить зачатие** до полной нормализации содержания железа в организме.

2.2.5. Консультации специалистов

Базовое обследование при ПП включает в себя консультации стоматолога, оториноларинголога; других специалистов — по показаниям.

Консультацию **генетика** для выработки совместной тактики ПП необходимо настоятельно рекомендовать в следующих ситуациях.

- При наличии в анамнезе у супругов (в настоящем или предыдущих браках) ребёнка с ВПР (в том числе с множественными пороками) или с наследственным заболеванием.
- При наличии в анамнезе двух выкидышей у женщины в возрасте до 35 лет (доказательной базы не имеет).
- При выявлении аномального кариотипа в остатках плодного яйца после досрочного прерывания гестации*.

В целом распространённость наследственных заболеваний в популяции составляет **около 5%**, однако по мере изучения болезней этой группы с использованием современных методов диагностики значение этого показателя увеличивается⁵⁸, что необходимо учитывать в практической работе.

Если у пациентки средняя или высокая степень миопии, дистрофия сетчатки или другие патологические состояния органа зрения в анамнезе, показана консультация **офтальмолога**.

Наличие у мужчины урологических или андрологических заболеваний — п

оказание к привлечению к ПП **уролога-андролога**, который должен составить индивидуальный

* Клетки должны быть получены только при эмбриоскопии⁴⁴.
план дополнительных лечебно-профилактических мероприятий. Мужчин, имеющих факторы риска (воспалительные заболевания репродуктивных органов и ИППП в анамнезе, возраст старше 40 лет, вредные условия труда), уролог-андролог может направить на оценку спермограммы.

2.3. Модификация образа жизни

Ключевые рекомендации

Следует обсудить с обоими будущими родителями негативное влияние **табакокурения** (в том числе пассивного вдыхания табачного дыма), злоупотребления **алкоголем**, употребления **наркотических средств** на сперматогенез, оогенез, возможность зачатия, вынашивание и исход беременности.

У женщин с вредными привычками необходимо принимать следующие меры^{59–62}:

- при подозрении на наркотическую зависимость или хронический алкоголизм женщину направляют на консультацию к профильному специалисту;
- при употреблении алкоголя в любом количестве (при отсутствии хронического алкоголизма) применяют методику «Мотивационное интервью и краткосрочное вмешательство» (см.

Приложение №2 на сайте www.marsgero.ru);

- при курении табака женщиной эффективна методика консультирования «5А»: её применение позволяет снизить число беременных курильщиц на 80% (см. Приложение №3 на сайте www.marsgero.ru).

В РФ мужчины ошибочно не причисляют **пиво** к алкогольсодержащим напиткам, что необходимо учитывать в процессе прегравидарного консультирования. Кроме того, избыточное потребление пива неблагоприятно влияет на мужскую репродуктивную систему за счёт содержания эстрогеноподобных соединений по типу дайдзеина и гинестеина^{63,64}.

Необходимы нормализация режима дня (**отход ко сну** не позднее 23.00–24.00 обоим супругам для обеспечения физиологических условий синтеза соматотропина и мелатонина⁶⁵; длительность сна 7–8 ч), умеренные **физические нагрузки** (снижают риск невынашивания и преждевременных родов⁶⁶), минимизация воздействия стрессов (в том числе социально-обусловленных), сбалансированный режим питания³⁵.

Белковый компонент рациона питания должен составлять не менее 120 г в сутки. Не следует злоупотреблять фруктами (оптимально съедать два крупных плода в день). Целесообразно ограничить употребление кондитерских изделий, обогатить меню продуктами, содержащими повышенное количество **полиненасыщенных жирных кислот** (ПНЖК): главным образом ω -3- и ω -6-жирных кислот (рыба и морепродукты).

Количество потребляемой рыбы должно превышать 350 г в неделю⁶⁷.

Женщинам и мужчинам с **ожирением** рекомендовано снижение массы тела (диета, рациональная физическая нагрузка, медикаментозная коррекция — см. раздел 4.1.4 «Ожирение и избыточная масса тела») во избежание осложнений беременности и родов⁶⁸, для минимизации рисков эпигенетических модификаций генома плода (у родителей с избытком ИМТ дети достоверно чаще склонны к ожирению, в том числе за счёт эпигенетической модификации генов⁶⁹) и хромосомных аномалий⁷⁰.

У женщин с **низкой массой тела** желательно увеличение ИМТ до 18 кг/м². Недостаточное питание служит причиной дефицита витаминов, электролитных нарушений, неблагоприятных изменений функций сердечно-сосудистой системы и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), значимо повышающих перинатальный риск⁷¹.

Мужчинам следует рекомендовать отказ от привычных интоксикаций (курение, употребление алкоголя, в том числе пива, и др.), медикаментов, оказывающих тератогенный эффект. Желательна нормализация массы тела (см. выше). Следует ограничить воздействие вредных физических факторов, в первую очередь не допускать перегрева репродуктивных органов (как локального — например, при подогреве сидений автомобиля, так и общего — горячие ванны, банные процедуры). Необходимо также информировать мужчину о негативном влиянии на фертильность вредных производственных факторов (например, электромагнитных полей⁷², что актуально для работников дата-центров).

Информацию о коррекции образа жизни будущие родители также могут почерпнуть на сайте www.takzdorovo.ru.

Следует также обратить внимание будущих родителей, что оптимальный для зачатия **режим регулярной половой жизни** — 2–3 раза в неделю без использования каких-либо методов контрацепции.

2.4. Прегравидарная вакцинация

Если пациентка **до наступления беременности** серонегативна в отношении вируса **кори, краснухи и ветряной оспы** (отсутствуют специфические IgG), то перед планированием зачатия необходимо провести вакцинацию. Оптимальные сроки вакцинации — не менее **чем за 3 мес** до зачатия.

Эффективность вакцинации составляет 96% и обеспечивает иммунитет на период 12 лет и дольше⁷³. Противопоказания к вакцинации: иммунодефициты, онкологические заболевания, аллергия на аминокгликозиды и белок яйца, срок менее 3 мес после внутривенного введения иммуноглобулина.

2.5. Профилактика резус-конфликта

Резус-конфликт возникает при беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом (зачатым от резус-положительного мужчины; отца с гетерозиготным генотипом D^{+/}- приравнивают к резус-положительному). **До зачатия необходимости в превентивных мерах**

нет, даже если женщина перенесла искусственное прерывание беременности, возникшей от резус-положительного партнёра, и при этом специфический иммуноглобулин не вводили.

Женщину следует обязательно информировать о том, что, согласно Приказу МЗ РФ №572н, на сроке **28 нед** ей будет необходимо ввести специфический анти-D-иммуноглобулин с возможным повторным введением на сроке **34 нед** и обязательным — **не позднее 72 ч после родов**⁷⁴. На более ранних сроках гестации (от 12 нед) введение анти-D-иммуноглобулина показано в ситуациях, сопровождающихся повышенной вероятностью поступления эритроцитов плода в материнский кровоток: амниоцентез, биопсия ворсин хориона, внематочная беременность, частичная отслойка плаценты и т. д.⁷⁵

2.6. Дотация витаминов и микроэлементов

Ключевые рекомендации

1. Фолаты — **обязательное назначение**. Для профилактики ДНТ, других пороков развития и осложнённого течения беременности всем без исключения женщинам, готовящимся к зачатию, необходимо в течение 3 мес преконцепционного периода и как минимум на протяжении I триместра гестации принимать фолаты (оптимально в составе фолатсодержащих комплексов) в дозировке **400–800 мкг/сут**^А. В группах высокого риска ДНТ доза должна быть увеличена до 4000 мкг/сут (под контролем содержания гомоцистеина в

крови)^А. **Неназначение** фолиевой кислоты, предписанной порядками оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, разработанными и утверждёнными в соответствии с частью 2 ст. 76 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», причисляют к дефектам оказания медицинской помощи. Назначение фолиевой кислоты **мужчине** в программах ПП может быть уместно в случае нарушений сперматогенеза, однако это требует дальнейшего изучения^В.

2. Йод. В йоддефицитных регионах (95% территории РФ) для профилактики эндемического кретинизма и врождённых заболеваний щитовидной железы у ребёнка в течение 3 мес до зачатия необходимо дополнительное назначение препаратов йода: женщинам — в дозе 250 мкг/сут, мужчинам — 100 мкг/сут^А. При наступлении беременности количество потребляемого женщиной йода должно быть увеличено^А.

3. Железо. Решение о дотации железа необходимо основывать на данных лабораторной оценки показателей красной крови и айрон-статуса. Рекомендации о назначении всем без исключения женщинам профилактической дозы железа 60 мг/сут следует признать избыточными.

4. Витамин D. Всем женщинам, готовящимся к зачатию, желательно получать витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут^В. Решение о назначении более высоких доз витамина D необходимо принимать на основании определения его концентрации в крови. Гиповитаминоз D подлежит обязательной коррекции.

5. ПНЖК. У всех женщин в периконцепционный период желательно дополнительное поступление ПНЖК в дозировке **200–300 мг/сут** с последующим продолжением на протяжении всей гестации для профилактики осложнённого течения беременности и физиологического формирования структур головного мозга, органа зрения и иммунной системы плода^с. Оптимальный способ увеличения поступления ПНЖК — расширение диеты, при невозможности — медикаментозно.

6. Поливитаминно-минеральные комплексы. Целесообразность дотации витаминов и микроэлементов в составе **некоторых** поливитаминно-минеральных комплексов в преконцепционный период и во время гестации доказана в ряде крупных исследований; опыт обобщён в кокрейновских метаанализах и систематических обзорах. Из положительных эффектов в критериях доказательной медицины подтверждены снижение частоты **ДНТ и других** пороков развития, сокращение доли детей, рождённых с **дефицитом массы тела, уменьшение перинатальной смертности**. Тем не менее, учитывая непредоставление некоторыми производителями сведений о соответствии производства требованиям GMP* и многообразии поливитаминно-минеральных комплексов на российском рынке, решение о назначении **конкретного** препарата практикующий врач принимает на основании анализа доказательной базы и при условии подтверждения производителем высокого качества производственного процесса.

Дефицит микроэлементов у матери во время гестации негативно сказывается на

* Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая практика производства) — международная система норм, правил и указаний в отношении производства в том числе лекарственных средств и пищевых добавок. Сертификат GMP фармацевтическое производство получает после многоступенчатой экспертизы с привлечением специалистов, аккредитованных ВОЗ⁷⁶.

здоровье ребёнка всю последующую жизнь, поскольку провоцирует специфические гормональные сдвиги и меняет вектор эпигенетического регулирования онтогенеза⁷⁷. **2.6.1.**

Дотация фолатов

Для всех без исключения женщин, планирующих беременность, **обязателен** приём фолатов в суточной дозе **400–800 мкг** не менее чем за 3 мес до наступления беременности и как минимум на протяжении всего I триместра (до 12 нед беременности)^{78,79}. В группах высокого риска ДНТ (см. раздел 2.6.1.2 «Группы риска по ДНТ») доза фолатов должна быть увеличена до 4000 мкг/сут.

Поступление фолатов целесообразно из витаминного комплекса, дополнительно содержащего **витамины В₆ и В₁₂**, так как оба витамина необходимы для полноценного функционирования фолатного цикла⁸⁰.

2.6.1.1. Обоснование

Дефицит фолатов вызывает нарушение эмбриогенеза и формирование ВПР⁸¹, в том числе незаращение нервной трубки («**дефекты нервной трубки**», ДНТ). В группу ДНТ входят, помимо *spina bifida* (незаращение дужек позвонков), анэнцефалия, грыжи мозговых оболочек, спинного мозга и головного мозга (менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле, энцефаломиелоцеле), нередко **несовместимые с жизнью**.

В европейских странах частота ДНТ составляет 100 на 100 000

новорождённых, в странах Латинской Америки — 5 00 на 100 000 живорождённых. В России точные статистические данные недоступны, но есть отдельные сообщения о частоте **200–300 на 100 000 живорождённых**⁸². В целом в РФ в период с 2000 по 2014 год произошёл беспрецедентный (на 75%) рост частоты ВПР и хромосомных аномалий: в 2000 году их было зарегистрировано 659,5 на 100 000 новорождённых, в 2014 году — 1 154,8⁸³.

Чаще всего (примерно у 1000 из 100 000 новорождённых) диагностируют пороки **сердечно-сосудистой системы**⁸⁴, часть которых может быть предотвращена путём коррекции фолатного дефицита⁸⁵.

Другие последствия дефицита фолатов — пороки развития головного мозга, не связанные с ДНТ, **синдром Дауна**, аномалии конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего нёба, омфалоцеле⁸⁶.

Дополнительный приём фолатов в **периконцепционный период** позволяет добиться следующих профилактических эффектов:

- с окращения на 70–92% частоты пороков из группы **ДНТ**^{79,87,88};
- снижения риска **врождённых пороков сердца** на 26–40%⁸⁹ (повышение дозировки до 800 мкг в составе мультивитаминового комплекса увеличивает показатель до 58%)⁷⁹;
- достоверного уменьшения риска **преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты**^{90–92}.

С недостаточным потреблением фолатов в периконцепционный период ассоциированы следующие нарушения здоровья **детей в отдалённых периодах жизни**: низкий индекс психического развития, когнитивные нарушения,

повышенная вероятность онкологических заболеваний, депрессии, аутизма⁹³ и шизофрении^{94–96}. Дотация фолатов улучшает двигательные и поведенческие показатели, а также функции высшей нервной деятельности^{97,98}.

2.6.1.2. Группы риска по дефектам нервной трубки

Условно выделяют **три группы риска** ДНТ и других фолатзависимых аномалий развития^{6,78}; в каждом конкретном случае необходимо оценивать совокупность факторов риска.

I. Группа низкого риска ДНТ и фолатзависимых аномалий развития. К ней относят женщин и их партнёров, если в персональном или семейном анамнезе нет рисков фолатзависимых врождённых дефектов, т. е. исключён умеренный и высокий риск (факторы перечислены ниже).

II. Группа умеренного риска. В эту группу следует отнести женщин, для которых верно одно или несколько из следующих утверждений, или их партнёров, в отношении которых верны утверждения 1 и 2.

1. Наличие фолатзависимых аномалий развития (дефекты развития сердца, конечностей, мочевых путей, орофациальные дефекты, врождённая гидроцефалия, но не ДНТ) в персональном или семейном анамнезе.

2. Случаи ДНТ в семейном анамнезе — у родственников 1–2-й степени родства (по рекомендациям FIGO 2015 года⁷⁸ супружеские пары с ДНТ у родственников 1-й степени родства следует относить к группе высокого риска).

3. Приём препаратов с тератогенным действием (карбамазепин, вальпроевая кислота, фенитоин,

фенобарбитал, метотрексат, триамтерен, триметоприм, колестирамин и др.). Рекомендации FIGO⁷⁸ этих пациенток также относят к группе высокого риска ДНТ. К группе среднего/высокого риска следует также относить пациенток, страдающих эпилепсией или судорожным синдромом иной этиологии, для лечения которых необходимы вальпроевая кислота или карбамазепин.

4. Наличие у матери мальабсорбции вследствие медицинских или хирургических причин, приводящей к снижению концентрации фолатов в эритроцитах (болезнь Крона, целиакия, желудочное анастомозирование, выраженные заболевания печени, диализ, алкоголизм). Рекомендации FIGO⁷⁸ таких пациенток также относят к группе высокого риска ДНТ.

5. Сахарный диабет 1-го или 2-го типа до беременности^{6,99}. Согласно рекомендациям FIGO⁷⁸, этих пациенток также относят к группе высокого риска ДНТ.

6. Алиментарные ограничения, в том числе недостаточное потребление свежих фруктов и овощей⁶ (в РФ сочетанный дефицит трёх и более витаминов и минералов диагностируют у 70–80% беременных¹⁰⁰).

7. Ожирение (ИМТ выше 30 кг/м²)⁶. Согласно рекомендациям FIGO⁷⁸, этих пациенток также относят к группе высокого риска ДНТ. **III. Группа высокого риска.** К ней относят женщин при наличии у них самих или их партнёров ДНТ в **персональном** анамнезе либо при выявлении ДНТ во время **предыдущих беременностей**⁷⁸.

Факторами, **дополнительно** снижающими уровень фолатов в эритроцитах матери (и по выходящими

риск возникновения ДНТ у плода), могут выступать следующие⁶:

- мутации гена 5-метилтетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) как в гомозиготном, так и в гетерозиготном варианте;
- курение и алкоголизм;
- нарушение всасывания в ЖКТ;
- низкий социально-экономический статус (по данным Росстата на 2014 год, 11,2% населения имеют доход ниже величины прожиточного минимума) и недостаточное разнообразие рациона.

2.6.1.3. Длительность приёма и дозировка фолатов

Для предупреждения фолатзависимых ВПР и осложнённого течения беременности наиболее эффективно назначение фолатов **до** наступления беременности. Окончательное зарощение нервной трубки происходит к 28-му дню внутриутробного развития (т. е. ещё до постановки женщины на учёт по беременности) — и именно в этот период высоки риски, связанные с фолатным дефицитом.

Минимальная рекомендуемая дозировка фолиевой кислоты — **400 мкг/сут** на протяжении 30 дней до зачатия и как минимум в течение всего I триместра (FIGO, 2015)⁷⁸.

Оптимальное насыщение организма фолатами при ежедневном их применении в дозе **не менее 400 мкг** происходит в течение 8–12 нед^{101,102}. Восполнить дефицит фолатов в организме и достичь их минимальной «защитной» концентрации **в эритроцитах** 906 нмоль/л (нужно принимать во внимание, что уровень показателя в сыворотке крови не отражает истинное состояние фолатного статуса) возможно также при применении **800 мкг** фолатов в

сутки за 4 нед¹⁰³ до зачатия, что актуально при ограниченных сроках ПП. В отношении обеих дозировок фолатов (**400 и 800 мкг**) получены доказательства действенной профилактики ДНТ^{78,85}. Максимальная суточная доза фолатов в группах низкого и умеренного риска ДНТ **не должна превышать 1000 мкг**.

Профилактическое назначение монопрепаратов фолиевой кислоты позволяет снизить риск ДНТ на 70%, использование 800 мкг фолиевой кислоты в составе **мультивитаминного комплекса** — на 92%⁷⁹.

В ходе ПП женщинам из группы **низкого риска** рекомендуют принимать **не менее 400 мкг** фолатов в сутки на протяжении 3 мес до зачатия. Наиболее целесообразно поступление фолатов из витаминного комплекса, дополнительно содержащего витамины В₆ и В₁₂ (оба витамина участвуют в фолатном цикле и необходимы для адекватного усвоения алиментарно поступающих фолатов)⁸⁶.

Женщинам с **умеренным риском** назначают **по 1000 мкг** фолиевой кислоты в сутки по меньшей мере за 3 мес до зачатия. При **высоком риске** возникновения ДНТ и других фолатзависимых аномалий развития рекомендуют приём **4000 мкг** фолатов в сутки по меньшей мере за 3 мес до зачатия^{78,104}. При этом около **800 мкг** фолатов должно поступать в организм из мультивитаминного комплекса, а остальное количество — из **монопрепарата** синтетической фолиевой кислоты¹⁰⁵.

Следует принять во внимание, что рекомендации по дозировке фолиевой кислоты предполагают применение препаратов на фоне сбалансированного рациона питания.

2.6.1.4. Назначение фолатов половому партнёру женщины

В мировой литературе есть отдельные упоминания о том, что назначение мужчине фолиевой кислоты наряду с селеном и цинком улучшает качество спермы и повышает вероятность зачатия, в том числе в парах с мужским фактором бесплодия^{106,107}. У здоровых мужчин с высоким содержанием фолиевой кислоты в рационе (более 75-го перцентиля) суммарная частота различных типов анеуплоидных сперматозоидов достоверно ниже, чем в группе с дефицитом. Важно, что каждые 100 мкг ежедневного потребления фолатов снижают долю аномальных сперматозоидов в среднем на 3,6%¹⁰⁸. Приведённые данные позволяют рекомендовать дотацию фолатов половому партнёру пациентки в рамках ПП пары, однако для уточнения дозировок необходимы дополнительные исследования.

2.6.1.5. Ошибки при назначении фолатов

Не следует назначать высокие дозы фолатов женщинам из группы среднего и низкого риска (см. раздел 2.6.1.2 «Группы риска по ДНТ»).

- Д оказана небезопасность длительного приёма фолатов в дозе **более 1000 мкг/сут** для женщин: такие назначения ассоциированы с повышением риска злокачественных опухолей, а также неврологических расстройств^{109,110}. Последнее связано с тем, что высокий уровень фолатов в крови может маскировать дефицит витамина В₁₂.
- Установлены статистические корреляции между приёмом высоких доз фолатов матерями во время беременности и аллергическими заболеваниями у детей,

инсулинорезистентностью, нарушением познавательных способностей и зрения^{111,112}.

- Обнаружена статистически достоверная связь высокого уровня фолатов в плазме крови женщин, участвовавших в протоколах ВРТ с переносом нескольких эмбрионов, и увеличением вероятности многоплодной беременности¹¹³.

2.6.1.6. Роль оральных контрацептивов в нормализации фолатного статуса

Обогащение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) легкоусвояемой формой фолиевой кислоты — один из способов восполнения фолатного статуса женщин, планирующих беременность в будущем.

У пользователей гормональных контрацептивов в таблетированной форме compliance достаточно высока (около 60% из них принимают таблетки ежедневно, без пропусков), благодаря чему одновременная коррекция содержания фолатов в крови происходит постепенно и без значительных перерывов. Подобная тактика позволяет предупредить нарушения эмбриогенеза и ВПР плода даже в случае незапланированного зачатия или сразу после прекращения использования гормональной контрацепции.

2.6.1.7. Просветительская функция врача

Рекомендации FIGO 2015 года⁷⁸ делают особый акцент на важности просветительской деятельности врачей.

1. Необходимо сообщать женщинам репродуктивного возраста о пользе регулярного приёма фолатов, особенно при планировании беременности в ближайшее время и при отсутствии надёжной контрацепции.

Следует использовать **любое обращение** женщины к медицинским работникам (профилактические осмотры, консультации по планированию беременности, контрацепции, профилактике онкологических заболеваний и т. д.), чтобы донести до неё информацию о важности фолатов для организма любого человека, особенно для женщин, готовящихся к гестации или уже беременных.

2. Очень желательно, чтобы работники системы здравоохранения **сообщали пациенткам сведения**, касающиеся фолатной профилактики.

- Препараты, содержащие фолиевую кислоту в рекомендуемых дозах, можно получать на протяжении многих лет без риска каких-либо побочных эффектов, в том числе в странах с обязательным обогащением пищевых продуктов витаминами (поддерживающих программы фортификации).
- Необходимым условием безопасного регулярного приёма фолатов служит контроль дозы. Максимальная суточная доза синтетической фолиевой кислоты не должна превышать 1000 мкг/сут (при отсутствии высокого риска ДНТ).

В случаях, когда по каким-либо причинам проведение ПП в полном объёме невозможно, **в качестве минимальной профилактической меры следует назначить будущим родителям фолаты** и разъяснить им профилактическую роль этих препаратов в предупреждении формирования ВПР.

2.6.2. Дополнительный приём йода

Всем женщинам, планирующим беременность, **обязательно** получать **не менее 150 мкг** йода в сутки (оптимально

в составе витаминно-минеральных комплексов). Проживание в эндемичном по йоддефициту районе, а это **до 95% населённой территории РФ**, служит показанием к увеличению профилактической дозы йода³⁵: **женщинам — 2 50 мкг/сут, мужчинам — 1 00 мкг/сут.**

Альтернативой увеличению профилактической дозировки йода может быть использование **йодированной соли**, в которой, согласно ГОСТам 13830–91 и Р 51575–2000, содержится 45 мкг йода на 1 г соли. Следует учитывать, что при нагревании (в том числе при кипячении) йод сильно испаряется, а при хранении соли, даже в закрытой упаковке, заявленное содержание йода сохраняется не дольше 3–4 мес. При неправильном использовании обогащённых йодом продуктов **профилактическая доза** йода также должна составлять 200 мкг/сут.

Достоверно более высокие показатели умственного развития зарегистрированы у детей, рождённых матерями, получавшими **во время беременности** профилактические дозы йода до 300 мкг в день¹¹⁴.

Йод необходим для нормального развития щитовидной железы и мозга плода. В популяциях с йоддефицитом отмечают высокий уровень **эндемического кретинизма, врождённых заболеваний щитовидной железы**. Дополнительный приём препаратов йода в периконцепционный период снижает показатели неонатальной и младенческой смертности, оптимизирует психосоматическое развитие детей¹¹⁵.

В то же время необходимо контролировать **суммарное** количество микроэлемента, получаемое пациенткой

в период подготовки к беременности: с обогащённой пищей, в составе мультивитаминных препаратов и путём дополнительной дотации монопрепаратов.

Преконцепционный приём йода на протяжении 3 мес в дозировке **100 мкг/сут** показан также **будущему отцу**, если он проживает в йоддефицитном регионе и есть вероятность неправильного использования йодированной соли.

2.6.3. Профилактика железодефицита

Женщины репродуктивного возраста по сравнению с прочими категориями населения страдают от дефицита железа **наиболее часто** — около 1 млрд человек на планете. На долю реализованной ЖДА приходится ещё около 700 млн⁴⁸. Циклическая физиологическая кровопотеря у менструирующих женщин повышает ежедневную потребность в железе 1,5–3 мг/сут (у мужчин — около 1 мг/сут)¹¹⁶.

Женщинам, **входящим в группу риска** по ЖДА (см. раздел 2.2.5 «Оценка айрон-статуса») и особенно проживающим в регионах с распространённостью ЖДА среди женского населения репродуктивного возраста выше 20%, в прекоцепционный период может быть показана дотация железа в дозе **60 мг в неделю**¹¹⁷.

Женщинам из **группы риска** с нормальными показателями клинического анализа крови и айрон-статуса (см. выше раздел 2.2.5 «Оценка айрон-статуса») показаны следующие профилактические мероприятия.

- Обеспечение адекватного интергенетического интервала (2–4 года).
- Регуляция менструального цикла (снижение патологической

кровопотери) с применением гормональных контрацептивов.

- Лечение острых и компенсация хронических заболеваний ЖКТ.
- Рациональное питание (с обязательным включением в рацион животного белка).
- Профилактическое назначение препаратов железа⁴⁹ в дозе не менее 60 мг в неделю в интермиттирующем режиме: 3 мес приём — 3 мес перерыв (рекомендации ВОЗ)¹¹⁷, кроме случаев, когда препараты железа противопоказаны (острые заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки) или плохо переносятся (тошнота, рвота, поносы, запоры). Рекомендации о дотации железа всем без исключения женщинам следует признать **избыточными**.

2.6.4. Коррекция дефицита витамина D

Женщинам, готовящимся к зачатию, **желательно** получать витамин D в профилактических дозах, поскольку Россия эндемична по его недостатку — и из-за малого пребывания населения на солнце, а также из-за характеристик солнечного света. Согласно российским рекомендациям, лицам в возрасте 18–50 лет для профилактики дефицита витамина D следует получать **не менее 600–800 МЕ витамина D в сутки**¹¹⁸. При наступлении беременности дозу необходимо увеличить до **800–1200 МЕ/сут**¹¹⁸.

Решение о дополнительном назначении витамина D необходимо принимать на основании **определения его концентрации в крови** — дотация необходима при содержании менее 75 нмоль/л (30 нг/мл)¹¹⁸. Гиповитаминоз D подлежит **обязательной коррекции** в

зависимости от выраженности дефицита^{119,120}.

Витамин D в небольших количествах поступает с пищей (жирная рыба, печень, яичный желток, некоторые злаки¹²¹), бо льшая часть синтезируется из холестерина при воздействии ультрафиолетовых волн солнечного света на кожу.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, для синтеза витамина D в физиологических количествах необходимо находиться с открытыми для солнечных лучей конечностями на солнце (с 10.00 утра до 15.00 дня) по крайней мере дважды в неделю¹²². Согласно данным Гарвардского университета¹²³, на территориях, расположенных выше 37-й параллели, характеристики солнечного излучения не позволяют накапливать достаточное количество витамина D (вся территория РФ расположена севернее 37-й параллели и находится в зоне, эндемичной по дефициту витамина D). На внутрикожный синтез витамина негативно влияют возраст, загрязнение окружающей среды, смуглый оттенок кожи, использование солнцезащитных средств.

Доказано, что гиповитаминоз D во время беременности ассоциирован с риском **пре-eklampsии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, рождения маловесных детей**, а также развития у них скелетных нарушений вследствие **рахита**¹²⁴. В популяции дефицит витамина D связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с летальным исходом, сахарного диабета, онкологических заболеваний¹²⁵.

2.6.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот

Для всех женщин в периконцепционный период **желательно** поступление ПНЖК в количестве **200–300 мг в сутки**¹²⁶. Основная часть ПНЖК поступает в организм с рыбой и морепродуктами, в связи с этим потребление указанных продуктов в период планирования беременности необходимо увеличить^{127–129}. Если расширение диеты невозможно по тем или иным причинам, женщине можно назначить дополнительный приём ПНЖК в той же дозе.

ПНЖК играют важную роль в развитии **зрительного** анализатора и функционировании **центральной нервной системы** (ЦНС) плода, обеспечивая лучшие показатели дальнейшего психосоциального и

когнитивного развития^{128,130}. ПНЖК также важны для становления иммунной системы плода¹³¹.

Обеспечение оптимального содержания в крови ПНЖК беременной профилаксирует аллергические заболевания дыхательных путей, в первую очередь бронхиальной астмы, у её ребёнка во взрослом возрасте¹³². Существуют также публикации, доказывающие связь недостаточного потребления ПНЖК беременной с развитием у ребёнка во взрослом возрасте ожирения, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний⁶⁷.

Кроме того, приём ПНЖК улучшает также исходы беременности, предотвращая рождение маловесных детей и детей с массой тела, не соответствующей сроку гестации^{133,134}.

2.7. Коррекция вагинального микробиоценоза

Перед планированием беременности необходимо **восстановить вагинальный микробиоценоз** в случае его нарушений. Наиболее частая разновидность влагалищных дисбиозов — **Б В**, обычно устанавливаемый на основании критериев Амселя.

У женщин с БВ в 3–4 раза чаще происходят преждевременные роды и в 5–7 раз выше вероятность послеродового эндометрита¹³⁵. Нарушение вагинального микробиоценоза также повышает риск спорадических потерь беременности на ранних сроках, восходящего инфицирования плода, отклонений в объёме околоплодных вод и вероятности послеродовых гнойно-септических осложнений^{136–138}.

Для успешного и **безрецидивного** лечения БВ необходимы^{139–142} следующие мероприятия.

Этап 0. Устранение экзогенных и эндогенных факторов, провоцирующих нарушение микробиоценоза, в том числе дефектов мышечной основы тазового дна («зияющий» вход во влагалище).

Этап I. Антимикробная терапия для уничтожения условно-патогенных микроорганизмов. Оптимально использовать **антисептические** средства, не вызывающие, в отличие от антибиотиков, формирования полимикробной резистентности; предпочтительны антисептики, сохраняющие функциональную активность лактобактерий (например, хлоргексидин).

Этап II. Восстановление пула нормальной лактофлоры с помощью органических кислот (например, препаратов молочной кислоты, аскорбиновой кислоты для интравагинального применения), пребиотических и/или пробиотических средств.

Для поддержания баланса вагинального биотопа важен гормональный баланс, в первую очередь — оптимальное содержание **эстрогенов** в крови, от которых зависит созревание эпителия половых путей и количество гликогена в слизистой оболочке; при недостатке эстрогенов численность лактобацилл ограничена количеством питательного субстрата. В случае эстрогенодефицита в программе ПП необходима **системная коррекция** эндокринных нарушений^{143,144}.

3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

Ключевые рекомендации

1. **Выявление и лечение гинекологических заболеваний.** Гинекологические заболевания снижают вероятность зачатия, повышают гестационные риски для матери и плода, поэтому необходимо провести адекватное лечение женщины до наступления беременности^A.

2. **Контрацепция в период лечения.** В рамках ПП пациенткам с гинекологическими заболеваниями необходима временная контрацепция в течение всего периода лечения^A.

3. **Устранение дефицита прогестерона.** Разнообразие физиологических эффектов эндогенного прогестерона обуславливает необходимость коррекции прогестеронодефицита, а также восстановления двухфазности менструального цикла при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ)^A.

4. При **тонком эндометрии** (менее 8 мм) для его восстановления и поддержки фазы секреторной трансформации слизистой оболочки матки показана циклическая терапия эстрогенами и препаратами прогестерона^C.

5. **Особенности терапии при эндометриозе.** В прегравидарном лечении эндометриоза желательнее отдавать предпочтение диеногесту, поскольку он эффективнее других гестагенов подавляет активность эндометриозной ткани^B.

6. **Лечение ВЗОМТ.** В рамках ПП необходимо диагностировать и лечить все формы ВЗОМТ (включая цервициты)^A вплоть до полной коррекции цитокинового баланса Th₁/Th₂^C и восстановления микробиоценоза половых путей^A.

Оценка состояния рубца на матке. рубца **вне беременности**; при Пациенткам с рубцом на матке необходимости следует прибегнуть к необходимо соблюдать минимальный хирургической коррекции интергенетический интервал между (метропластике) также вне гестации^C. двумя последовательными родами 24+9 Психологическое сопровождение мес и подтвердить состоятельность пациенток, переживших критические

акушерские состояния (near miss). Индивидуальная психотерапевтическая программа, основанная на определении социально-психологического профиля пациентки, редуцирует негативные последствия психотравмирующего опыта предыдущих родов, оптимизирует соотношение типов психогестационной доминанты, формирует благоприятную установку на реализацию репродуктивной функции и, в сочетании с адекватным мониторингом, способствует благополучной желанной беременности и родоразрешению¹⁴⁵.

Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез значительно повышает риски для здоровья женщины, связанные с беременностью, одновременно снижая вероятность своевременного рождения здорового ребёнка¹⁴⁶. ПП — необходимое и обязательное условие успешного зачатия, благоприятного течения беременности и родов у пациенток этой группы.

3.1. Восстановление эндометрия

Женщинам с нарушениями рецепторного аппарата и функциональной активности эндометрия необходимо восстановительное лечение, в том числе комплексная терапия **хронического эндометрита**, возникающего после внутриматочных вмешательств, выкидышей, завершения неразвивающейся беременности, искусственных абортов (особенно проведённых по методике дилатации и кюретажа).

Диагноз хронического эндометрита после завершения неразвивающейся беременности устанавливают по факту наличия в анамнезе замершей

беременности — **дополнительные диагностические мероприятия в виде гистероскопии с пайпель-биопсией проводят для установления этиологии хронического эндометрита** (см. раздел 3.4.3 «Хронический эндометрит»).

При отсутствии других органических заболеваний эндометрия и причинно-значимого инфекта, вызвавшего изменения эндометрия (см. раздел 3.4.3 «Хронический эндометрит»), следует говорить об **аутоиммунном хроническом эндометрите**, наиболее часто сопровождающемся недостаточной секреторной трансформацией эндометрия во второй фазе менструального цикла (толщина не превышает 8 мм).

Программа лечения тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности или неудачными попытками ЭКО, а также после проведения гистероскопии с разрушением внутриматочных синехий, перегородки или удаления миоматозного узла на этапе прегравидарной подготовки должна включать восстановление секреторной трансформации слизистой оболочки матки и её рецептивности. В российской практике при выявлении эндометрия толщиной менее 8 мм на 21–24-й день цикла получила распространение циклическая гормональная терапия двумя средствами — эстрогеном и прогестероном^{147,148}. Препараты эстрадиола рекомендуют назначать трансдермально в дозе 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки, причём не только в первую, но и во вторую половину цикла. С 14–16-го дня к лечению добавляют препарат прогестерона по схеме,

совпадающей с терапией НЛФ (см. ниже раздел 3.2 «Коррекция НЛФ»).

В небольших российских исследованиях (уровень доказательности D) эффективность подобной терапии оценивают как 52,2%¹⁴⁹ (смешанная группа пациенток с тонким эндометрием как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) и 49,3%¹⁵⁰ (пациентки с тонким эндометрием); крупных мировых исследований, систематических обзоров и мета-анализов, доказывающих увеличение частоты имплантации под действием подобной терапии при тонком эндометрии, пока не опубликовано.

В РФ накоплен большой практический опыт использования при указанном состоянии преформированных природных факторов (в рамках санаторно-курортного лечения) и физиотерапии, однако для конкретизации рекомендаций необходима систематизация накопленного массива данных.

3.2. Коррекция недостаточности лютеиновой фазы

Для профилактики первичной плацентарной недостаточности и предупреждения невынашивания беременности необходима своевременная диагностика нарушений менструального цикла, в том числе **НЛФ**. Под этим термином понимают нарушение образования или функции жёлтого тела, сопровождающееся снижением выработки прогестерона и формированием неполноценного эндометрия^{151–153}.

В качестве причин НЛФ отмечают неблагоприятное воздействие некоторых лекарственных средств, радиации, алкоголя, курения, употребления наркотиков. Кроме того, НЛФ может иметь идиопатический характер¹⁵⁴.

Общепризнанных методов диагностики НЛФ не существует. Проводить рутинную биопсию эндометрия с оценкой морфологических изменений не рекомендовано из-за технических трудностей (окончательный диагноз устанавливают только после биопсии эндометрия в двух последовательных менструальных циклах) и большой вариабельности получаемых результатов¹⁵⁵. Корреляция между уровнем прогестерона в системном кровотоке и в эндометрии слабая^{154,156,157}.

Универсальная рекомендация при НЛФ в период ПП — восстановление полноценного двухфазного менструального цикла (с длительностью второй фазы цикла 14 дней).

Учитывая полиэтиологичность НЛФ, проводят идентификацию и коррекцию всех возможных неблагоприятных факторов воздействия на органы репродуктивной системы с одновременной **коррекцией уровня прогестерона** во вторую фазу менструального цикла путём назначения препаратов прогестерона.

Патогенетические эффекты прогестерона хорошо изучены, определена его роль как «главного гормона беременности». Клиническая эффективность биоидентичного прогестерона и его синтетических аналогов, производимых из натурального сырья (сои или ямса), в улучшении репродуктивного здоровья на сегодня также достоверно доказана.

Во время ПП наиболее удобны микронизированный прогестерон и дидрогестерон (оба средства разрешены во время беременности). В отличие от других гестагенов, при применении по схеме, рекомендованной для коррекции НЛФ в рамках ПП, указанные препараты не угнетают овуляцию¹⁵⁸ и не препятствуют наступлению беременности. При НЛФ и идиопатическом невынашивании показана **эмпирическая терапия препаратами прогестерона**¹⁵⁴. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон назначают по следующим схемам (данные приведены согласно официальным инструкциям):

- микронизированный прогестерон 200–300 мг перорально или интравагинально с 17-го по 26-й день цикла;

- дидрогестерон внутрь 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

Количество менструальных циклов с прогестероновой поддержкой лютеиновой фазы не ограничено. Женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуют **продолжить использование препаратов прогестерона** после наступления беременности как минимум в течение 10 нед после зачатия. В остальных клинических ситуациях эффективность **профилактического** приёма прогестерона на ранних сроках беременности не доказана^{156,157}.

Если при идиопатическом бесплодии выжидательная тактика с исключительно прогестероновой поддержкой второй фазы менструального цикла не обеспечивает наступления беременности, следует рассмотреть необходимость стимуляции овуляции

кломифена цитратом или гонадотропинами¹⁵⁴.

Поддержка лютеиновой фазы препаратами прогестерона в циклах стимуляции овуляции и использовании ВРТ достоверно улучшает прогноз наступления и благоприятного исхода беременности^{159,160}.

Необходимо придерживаться **принципа монотерапии гестагенами**, не допуская одновременного назначения двух, трёх и даже четырёх препаратов прогестерона.

3.3. Синдром поликистозных яичников

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) нередко диагностируют первичное ановуляторное бесплодие, а около 40% беременностей у таких пациенток заканчиваются самопроизвольным прерыванием. Снижение фертильности при СПКЯ обусловлено ановуляцией^{161–163}. Вдвое чаще, чем в популяции, СПКЯ регистрируют у женщин с **нарушениями фоллатного цикла** и гипергомоцистеинемией, что обосновывает причисление пациенток со всеми указанными нарушениями к группе высокого риска рождения детей с ДНТ^{164,165}.

Патогенетическая ПП женщин с СПКЯ включает лечение ожирения, гиперандрогенизма и инсулинорезистентности, а также восстановление двухфазности менструального цикла. Проведение только лапароскопического вмешательства на яичниках эффективно менее чем у 50% женщин; необходима дополнительная медикаментозная стимуляция овуляции. Лечение подробно изложено в консенсусе, опубликованном

группой экспертов в 2008 году¹⁶⁶, а также в российских клинических рекомендациях (протоколах лечения) 2015 года¹⁶⁷.

Назначаемые КОК при СПКЯ в рамках ПП позволяют **компенсировать патологический стероидогенез** в яичниках, ослабить неблагоприятные андрогензависимые эффекты (в том числе метаболические), оказывают **протективное и лечебное воздействие на эндометрий** при гистологически верифицированной гиперплазии эндометрия без атипии (вследствие длительного моноэстрогенного влияния при СПКЯ риск гиперплазии эндометрия повышен). По окончании ПП (при снижении массы тела, коррекции инсулинорезистентности и фолатного статуса, в ряде случаев — г иперпролактинемии) КОК отменяют. После этого показана стимуляция овуляции в естественных циклах зачатия с поддержкой второй фазы цикла гестагенами либо ВРТ (по показаниям).

Коррекция инсулинорезистентности и избыточной массы тела включает диетотерапию, рациональные физические нагрузки, длительный приём гипогликемических средств, препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, регуляторов аппетита центрального действия.

Метформин не только повышает толерантность к глюкозе и чувствительность периферических тканей к инсулину, но и улучшает созревание и секреторную трансформацию эндометрия^{165,168}. Сибутрамин в схеме лечения ожирения, помимо эффективного снижения ИМТ¹⁶⁹, способствует преодолению инсулинорезистентности и нормализует липидный спектр крови¹⁷⁰. Оправдано

одновременное использование сибутрамина и метформина (при условии надёжной контрацепции в период лечения).

Накопленный в РФ опыт использования физиотерапии нуждается в систематизации.

3.4. Воспалительные заболевания органов малого таза

На способность женщины к зачатию чрезвычайно неблагоприятно влияют ВЗОМТ: даже однократно возникшее воспаление тазовых органов приводит к бесплодию по меньшей мере 8% пациенток (в зависимости от срока начала этиотропного лечения); рецидив заболевания повышает риск инфертильности до 19,5%, третий эпизод — до 40%¹⁷¹.

Несмотря на всю значимость ВЗОМТ, чрезвычайно важно избегать их **гипердиагностики**: диагноз, установленный только на основании тазового болевого синдрома, следует признать неправомерным. **3.4.1.**

Диагностика

При подозрении на обострение или скрытое течение ВЗОМТ первым этапом диагностического поиска должен стать **инфекционный скрининг**.

- М олекулярно-биологическое исследование (ПЦР и ПЦР в реальном времени) отделяемого влагалища, цервикального канала и клинического материала из полости матки на облигатные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*).
- Микроскопическое исследование отделяемого влагалища для

исключения БВ, вагинита, определения степени воспалительной реакции эпителия.

- Бактериологическое исследование вла-галищного отделяемого. При выявлении вагинита показано определение чувствительности преобладающего возбудителя к антибиотикам/противогрибковым средствам.

Диагноз острого или обострения хронического ВЗОМТ устанавливают на основании **минимальных критериев ВОЗ**¹⁷²:

- болезненность при пальпации нижней части живота;
- болезненность, пастозность, инфильтрат в области придатков матки;
- болезненность тракций за шейку матки.Дополнительные критерии:
- температура тела выше 38,3 °С;
- патологические выделения из шейки матки и влагалища;
- увеличение СОЭ;
- повышение уровня СРБ;
- лабораторное подтверждение присутствия причинно-значимых инфектов.

3.4.2. Лечение

Рекомендовано как можно более раннее начало этиотропной (антибактериальной) терапии ВЗОМТ с последующей гормональной реабилитацией репродуктивной системы¹⁷³.

1. Антибактериальная терапия при выявлении патогенных микроорганизмов (хламидий, гонококков, трихомонад, *Mycoplasma genitalium*) **обязательна**. При выявлении условно-патогенных микроорганизмов и

наличии воспалительной реакции (аэробный вагинит) лечение назначают с учётом чувствительности возбудителей, выделенных из цервикального канала и влагалища, к выбранным препаратам, а также с **обязательным** последующим восстановлением зубиоза половых путей.

Обязателен **контроль излеченности** — ч рез 1 мес после окончания терапии. После лечения возможно планирование зачатия (при отсутствии патогенных микроорганизмов, подтверждённом одним из методов амплификации нуклеиновых кислот, и нормализации микробиоценоза влагалища).

2. Возможно применение **иммуномодулирующей терапии** с учётом иммунного статуса пациентки.

3. Гормональное лечение проводят для модулирования секреторной трансформации эндометрия (возможно назначение КОК либо циклической эстроген-гестагенной терапии, см. раздел 3.1 «Восстановление эндометрия»).

В РФ накоплен большой опыт санаторно-курортного оздоровления и физиотерапии ВЗОМТ; тем не менее для практических рекомендаций необходима систематизация массива данных.

3.4.3. Хронический эндометрит

Согласно Резолюции Всемирного конгресса акушеров-гинекологов (FIGO, 2006), **все без исключения** случаи неразвивающейся беременности сопряжены с хроническим эндометритом. Он обязательно формируется при отторжении некротизированных ворсин хориона. В этой связи ПП у пациенток, имевших неразвивающуюся беременность в

анамнезе, начинают с **определения этиологии** хронического эндометрита — гистероскопии с Пайпель-биопсией эндометрия.

При идентификации причинно-значимого инфекционного агента показана этиотропная терапия (элиминация патогена после определения его чувствительности к антибиотикам) с последующим восстановлением морфофункционального потенциала эндометрия (устранение вторичных повреждений, завершение регенерации), для чего применяют различные варианты гормональной (в том числе с применением прогестинов), нестероидной, противовоспалительной и метаболической терапии, физиолечение. Эффективность двухфазной терапии составляет 85,7%¹⁷⁴.

Если результаты **инфекционного скрининга отрицательны**, но диагноз хронического эндометрита подтверждён (результаты гистероскопии, гистологического исследования биоптата эндометрия, УЗИ с цветовым доплеровским картированием), считают доказанным **аутоиммунный характер** воспалительного процесса. В этом случае необходимо снизить активность воспаления и нормализовать локальные биохимические процессы в тканях (антипростагландины — НПВС), восстановить рецептивность и иммунный ответ эндометрия (в том числе назначением эстрогенов и гестагенов) и улучшить кровоток в малом тазу (вазоактивные средства, физио- и бальнеотерапия).

3.4.4. Цервицит

Нарушения микробиоценоза нижних половых путей (вагиниты и вагинозы) относительно редко инициируют

воспаление органов малого таза. Однако **цервицит** не менее чем у 27% пациенток приводит к формированию эндометрита, подтверждаемого гистологически¹⁷⁵, вследствие чего указанную нозологическую форму следует рассматривать вкуче с собственно ВЗОМТ — как **субклинический эндометрит**.

3.5. Кесарево сечение в анамнезе

Для формирования полноценного рубца на матке необходим минимальный интергенетический интервал **между двумя последовательными родами 24+9 мес.** Ряд исследований подтверждает ещё более значимую минимизацию риска осложнений при 5-летнем интергенетическом интервале после кесарева сечения²⁴, что позволяет считать этот срок приемлемым.

В программе прегравидарного обследования необходимо неинвазивное изучение состояния рубца на матке: УЗИ с доплерографией; при признаках несостоятельности рубца проводят МРТ или гистероскопию (на 5–7-й день менструального цикла). Несостоятельность рубца — показание для консилиума для принятия решения о необходимости метропластической операции **вне беременности**.

Если незапланированное зачатие всё же произошло, в ранние сроки показано УЗИ для определения положения плодного яйца в матке, оценки контура миометрия, определения расстояния между плодным яйцом и мочевым пузырём. Пролонгирование гестации допустимо только при росте эмбриона преимущественно в полость матки.

Врачу необходимо организовать амбулаторное наблюдение за пациенткой: до 30 нед — с ежемесячным УЗИ-контролем состояния рубца, затем — с еженедельным.

При подозрении на вращение плаценты в мочевого пузыря показаны цистоскопия и оперативное родоразрешение.

3.6. Заболевания шейки матки и папилломавирусная инфекция

В рамках ПП каждой пациентке показан **цервикальный скрининг**: • цитологический мазок;

- В ПЧ-тест (методом гибридного захвата или методом ПЦР в реальном времени) на онкогенные типы ВПЧ.

Перед взятием мазков необходимо устранить любые нарушения цервикального микробиоценоза (от БВ до вагинитов и цервицитов смешанной и специфической этиологии).

Прямой связи между привычным невынашиванием и ВПЧ-инфекцией не выявлено, однако обнаружение ВПЧ высокого онкогенного риска — показание для кольпоскопии. При наличии аномальных кольпоскопических картин и цитологическом мазке типа LSIL/HSIL показаны:

- точечная биопсия — при зоне трансформации типа 1 и 2;
- эксцизионная биопсия — при зоне трансформации типа 3.

При мазках типа ASCUS (плоскоклеточной атипии неопределённого значения) и LSIL тактика индивидуальна. Выявление HSIL — показание для направления к онкологу.

При позитивном ВПЧ-тесте показано противовирусное и противовоспалительное лечение; применение иммуномодулирующих средств в ряде случаев активизирует элиминацию вируса либо снижает выраженность вирусной нагрузки, что целесообразно в программах ПП.

3.7. Эндометриоз. Прегравидарная тактика

Эндометриоз — распространённая причина бездетности; обычно заболевание ассоциировано с хронической тазовой болью¹⁷⁶. При бесплодии, обусловленном эндометриозом, репродуктивная функция **нарушена** по следующим причинам.

- Патологические изменения фолликулогенеза.
- Провоспалительные изменения перитонеальной жидкости (повреждение сперматозоидов и нарушение оплодотворения).
- Нарушение эмбриогенеза, если беременность всё же возникла.
- Снижение рецептивности эндометрия.
- Нарушение имплантации на фоне гиперэстрогенизма.
- Хроническое воспаление в области эндометриоидных гетеротопий.
- Иммуные нарушения¹⁷⁷.

По мере прогрессирования эндометриоза прогноз наступления беременности значительно ухудшается. Каждый год **ожидания зачатия** снижает его вероятность на 4%¹⁷⁸.

Основные положения по лечению женщин с эндометриозом представлены во Всемирном консенсусе 2013 года¹⁷⁹, а также в клинических рекомендациях

Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации эндокринологов 2013 года¹⁷⁸.

В контексте эндометриоза ключевой целью ПП становится коррекция иммунного статуса путём устранения хронического воспаления органов репродуктивной системы и брюшной полости в зоне гетеротопий. Для этой цели высокоэффективны препараты диеногеста¹⁸⁰, дополнительно оказывающего антипролиферативный и антиангиогенный эффекты. Результативность диеногеста в лечении эндометриоза твёрдо доказана — как в плане сокращения выраженности проявлений¹⁸¹, так и в предотвращении рецидивов заболевания¹⁸². Терапию можно проводить длительно, годами.

Поскольку по физиологической роли и биохимической структуре диеногест представляет собой прогестин, его использование в соответствии с официальной инструкцией возможно **вплоть до наступления беременности**. После подтверждения факта зачатия препарат следует отменить. Доказана также эффективность диеногеста в преодолении бесплодия на фоне эндометриоза^{183,184}.

При эндометриозе на 70% повышена вероятность самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности (ОР=1,7; 95% ДИ 1,34–2,16)¹⁸⁵, в связи с чем у женщин с указанным заболеванием, особенно при наличии эпизода невынашивания в анамнезе и при условии нетяжёлого течения эндометриоза, можно рассмотреть целесообразность прекращения терапии диеногестом и назначения на 3 мес до предполагаемого зачатия дидрогестерона в циклическом режиме (доказанно модулирует иммунный ответ

в условиях эндометриоза в сторону активации Th₂-типа, противовоспалительного¹⁸⁶, способствующего росту эндометрия и имплантации) с последующим продолжением приёма во время гестации (см. раздел 5 «ПП женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе»).

Выбор конкретной схемы лечения эндометриоза на 3 мес до вероятного зачатия осуществляет врач на основании конкретной клинической ситуации (тяжесть течения эндометриоза, наличие в анамнезе эпизодов невынашивания и др.).

Перед **любыми** хирургическими манипуляциями на яичниках необходима комплексная диагностика состояния овариального резерва: УЗИ яичников на 2–5-й день цикла с подсчётом числа антральных фолликулов (в норме их число составляет от 5 до 12), доплерометрия яичниковых сосудов, определение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ).

При бесплодии, обусловленном эндометриозом, наиболее эффективна **комбинированная тактика**: хирургическое вмешательство с удалением поражённой ткани (эндометриомы яичников, деструкция очагов эндометриоза, разделение спаек) и максимальным сохранением овариального резерва в сочетании с медикаментозным воздействием: диеногест (на 4–6 мес в зависимости от тяжести эндометриоза) и антигонадотропные препараты (аналоги ГнРГ на 14 дней) с последующим переходом к протоколу ЭКО¹⁸³. **Отказ от выжидательной тактики** и использование гонадотропинов для

стимуляции овуляции значительно увеличивают частоту наступления беременности.

Следует избегать методов полного гормонального подавления яичников, за исключением тех, которые необходимы в программах ВРТ.

Беременность с помощью ВРТ после лечения бесплодия, обусловленного эндометриозом, необходимо относить к **высокому риску акушерских осложнений**, в том числе самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, кровотечения, преэклампсии и кесарева сечения^{187,188}.

3.8. Общие принципы амбулаторного лечения бесплодия

Диагноз бесплодия устанавливают при отсутствии зачатия при регулярной половой жизни без какой-либо контрацепции у женщин до 35 лет **в течение 1 года** или на протяжении **6 мес** — в возрасте 35 лет и старше.

Для преодоления бесплодия необходимы детальное обследование и этиопатогенетическое лечение с соблюдением принципа минимализации сроков. Врач **первичного** звена обязан провести грамотное обследование (не дольше 3 мес), найти причины infertility, поставить клинический диагноз, провести патогенетическую терапию и при её неэффективности **в течение 6 мес** направить в клинику репродукции.

Общая продолжительность амбулаторного этапа у пациенток моложе 30 лет — **не более 1 года**; пациенткам старше 35 лет направление в клинику репродукции необходимо **сразу** после завершения полноценного обследования и формулировки диагноза.

4. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые рекомендации

1. Заблаговременное лечение. Соматические заболевания будущей матери значительно повышают гестационные риски, параллельно снижая вероятность своевременного рождения здорового ребёнка, вследствие чего до наступления беременности необходимо добиться ремиссии и организовать поддерживающую терапию^А.

2. Прегравидарный консилиум. Алгоритм ПП координирует акушер-гинеколог; при этом схему лечения экстрагенитальных заболеваний, равно как и определение противопоказаний к беременности и родам в связи с ними, проводят **специалисты соответствующего профиля** (эндокринолог, гематолог, нефролог, терапевт, кардиолог, генетик и др.)^С. Тактика регламентирована Приказом №572н от 1 ноября 2012 года с изменениями и дополнениями, внесёнными в пункт 15 Приказом №5н от 12 января 2016 года.

3. Контрацепция на время ПП. Пациенткам с соматическими заболеваниями необходима высокоэффективная контрацепция до завершения прегравидарных лечебно-профилактических мероприятий^А.

4.1. Эндокринные заболевания

Своевременное выявление и коррекция нарушений функций эндокринных органов — один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения. Нарушения менструального цикла и/или фертильности могут быть главным (порой единственным) проявлением некоторых эндокринных расстройств. Именно поэтому дополнительное лабораторное обследование эндокринологической направленности в рамках ПП **показано при** нарушениях менструального цикла, ановуляции, укорочении лютеиновой фазы менее 10 дней и при невынашивании беременности в анамнезе.

Дополнительное обследование для исключения эндокринных факторов нарушений менструального цикла и фертильности может включать (по показаниям)¹⁸⁹⁻¹⁹²:

- о бнаружение **антител к тиреопероксидазе** — в о всех случаях (в дополнение к базовому исследованию ТТГ и свободного Т₄ — см. раздел 2.2.1 «Первичное обследование, ключевые рекомендации»);

- о пределение уровня **инсулиноподобного фактора роста 1-го типа** — при подозрении на нарушение секреции соматотропного гормона;
- измерение сывороточного содержания гормонов на 2–3-й день менструального цикла:
 - **Ф СГ, ЛГ** — п ри олигоменорее, опсоменорее и аменорее;
 - **пролактина** — в о всех случаях;
 - **антимюллера гормона** — при подозрении на снижение овариального резерва;
 - **свободного тестостерона, 17-гидроксиандростерона, дегидроэпиандростерон-сульфата** — при сопутствующих жалобах на избыточный рост волос на лице и теле (гирсутное число более 12 по шкале Ферримана–Галлвея), алопецию, акне;
- в ыполнение **перорального глюкозотолерантного теста** (в дополнение к определению глюкозы венозной крови из базового спектра обследования — при превышении нормы, введенной для беременных с 2012 года — 5,1 ммоль/л¹⁹⁰) — при ИМТ более 30 кг/м², метаболическом синдроме, высоком наследственном риске сахарного диабета, синдроме поликистозных яичников.

При отклонениях в результатах анализов пациентку следует **направлять к эндокринологу** для консультации, оценки рисков, коллегиальной разработки плана ПП и последующего ведения беременности⁷⁴.

4.1.1. Гиперпролактинемия

Дифференциальную диагностику и лечение состояний, сопровождающихся гиперпролактинемией, проводит **эндокринолог**.

Верхняя граница референсных значений пролактина — 550 мЕд/л (25 нг/мл). При концентрации пролактина от 550 до 1000 МЕ/л (50 нг/мл) наиболее вероятна **гиперпролактинемия вследствие физиологических стимулов**. При уровне пролактина выше 5000 МЕ/л (250 нг/мл) наиболее вероятен диагноз **пролактиномы гипофиза**; пиковое повышение содержания пролактина в пределах 1000–5000 МЕ/л возможно во многих клинических ситуациях.

При взятии крови для определения концентрации пролактина необходимо по возможности исключить влияние предшествовавших **физиологических стимулов** на результат анализа.

- Физическая нагрузка.
- Гипогликемия.
- Стресс.
- Раздражение соска молочной железы.
- Половой акт накануне.
- Приём белковой пищи.
- Курение.
- Овуляция, лютеиновая фаза цикла.

Если воздействия физических стимулов исключить не удалось, а также при первом в жизни обнаружении гиперпролактинемии, особенно не превышающей 2000 МЕ/л, целесообразно **повторное исследование** для подтверждения диагноза.

Если гиперпролактинемия подтверждена, необходимо исключить наиболее частые причины:

- приём препаратов, стимулирующих синтез гормона;
- гипотиреоз (если не сделано ранее, показано определение ТТГ);
- почечную недостаточность (исследование содержания креатинина).

После этого проводят МРТ головного мозга с прицельным исследованием гипофиза (желательно с контрастированием). Если при этом органических изменений гипофиза **не выявлено**, а уровень пролактина не превышает 1000 МЕ/л, можно начать терапию с дофаминергических **фитосредств** (например, содержащих экстракт витекса священного, *Vitex agnus castus*). Поскольку гиперпролактинемия часто ассоциирована с аденомиозом и эндометриозом в целом, СПКЯ, после исключения других причин, способных повлиять на уровень пролактина, целесообразно делать терапевтический акцент на лечении **гинекологического заболевания**, а не на коррекции гиперпролактинемии.

Если в течение 3 мес применения фитосредств содержание пролактина не нормализовалось либо исходная концентрация гормона более 1000 МЕ/л, показана патогенетическая терапия агонистами дофамина (препарат выбора — каберголин), существенно улучшающая прогноз для зачатия и вынашивания беременности^{189,193}.

Указанное лечение в концепционный период и/или во время беременности не увеличивает риск невынашивания беременности и ВПР плода¹⁹⁴. Продолжать терапию после наступления беременности нецелесообразно¹⁹⁵.

Если на МРТ головного мозга выявлена **опухоль гипофиза**, пациентку необходимо направить на консультацию к **нейроэндокринологу**.

4.1.2. Болезни щитовидной железы

Дифференциальную диагностику и лечение состояний, сопровождающихся отклонениями тиреоидного статуса, проводит **эндокринолог**.

Нарушение функций щитовидной железы ассоциировано с хронической ановуляцией, бесплодием, акушерскими и перинатальными осложнениями¹⁹⁶.

Скрининговый метод исследования функций щитовидной железы — определение концентрации **ТТГ и свободного Т₄ в плазме крови**. У здоровых небеременных женщин при использовании высокочувствительных иммунометрических методов уровень ТТГ составляет **0,4–4 мЕд/л**¹⁹³.

При **планировании беременности** референсные значения становятся строже — **0,1– 2,5 мЕд/л**, поэтому в прегравидарный период коррекция функций щитовидной железы необходима при сывороточном уровне ТТГ, превышающем 2,5 мЕд/л¹⁹³. Если в лаборатории нет собственных триместрспецифичных диапазонов для интерпретации концентраций ТТГ, рекомендовано ориентироваться на следующие референсные интервалы при трактовке анализов беременных:

- I триместр — 0,1–2,5 мЕд/л;
- II триместр — 0,2–3 мЕд/л;
- III триместр — 0,3–3 мЕд/л¹⁹³.

В рекомендациях Европейской тиреологической ассоциации верхний референсный предел для ТТГ в III триместре увеличен до 3,5 мЕд/л¹⁹³.

Гипотиреоз у большинства женщин протекает в **субклинической форме**. Гипофункция щитовидной железы повышает риск самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов¹⁹⁷, нейрокогнитивных расстройств у новорождённого^{196,198}. Распространённость гипотиреоза у беременных составляет около 2%¹⁹⁸.

Планирование беременности требует обязательной **компенсации гипотиреоза**.

Благодаря тому, что L-тироксин относят к категории А по классификации FDA, его приём можно продолжать в гестационный период. Пациентки с гипотиреозом, получающие лечение тироксином и планирующие беременность, могут менять дозу, ориентируясь на оптимальный уровень ТТГ — он должен быть менее 2,5 мЕд/л. Нормальные (в пределах референсных значений) концентрации ТТГ в плазме крови до зачатия минимизируют риск повышения ТТГ в I триместре¹⁹¹.

Очевидна связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и привычным выкидышем. Антитиреоидные АТ могут блокировать овуляцию и приводить к бесплодию. Они ухудшают прогноз уже наступившей беременности, повышая аутоиммунную реактивность и риск невынашивания, а также препятствуя активации функции щитовидной железы в ответ на возрастающие потребности. По этим причинам женщинам с **аутоиммунным тиреозом** уже при уровне ТТГ, превышающем 2 мЕд/л, необходима заместительная терапия L-тироксином^{193,196}.

У женщин с **гиперфункцией щитовидной железы** при концентрации ТТГ менее 0,1 мЕд/л в сочетании с высоким показателем свободного тироксина (Т₄) повышен риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, преэклампсии, ЗРП, увеличиваются показатели перинатальной смертности и заболеваемости. Своевременная прекоцепционная коррекция заболевания тиреостатиками или хирургическим методом (частичная резекция) улучшает течение и исход беременности^{193,196}.

4.1.3. Сахарный диабет

Дифференциальную диагностику и лечение состояний, сопровождающихся гипергликемией, проводит **эндокринолог**. Пациентке показано обучение в школе «Сахарный диабет и беременность».

Компенсированный сахарный диабет практически **не влияет** на прогноз беременности, тогда как некомпенсированный значительно повышает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов, макросомии плода. В сочетании с другими факторами риска, свойственными сахарному диабету (избыточная масса тела, АГ, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз), прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребёнка ухудшается. Таким образом, при наличии сахарного диабета женщина должна подойти к зачатию в состоянии компенсации, **на пике соматической формы**. Планирование беременности возможно только после достижения целевых уровней глюкозы плазмы натощак/ перед едой — **до 6,1 ммоль/л**, через 2 ч после еды — **до 7,8 ммоль/л**. Концентрация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в норме составляет 6% и менее¹⁹⁹.

В прегравидарный период акушеру-гинекологу необходимо выявить сахарный диабет (о нормальном гликемическом профиле во время беременности следует говорить при уровне глюкозы венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л¹⁹⁰) и направить пациентку к эндокринологу для детального обследования женщины, а также для назначения специфической терапии (при необходимости — для подбора дозировки инсулина), обучения

пациентки контролю гликемии в различных ситуациях, диетическим способом поддержания стабильной концентрации глюкозы в крови. При наличии у женщины сахарного диабета тяжёлой степени решение о возможности вынашивания плода с учётом пожеланий пациентки следует принимать коллегиально^{200–202}.

4.1.4. Ожирение и избыточная масса тела

По критериям ВОЗ²⁰³ оптимальный ИМТ составляет от 18 до 24,9 кг/м². ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² трактуется как избыток массы тела, от 30 кг/м² — как ожирение.

Показано обучение пациентки в «Школе для больных ожирением» — женщина должна заблаговременно получить полную информацию о гестационных рисках, обусловленных ожирением, опасности неблагоприятного влияния на плод ассоциированных состояний (гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа и гестационного сахарного диабета). Для диагностики указанных нарушений целесообразны **прегравидарная консультация терапевта** и лечение у **эндокринолога**.

Мероприятия, направленные на снижение массы тела в преконцепционный период:

- диетотерапия;
- оптимизация режима физических нагрузок;
- коррекция эндокринных нарушений;
- медикаментозная терапия ожирения: ингибитор обратного захвата моноаминов, регулятор аппетита центрального действия — сибутрамин, гипогликемические

средства — метформин и их комбинации^{169,170,204,205}, орлистат.

Сибутрамин стимулирует чувство насыщения, нормализует пищевое поведение, усиливает термогенез. У пациенток с метаболическими нарушениями эффективное снижение массы тела во время прегравидарной терапии сибутрамином¹⁶⁹ уменьшает вероятность преэклампсии и плацентарной недостаточности (в 2 и 1,5 раза по сравнению с контрольной группой соответственно).

Курс лечения сибутрамином для коррекции ожирения и нормализации метаболического статуса составляет в среднем 6–12 мес, в то же время стабилизация массы тела должна быть **завершена за 2–3 мес до зачатия** во избежание воздействия гормональной перестройки, неизбежно следующей за потерей массы тела, на развивающийся плод.

Учитывая статистическую корреляцию между **гипергомоцистеинемией** и избыточной массой тела, пациенткам с ожирением в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) следует назначать фолаты в дозировках, применяемых для группы высокого риска, — 4000–5000 мкг/сут на протяжении 1 мес до зачатия (см. раздел 2.6.1.2 «Группы риска ДНТ»).

Аналогичным образом ИМТ обратно пропорционален концентрации **витамина D** в крови, вследствие чего у женщин с ожирением риск дефицита витамина D повышен^{206,207}. Женщинам, готовящимся к зачатию, желательно получать витамин D в дозе не менее 600–800 МЕ/сут (см. раздел 2.6.4 «Коррекция дефицита витамина D»). Благоприятный для течения гестации показатель

витамина D — более 75 нмоль/л (выше 30 нг/мл).

4.2. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия

При выявлении анемии пациентке показана консультация **терапевта** (врача общей практики), при необходимости более углублённого обследования — **гематолога**.

Недостаток железа **лидирует** в ряду других микроэлементных дефицитов у беременных (до 75%)²⁰⁸. Выявление нормального уровня гемоглобина **не означает** отсутствия латентного железодефицита, поскольку синтез гемоглобина нарушается в последнюю очередь; сначала страдает содержание железа в его депо, затем — транспортная фракция этого микроэлемента, и лишь в последнюю очередь возникает клинически развёрнутая анемия.

Угнетение **иммунной системы** на фоне ЖДА существенно повышает риск перинатальной инфекции как у матери, так и у плода²⁰⁹. Тяжёлая анемия, диагностированная в I триместре, достоверно повышает риск ЗРП, вероятность преждевременных родов, низкой оценки новорождённого по Апгар и т. д.²¹⁰; в III триместре тяжёлая анемия ассоциирована с чрезвычайно высоким уровнем материнской смертности (6,2%) и вероятностью перинатальной гибели плода (60%)²¹¹.

Дефицит железа ассоциирован также с риском ряда осложнений во время родов и в пуэрперии²¹¹:

- с лабостью родовой деятельности (10–15%);

- г ипотоническими кровотечениями в родах (10%);
- г гипогалактией (38%);
- г нойно-септическими заболеваниями (12%). Дефицит железа подразделяют на:
- латентный дефицит железа без анемии;
- ЖДА: при гемоглобине менее 120 г/л у небеременных, 110 г/л — у беременных.

Лабораторные критерии латентного дефицита железа и ЖДА приведены в разделе 2.2.5 «Оценка айрон-статуса».

Коррекцию **латентного дефицита железа** проводят с помощью пероральных препаратов железа — кроме случаев, когда они противопоказаны (острые заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки) или плохо переносятся (тошнота, рвота, поносы, запоры). Дозировка — 1 00 мг/сут в пересчёте на элементарное железо до нормализации показателей обмена железа⁴⁷.

Лечение ЖДА. Двухвалентные препараты железа назначают по 100 мг/сут (в пересчёте на элементарное железо) 2 раза в день, трёхвалентные — т рижды в сутки до нормализации показателя гемоглобина (более 120 г/л у женщин вне беременности, до 110 г/л — у беременных). Далее лечение продолжают по 100 мг в сутки в пересчёте на элементарное железо до нормализации показателей **обмена железа**⁴⁸. Скорость восстановления гемоглобина при применении двух- и трёхвалентных препаратов железа сопоставима^{212–215}.

После нормализации содержания железа в организме (уровень гемоглобина, цветовой показатель,

содержание ферритина в сыворотке и др.) ПП продолжают с использованием профилактических дозировок (60 мг железа в сутки), в том числе в составе витаминно-минеральных комплексов.

При анемии тяжёлой степени либо медленном приросте гемоглобина на фоне пероральной терапии (менее 7–8 г/л за неделю) показаны препараты железа внутривенно в сочетании с эритропоэтином человеческим.

4.3. Воспалительные заболевания почек и мочевых путей, бессимптомная бактериурия

По данным Европейского общества урологов, половина женщин в мире по меньшей мере раз в жизни переносят инфекционное воспаление мочевых путей. У 25–40% заболевших в течение ближайших 6–12 мес происходит рецидив^{216,217}. Наличие в анамнезе эпизодов мочевой инфекции, особенно многократных, — п оказание для обследования женщины для выявления бессимптомной бактериурии либо клинически развёрнутого заболевания мочевых путей. Обследование и лечение проводит **терапевт**, при необходимости — **нефролог либо уролог**.

При отсутствии прегравидарной коррекции риск повторного эпизода у беременных **значительно повышен** вследствие гестационного подъёма концентрации прогестерона в крови, ослабления тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря, мочеточников и толстой кишки. Гестационный пиелонефрит диагностируют у 6–18% беременных, рожениц и родильниц, а

бессимптомная бактериурия имеет место в среднем у 6%. У каждой третьей пациентки с хроническим пиелонефритом во время беременности происходит обострение²¹⁸.

Острый инфекционный процесс опасен склерозированием почечной ткани, сдавлением почечных канальцев и артериальной гипертензией, нередко влекущими за собой недоношенность и внутриутробное инфицирование плода, а также акушерские осложнения воспалительного характера. У новорождённых, появившихся на свет от матерей с гестационным пиелонефритом, существенно повышен риск ранней неонатальной гибели^{217,219}.

Врачу, составляющему план ПП для женщины с воспалительными заболеваниями мочевой системы, необходимо учитывать следующие цели.

- Обследование и уточнение диагноза — силами профильного специалиста (уролога, нефролога).
- Коррекция инфекционного процесса; тактика — по назначению профильного специалиста.

Необходимые компоненты:

- ликвидация застоя и улучшение пассажа мочи;
- интенсивное «вымывание» микроорганизмов и токсинов (обильное питьё);
- санация мочевых путей (фитоуросептики, по показаниям — антимикробные препараты).
- Восстановление эубиоза кишечника и влагалища.
- Коллегиальное решение о возможности вынашивания беременности (перинатальный консилиум или комиссия — после выведения пациентки в ремиссию).

- Поддерживающая терапия (вторичная профилактика) фитоуросептиками при хроническом пиелонефрите в стадии ремиссии и при перенесённой бессимптомной бактериурии у беременных.

Лечение следует назначить при выявлении одного и того же микроорганизма в количестве **10⁵ КОЕ/мл и выше** при двукратном бактериологическом исследовании мочи с интервалом не менее 24 ч, но не более 7 дней.

При обнаружении бессимптомной бактериурии пациентку включают в группу высокого риска; в качестве первой линии терапии показаны **комбинированные фитоуросептики**. Упорное течение бессимптомной бактериурии — повод для решения вопроса о необходимости **антибактериальной терапии** с последующим восстановлением микробиоценоза влагалища.

4.4. Заболевания сердца и артериальная гипертензия

Основные принципы ведения пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы таковы²²⁰.

- Углублённое обследование силами профильного специалиста (**кардиолог, кардио-хирург**).
- Коррекция артериальной гипертензии.
- Коллективное решение о возможности вынашивания беременности (перинатальный консилиум или комиссия с участием терапевта, кардиолога, эндокринолога, нефролога).
- Разработка длительной стратегии поддержания стабильного АД у

пациентки с использованием препаратов, разрешённых к применению в периконцепционный период.

- С оставление плана ведения беременности и определение кратности визитов в женскую консультацию.

Необходимость тщательной ПП пациенток с пороками сердца, наблюдения и лечения до завершения беременности обусловлена повышенным риском развития сердечной недостаточности, сохраняющимся с 8-й по 36-ю неделю гестации.

4.4.1. Артериальная гипертензия

Обследование и лечение женщины с артериальной гипертензией (АГ) проводит **кардиолог**. При этом АГ — наиболее часто диагностируемое экстрагенитальное заболевание в практике акушера-гинеколога. Патологическое повышение АД 140/90 мм рт.ст. и выше обнаруживают во время рутинного измерения у 7–30% беременных.

Критерием истинной артериальной гипертензии служит повышение АД до 140/90 мм рт.ст. и выше, возникающее ещё до беременности либо в течение первых 20 нед гестации и при этом сохраняющееся после родов. АГ, впервые диагностированную после 20-й недели беременности и не исчезнувшую спустя 12 нед после родов, также относят к категории истинной АГ. Вследствие физиологического снижения АД в I триместре условно нормальные цифры АД в начале беременности нередко маскируют патологический процесс, что приводит к поздней диагностике АГ, поэтому для корректной оценки

необходимо учитывать прегравидарные цифры рабочего АД.

Гестационная АГ — с остояние, индуцированное беременностью примерно у 6% женщин и проявляющееся повышением АД до 140/90 мм рт.ст. и выше после 20 нед гестации. Принципиальное **отличие гестационной АГ** от других форм — в течение 12 нед после родов АД **нормализуется**. Если спустя 12 нед после родов АД по-прежнему повышено, следует предполагать симптоматическую АГ или гипертоническую болезнь. Если, помимо повышения АД, обнаруживают протеинурию, устанавливают диагноз **преэклампсии (!)**.

Врач любой специальности **должен и может** диагностировать АГ. Для этого достаточно **правильно измерить АД**: в состоянии покоя через 10 мин отдыха дважды с интервалом 1–2 мин, плечо пациентки должно находиться на уровне IV–V межреберья. Для постановки диагноза АГ необходимо подтвердить повышение АД как минимум **двумя измерениями, выполненными с интервалом 4 ч**.

Различают **нормальное АД** (систолическое АД менее 140 и диастолическое АД менее 90 мм рт.ст.), **умеренную АГ** (систолическое АД 140–159 и/или диастолическое АД 90–109 мм рт.ст.) и **тяжёлую АГ** (систолическое АД 160 мм рт.ст. и более и/или диастолическое АД 110 мм рт.ст. и более). Относительно новое понятие — **«высокое нормальное АД»**: систолическое 130–139 мм рт.ст. и/или диастолическое 85–89 мм рт.ст. Это состояние называют также **предгипертензией**; оно требует консультации кардиолога.

Основная задача акушера-гинеколога по предотвращению осложнений беременности, обусловленных кардиологическими заболеваниями, — вовремя распознать АГ у пациентки. Предположив диагноз, врач должен направить женщину на консультацию к **кардиологу** для оценки функционального состояния органов-мишеней, определения **степени повышения АД** и **стадии гипертонической болезни**. От перечисленных параметров будет зависеть план обследования и лечения таких пациенток. Тактика **медикаментозного лечения АГ** приведена в Приложении №4 к клиническому протоколу МАРС по ПП (см. на сайте www.mars-repro.ru).

Меры по **немедикаментозному снижению АД**, рекомендуемые всем пациенткам с АГ независимо от тяжести заболевания и лекарственной терапии:

- прекращение курения;

- нормальная сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости;
- умеренная аэробная физическая нагрузка, достаточный 8–10-часовой ночной сон, желателен 1–2-часовой дневной сон.

В настоящее время для лечения АГ в период прегравидарной подготовки **разрешены только** три группы антигипертензивных средств, отвечающих критериям фармакотерапии беременных:

- препараты центрального действия (метилдопа);

4.5.1. Запоры

Констипация (запоры) — патологический симптом нарушения функций ЖКТ, чрезвычайно значимый в патогенезе невынашивания беременности, притом весьма часто диагностируемый во время гестации (до 50%). Серотонин, секретируемый слизистой оболочкой толстой кишки, равноценно активирует сократительную

- антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин **длительного действия**);
- кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол).

4.5. Заболевания желудочно-кишечного тракта

Обследование и лечение женщин с болезнями ЖКТ проводит **терапевт**, при необходимости — **гастроэнтеролог**.

Общая тактика ПП пациенток с заболеваниями ЖКТ предусматривает следующие пункты.

- С ледует оценить факторы риска нарушений всасывания белка, витаминов, железа.
- При нарушениях всасывания необходимо назначить заместительную терапию в соответствии с диагностированными нутритивными, витаминными и микроэлементными дефицитами, при необходимости отдавая предпочтение парентеральным формам.
- С ледует коллегиально решить вопрос о возможности вынашивания беременности — с привлечением перинатального консилиума или комиссии после выведения пациентки в ремиссию по основному заболеванию.

активность гладкомышечных клеток органов брюшной полости, в том числе миометрия, что предрасполагает к следующим **осложнениям**^{221,222}:

- невынашивание и преждевременные роды;
- задержка роста плода;
- повышение риска родовых травм шейки матки и промежности;
- инфицирование плода;
- гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде.

Рост концентрации **прогестерона** в крови снижает сократительную активность гладкой мускулатуры органов брюшной полости, в том числе толстой кишки. В более поздние сроки орган отодвигает и сдавливает растущая матка. Ситуацию усугубляют погрешности в питании, стресс, малоподвижный образ жизни беременной.

Коррекция активности ЖКТ в программе ПП должна включать следующие пункты.

- Диетотерапия — коррекция рациона, увеличение доли растительной клетчатки, отрубей, пектина, кисломолочных продуктов. Прием пищи 5–6 раз в день дробно, ежедневное количество принимаемой жидкости — 1,5–2 л.
- Дозированные физические нагрузки, улучшающие кровоснабжение органов таза и брюшной полости и усиливающие перистальтику кишечника (прогулки на свежем воздухе, йога и др.).
- Слабительные средства, меняющие состав и характеристики каловых масс, но не влияющие на сократительную активность гладкой мускулатуры органов брюшной полости (препараты лактулозы, глицериновые свечи, размягчающие микроклизмы и др.).

Для профилактики и лечения запоров в прегравидарный период **противопоказаны** средства, усиливающие сократительную активность гладкой мускулатуры органов брюшной полости (клизмы, вазелиновое и касторовое масло, трава крушины, листья сенны, ревеня, плоды жостера), поскольку они предрасполагают к выкидышу в ранние сроки наступившей беременности.

5. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Ключевые рекомендации

1. Комплексный подход. ПП — единственный метод для комплексного снижения риска хромосомных нарушений у плода (в том числе анеуплоидии) и гестационных рисков, ассоциированных с наследственными тромбофилиями^А. Коррекция нутритивного статуса и заместительная терапия препаратами прогестерона в рамках ПП женщин с привычным невынашиванием достоверно снижают риск невынашивания и преждевременных родов^А.

2. Генетические исследования. Начиная со второго выкидыша, необходимо проводить кариотипирование остатков плодного яйца при условии получения клеток

путём эмбриоскопии во избежание исследования смешанного материала (материнского и плодового) в сочетании с медико-генетическим консультированием половых партнёров^в.

3. Рутинное назначение препаратов прогестерона. Всем женщинам с привычным невынашиванием беременности необходим рутинный приём препаратов прогестерона во вторую фазу каждого менструального цикла до зачатия и на протяжении гестации для улучшения репродуктивных исходов^а.

Коррекция «мужского фактора». Репродуктивная реабилитация обоих супругов с участием уролога-андролога позволяет снизить частоту ранних самопроизвольных аборт в 3 раза, ВПР — в 4 раза, а перинатальную смертность — на 60%^с.

Причина половины привычных выкидышей неизвестна: своё влияние оказывают генетические, анатомические (10–15% всех случаев невынашивания!), эндокринные, иммунные, инфекционные факторы, а также аномалии спермы («мужской фактор»). Негативную роль играют курение, злоупотребление алкоголем, приём наркотических средств, низкий социально-экономический статус, недостаток массы тела, ожирение и стресс²²⁴. У 15% пациенток с привычным невынашиванием диагностируют антифосфолипидный синдром (АФС).

Большинство **спорадических** ранних потерь беременности вызваны хромосомными аномалиями плода, и их не считают признаком какого-либо неблагополучия в организме матери.

5.1. Распространённость и причины

Привычным невынашиванием называют самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 22 нед два и более раз подряд^{154,156,157}. Ранее принятые критерии «три и более выкидышей подряд» были пересмотрены на основании данных о сопоставимой частоте повторного выкидыша (около 30%) после двух и трёх потерь беременности²²³. Вероятность доклинических беременностей учитывать не следует^{154,156,157}.

Частота привычного невынашивания в популяции составляет **0,6–2,3%**²²⁴. После **одной** ранней потери большинство (70–80%) молодых здоровых женщин имеют благоприятный прогноз в отношении следующей гестации; у женщин старше 40 лет вероятность беременности после выкидыша не превышает 30%²²⁵. С каждой последующей потерей прогноз ухудшается на 5–10%²²⁴ и вероятность рождения живого ребёнка у женщин с **привычным выкидышем** даже после тщательного обследования и подготовки к беременности составляет не более 60%²²⁶.

5.2. Генетическое обследование

Частоту хромосомных аномалий **у плода** в парах с привычным невынашиванием оценивают в 13%²²⁷. По мере прогрессирования беременности значимость генетического фактора (как плодового, так и родительского происхождения) в отношении невынашивания и недонашивания снижается и составляет во II триместре 15%, а в III — около 5%. Начиная со второго выкидыша, необходимо проводить **кариотипирование остатков плодного яйца**¹⁵⁷ и обязательное медико-генетическое консультирование супружеской пары. Этот метод должен

заменить рутинный гистологический скрининг, лишь подтверждающий факт беременности и не дающий сколь-нибудь значимой информации для планирования следующего зачатия.

При обнаружении аномального кариотипа в остатках плодного яйца (получение клеток путём эмбриоскопии во избежание исследования смешанного — материнского и плодового — материала) необходимо рекомендовать будущим родителям консультацию **генетика**. Если аномальный кариотип не выявлен, показано обследование для исключения хронического эндометрита (гистероскопия с пайпель-биопсией эндометрия).

Помимо аномального кариотипа плодного яйца, **показаниями для генетического обследования** пары служат:

- два самопроизвольных аборта в ранние сроки беременности и более;
- хромосомные аномалии и наследственные заболевания одного или обоих партнёров;
- наличие в семье ребёнка с хромосомными заболеваниями или ВПР;
- неразвивающаяся беременность с установленными хромосомными дефектами эмбриона/плода.

5.3. Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов

Анатомические нарушения женских репродуктивных органов — причина 10–15% невынашиваний беременности²²⁸. Для их обнаружения показаны УЗИ органов малого таза, гистеросальпингография и/или гистероскопия²²⁹.

Хирургическое вмешательство по поводу перегородки в матке, внутриматочных синехий, полипов и миом, деформирующих полость матки, **значительно улучшает исход** последующей беременности²³⁰. Хирургического вмешательства требуют также диагнозы гидросальпинкса и межмышечной миомы более 4 см в диаметре; в последнем случае показана консервативная миомэктомия²³¹.

5.4. Антифосфолипидный синдром и невынашивание

Антифосфолипидный синдром — сочетание неблагоприятного исхода беременности или тромбоза (венозного или артериального) с повышением титра антифосфолипидных АТ (волчаночного антигена, АТ к кардиолипину и β_2 -гликопротеину-1). АФС считают одной из наиболее важных корригируемых причин привычного невынашивания²²⁹. Диагноз устанавливают **только при наличии одного клинического критерия и одного лабораторного критерия** (Австралийские критерии)²³². **Клинические критерии** 1. Сосудистый тромбоз в анамнезе.

2. Невынашивание беременности:

(а) одна или более потерь плода от 10 нед беременности и более, подтверждённых нормальной морфологией плода по УЗИ или результатам патоморфологического исследования либо

(b) одни преждевременные роды и более морфологически нормальным новорождённым на сроке от 34 нед беременности в результате тяжёлой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности либо

(с) три необъяснимых спонтанных аборта или более на сроке до 10 нед беременности при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.

Лабораторные критерии — в выявление одного из маркеров (дважды с интервалом не менее 12 нед):

- в оланочный антикоагулянт в плазме кро- ви **либо**
- у меренный/ высокий титр антикардиолипиновых АТ (IgG или IgM) в сыворотке или плазме крови **либо**
- А Т к β_2 -гликопротеину (IgG или IgM) в сыворотке или плазме крови.

Постановка диагноза АФС — по оказание для консультации **гематолога**.

При обнаружении аутоантител к фосфолипидам пациентке назначают комбинацию **низкомолекулярного гепарина** с низкими дозами **ацетилсалициловой кислоты** — такая тактика снижает риск потери беременности на 54%²³³. Эффективность монотерапии ацетилсалициловой кислотой не доказана²³⁴.

Преднизолон не улучшает исход беременности и повышает вероятность гестационной АГ и гестационного диабета²³⁵.

Рутинные исследования таких аутоиммунных маркеров, как HLA-типирование, антиспермальные АТ, цитокиновый профиль, в программе **рутинной ПП излишни**.

5.5. Мероприятия, рекомендуемые пациенткам с наследственными тромбофилиями

Рутинный скрининг для определения тромбофилических нарушений **не**

проводят ввиду недоказанной целесообразности такого мероприятия. Определение при ПП концентрации гомоцистеина в крови обязательным также не считают.

Генетическое обследование для выявления наследственных тромбофилий рекомендуют пройти женщинам, имеющим родственников первой линии с тромбофилией высокого риска, а также имеющим в анамнезе²³⁶: • и диопатический артериальный тромбоз (в молодом возрасте);

- идиопатическую ВТЭ необычной локализации (тромбозы вен ЖКТ, почек, головного мозга, венозного синуса);

- э пизод ВТЭ, ассоциированный с воздействием факторов умеренного риска (операции небольшого объёма, непродолжительная иммобилизация или путешествия на незначительные расстояния, приём эстрогенсодержащих контрацептивов);

- и диопатическую ВТЭ в сочетании с отнесением пациентки к группе риска по кровотечению или с наличием противопоказаний для антикоагулянтной терапии;

- н еобъяснимые осложнения беременности: более трёх потерь на сроках до 10 нед или одна и более после 10 нед, преэ клампсия, ЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

К тромбофилиям **высокого риска** относят гомозиготные мутации генов G1691A (фактора V, лейденская мутация) и G20210A (фактора II, протромбина) **либо** их сочетание. Тромбофилиями **низкого риска** признаны умеренный дефицит антитромбина, протенинов С и S, АФС, гипергомоцистеинемия, а также гетерозиготные мутации генов G1691A

(фактора V, лейденская мутация) и G20210A (фактора II, протромбина)²³⁷.

Объём рекомендуемого генетического обследования — поиск мутаций в следующих генах^{238–241}:

- F II (гена протромбина);
- F V (лейденская мутация);
- SERPINC₁ (дефицит антипротромбина III);
- PROC и PROS₁ (гены протеинов C и S).

При обнаружении тромбофилии необходимо организовать консультацию пациентки у гематолога.

Мутации в генах фолатного цикла MTHFR

(5-метилтетрагидрофолатредуктазы), MTR (метионинсинтазы), MTRR (метионинсинтазы-редуктазы) напрямую не связаны с риском тромбозов у беременных. В настоящее время указанные параметры исключены из признаков наследственных тромбофилий^{242,243}.

Мутации в генах фолатного цикла ассоциированы с **нарушением метаболизма фолатов** (дефицитом фолиевой кислоты, витамина B₆ и/или B₁₂), повышением вероятности развития **гипергомоцистеинемии**, и именно это состояние может повышать риск тромбозов и акушерских осложнений. Указанным обусловлена целесообразность назначения пациенткам с мутациями в генах фолатного цикла фолатов в форме **метафолина** (левомефолата) и в составе поливитаминовых комплексов, содержащих B₆ и B₁₂.

5.6. Элиминация инфекционных факторов

Инфекционные факторы практически всегда фигурируют среди причин выкидыша²⁴⁴ и преждевременных родов (особенно сверх- ранних)²⁴⁵. Хотя наиболее часто привычное невынашивание связано с гормональными нарушениями¹⁵⁶, данной группе пациенток необходим также и инфекционный скрининг²⁴⁶ (см. раздел 3.4 «Воспалительные заболевания органов малого таза»). Наряду с базовым спектром обследования показана **пайпель-биопсия эндометрия** для установления роли инфекционного фактора в формировании хронического эндометрита.

Установлена причинно-следственная связь между выкидышами и отдельными инфекциями, такими как малярия, бруцеллёз, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, лихорадка Денге, вирусы гриппа²⁴⁶. Обследование для исключения перечисленных инфекций показано в случае **анамнестических указаний** на возможность заражения. Именно скрининговые мероприятия для определения вируса краснухи и бледной трепонемы позволили снизить частоту невынашивания беременности в мировой практике²⁴⁶.

Для пациенток с подтверждённым инфекционным фактором потерь предыдущих беременностей ПП предусматривает обязательное лечение диагностированного хронического эндометрита (см. раздел 3.4.3 «Хронический эндометрит»).

5.7. Компенсация эндокринных факторов

бесплодия

Эндокринные заболевания часто становятся причиной невынашивания беременности. Своевременное выявление и коррекцию нарушений функций эндокринных органов считают одним из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения^{157,247}. Рекомендации по ПП женщин с цикла до наступления беременности с последующим продолжением во время гестации согласно официальным инструкциям к назначенным средствам^{157,247}.

Дидрогестерон и микронизированный прогестерон (в отличие от других прогестинов) по схеме, рекомендованной для ПП, не угнетают овуляцию¹⁵⁸ и не препятствуют наступлению беременности.

- Дидрогестерон назначают внутрь в дозе 10 мг/сут с 14-го по 25-й день цикла, а при наступлении беременности дозу увеличивают до 20 мг/сут (в два приёма). Для дальнейшей прогестероновой поддержки возникшей беременности препарат в РФ разрешено применять до 20-й недели гестации с постепенным снижением дозы.
- Микронизированный прогестерон назначают вне беременности перорально и интравагинально в дозе 200–300 мг/сут с 17-го по 26-й день цикла; при наступлении беременности применение препарата продолжают в дозе 200–400 мг/сут **интравагинально**. В РФ микронизированный прогестерон разрешён до 34-й недели гестации включительно (продлонгация терапии после 22 нед показана женщинам с высоким риском преждевременных родов).

Согласно зарубежным рекомендациям^{157,248}, **рутинный приём** препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла до наступления беременности и далее с продолжением во время гестации рекомендован **всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе**, поскольку достоверно улучшает исходы последующих беременностей²⁴⁹.

Прогестинная поддержка ранних сроков беременности (как дидрогестероном, так и микронизированным прогестероном) дополнительно позволяет корригировать иммунный баланс Th₁/Th₂, перенастраивая иммунную систему в направлении противовоспалительного типа иммунного ответа (Th₂) на имплантирующееся плодное яйцо^{249–253}. Высоковероятен нейропротективный эффект препаратов прогестерона и его метаболита аллопрегнанолона в отношении **головного мозга плода**^{254–256}. Очевидно, теми же механизмами можно объяснить выявленную ассоциацию дефицита прогестерона у матери и аутизма у **будущего ребёнка**²⁵⁷.

Выбор конкретного препарата осуществляет врач, исходя из клинической ситуации. Сильной стороной дидрогестерона следует признать большее сродство к прогестероновым рецепторам и высокую биодоступность²⁵⁸. Дидрогестерон доказал свою эффективность не только при привычном невынашивании²⁵⁰, но и при угрожающем аборте²⁵⁹. При наличии у женщины факторов риска досрочного родоразрешения (в первую очередь при наличии преждевременных родов в анамнезе) уже с

эндокринными болезнями, способствующими невынашиванию беременности, изложены в разделе 4.1 «Эндокринные заболевания».

Одновременно с обследованием и коррекцией выявленных нарушений **всем** женщинам с привычной потерей беременности **рутинно** назначают препараты **прогестерона** во вторую фазу каждого менструального

прегравидарного периода женщине предпочтительно назначать микронизированный прогестерон. С профилактической целью приём препарата можно продолжать вплоть до 34-й недели гестации. Оба средства хорошо зарекомендовали себя в программах поддержки беременности, достигнутой в исходе ВРТ²⁶⁰.

5.8. Коррекция «мужского фактора»

В супружеских парах с отягощённым анамнезом, риском репродуктивных потерь и перинатальных нарушений необходимы обследование и коррекция диагностированных аномалий для мужчин, планируемые и осуществляемые **урологом-андрологом**.

Частота уроандрологических нарушений у мужчин из семей с нарушенной репродуктивной функцией составляет 104,5 на 100 пациентов (у некоторых более одного диагноза), аномалий эякулята — 59,5 случая²⁶¹.

Негативное влияние «мужского фактора» на успешность зачатия и прогноз беременности наиболее часто реализуется через неполноценность сперматозоидов. Дефекты зачатия и аномалии развития плодного яйца предопределяют **неадекватный иммунный ответ** материнского организма²⁶².

Факторы риска репродуктивных потерь со стороны мужчины:

- бесплодие в супружеской паре;
- перенесённые и имеющиеся в настоящее время заболевания половых органов, прежде всего инфекционной природы;
- и изменения в спермограмме — с сниженной скоростью движения сперматозоидов, повышенной вязкостью эякулята, агглютинация сперматозоидов, повышенное количество лейкоцитов, нарушение белкового состава спермы с низким уровнем гликоделина.

Одновременное репродуктивное оздоровление супругов при эффективном сотрудничестве акушера-гинеколога и уролога-андролога позволяет снизить частоту ранних самопроизвольных аборт в 3 раза, ВПР — в 4 раза, а перинатальную смертность — на 60%²⁶³. В РФ накоплен большой опыт санаторно-курортного оздоровления мужчин и применения физиотерапии для решения андрологических проблем, тем не менее указанный опыт нуждается в систематизации.

5.9. Коррекция психоэмоциональных нарушений

Супружеские пары, имеющие в анамнезе перинатальные потери либо случаи рождения детей с серьёзными нарушениями здоровья, нуждаются в прегравидарном консультировании **психотерапевта или психолога** для компенсации психоэмоциональной нагрузки и сопровождения будущей беременности.

6. МЕРОПРИЯТИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ В ПЕРИОД ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Ключевые рекомендации

- 1.** Избегать избыточных назначений. Излишне глубокое обследование супружеских пар молодого возраста при отсутствии факторов риска, равно как и неоправданно широкий спектр медикаментозной профилактики и лечения, приравнивают к дефектам оказания медицинской помощи. Необходимость диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, проводимых в рамках ПП, должна быть обоснована с позиций доказательной медицины.
- 2.** Не использовать без показаний пищевые добавки на фоне сбалансированного рациона питания.
- 3.** Избегать полипрагмазии. Не назначать пять наименований лекарственных препаратов одновременно и более без дополнительной оценки преобладания пользы над потенциальным вредом с привлечением клинического фармаколога.
- 4.** Не проводить профилактическую санацию влагалища в отсутствие доказанного инфекционно-воспалительного процесса или БВ^С.

6.1. Минимализм

Прегнавидарное консультирование (с дальнейшей развёрнутой ПП) необходимо проводить **всем женщинам** репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, если пациентка **не использует надёжную контрацепцию либо не против наступления беременности** и не будет прибегать к искусственному аборту.

Для **условно здоровых** пар при условии удовлетворительных результатов базового обследования (см. раздел 2.2 «Первичное обследование») и рациональной модификации образа жизни (отказ обоих партнеров от курения, употребления алкоголя и токсических веществ) ПП должна включать следующие пункты.

- **Обязательна** **прегнавидарная вакцинация женщины** против краснухи, кори и ветряной оспы при отсутствии в крови защитных АТ.
- **Обязательна** **дотация фолатов** в дозе 400–800 мкг (оптимально в составе фолатосодержащих комплексов с витаминами В₆ и В₁₂) и **йода** (для проживающих в йоддефицитных регионах — 9 5% территорий РФ) в дозе 250 мкг/сут женщинам и 100 мкг/сут — м ужчинам.
- **Желательна** **дотация витамина D** (600–800 МЕ/сут) и **ПНЖК** (200–300 мг/сут — оптимально посредством расширения диеты, возможно — м едикаментозно). Решение о дотации железа необходимо основывать на изучении показателей красной крови и обмена железа. Профилактическая доза железа 60 мг в неделю в интермиттирующем режиме (3 мес приём — 3 мес перерыв) может быть назначена женщинам из групп риска, в том числе проживающим в регионах с распространённостью ЖДА среди небеременных выше 20%.

Оптимальный для зачатия **режим регулярной половой жизни** — 2–3 раза в неделю без использования каких-либо методов контрацепции.

6.2. Фортификация рациона питания

Сбалансированный рацион питания обеспечивает благоприятное течение и исход беременности¹⁵⁷. Коррекция алиментарного статуса в ходе ПП путём назначения пищевых добавок и фортификаторов допустима только **строго по показаниям** (эндемический дефицит или подтверждённая нутриентная недостаточность). Во всех остальных случаях подобные назначения противопоказаны во избежание излишнего набора массы тела, что достоверно повышает риск самопроизвольного прерывания беременности²⁶⁴.

6.3. Полипрагмазия

Согласно Приказу Минздрава России от 02.11.2012 №575н, при одномоментном назначении пациенту **пяти** наименований лекарственных препаратов и более либо свыше десяти наименований при курсовом лечении лечащий врач направляет пациента на консультацию к клиническому фармакологу²⁶⁵. При наличии показаний назначение любых медицинских вмешательств и лекарственных средств должно быть подкреплено данными об их эффективности и безопасности, полученными в соответствии с требованиями доказательной медицины.

6.4. Профилактическая санация влагалища

Вмешательства, направленные на обеспечение недостижимой **стерильности** половых путей без уточнения наличия и этиологической причины инфекционно-воспалительного процесса, категорически недопустимы — как в рамках ПП, так и вне её¹⁷. Санация влагалища без показаний предрасполагает к активации условно-патогенной микрофлоры, поскольку лактобациллярный пул влагалищной микробиоты восстанавливается медленнее другой резидентной микрофлоры, что создаёт условия для развития БВ.

При необходимости лечебной санации половых путей или предоперационной подготовки к вмешательству трансвагинальным хирургическим доступом к органам малого таза целесообразно выбирать препараты, сохраняющие функциональную активность лактобактерий (например, местные средства с хлоргексидином). **Вторым этапом** санации (либо обязательным мероприятием в послеоперационном периоде) **всегда** должно становиться полноценное восстановление микробиоценоза половых путей (например, препаратами молочной кислоты).

МЫ ВМЕШИВАЕМСЯ СЛИШКОМ ПОЗДНО

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ*	3	4	5	6
ДНИ С МОМЕНТА ЗАЧАТИЯ	1-7	8-14	15-21	22-28

Хотя витамины при беременности принимают 99,9% россиянок..

...треть из них (28%) начинают приём витаминов со 2-й половины беременности...

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 4753 женщин показало, что приём мультивитаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, в течение как минимум 1 мес до и не менее 2 мес после зачатия снижал частоту ДНТ плода на 92%²⁶⁶

...и лишь десятая часть (9,2%) российских женщин принимают витамины при планировании гестаций²⁶⁷

ЦНС

21-26-й дни
закрытие нервной трубки

СЕРДЦЕ

РУКИ

ГЛАЗА

НОГИ

УШИ

ПРЕГАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

ЗАЧАТИЕ

ПРОПУЩЕННАЯ МЕНСТРУАЦИЯ

* Определяют по первому дню последней менструации.

	7	8	9	10	11	12
	29–35	36–42	43–49	50–56	57–63	64–70

ЦНС



СЕРДЦЕ



РУКИ



ГЛАЗА



НОГИ



ЗУБЫ



НЕБО



НАРУЖНЫЕ
ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ



УШИ



Средний срок начала наблюдения беременной — 8–12 нед гестации, время, к которому практически **завершается** закладка основных органов и систем плода. Именно поэтому приём поливитаминов необходимо начинать **ДО** зачатия, и особенно важно «накопить» их к самому **критическому** временному промежутку — 21–26-м суткам, когда закрывается нервная трубка плода

СРЕДНИЙ СРОК НАЧАЛА МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БЕРЕМЕННОЙ 8–12 НЕД

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Zee B., De Beaufort I. D. Preconception care: a parenting protocol: a moral inquiry into the responsibilities of future parents towards their future children // *Bioethics*. 2011. Vol. 25. №8. P. 451–457. [PMID: 21929704]
2. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/document/s/preconception_care_policy_brief.pdf.
3. Гречанина Е. Я., Лесовой В. Н., Мясоедов В. В. и др. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических заболеваний и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // *Ультразвуковая перинатальная диагностика*. 2010. №29. С. 27–59.
4. Dean S. V., Imam A. M., Lassi Z. S. et al. Importance of intervening in the preconception period to impact pregnancy outcomes // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013. Vol. 74. P. 63–73. [PMID: 23887104]
5. Dean S. V., Lassi Z. S., Imam A. M. et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health // *Reprod. Health*. 2014. Vol. 11. Suppl. 3. P. S1. [PMID: 25414942]
6. Wilson R. D. et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015. Vol. 37. №6. P. 534–352. [PMID: 26334606]
7. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva: World Health Organization, 2013. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/78067>.
8. Liu L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2000 with time trends since 2000 // *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 2151–2161. [PMID: 22579125]
9. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization, 2013. URL: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/.
10. Robbins C. L., Zapata L. B., Farr S. L. et al. Core state preconception health indicators — pregnancy risk assessment monitoring system and behavioral risk factor surveillance system, 2009 // *MMWR Surveill Summ*. 2014. Vol. 63. №3. P. 1–62. [PMID: 24759729]
11. Christian P., Stewart C. P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. №3. P. 437–445. [PMID: 20071652]
12. Ronsmans C., Fisher D. J., Osmond C. et al. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: A meta-analysis of effects on stillbirths and early and late neonatal mortality (The Maternal Micronutrient Supplementation Study Group) // *Food and Nutrition Bulletin*. 2009. Vol. 30. Suppl. 4. P. S547–S555. [PMID: 20120796]
13. Gernand A. D., Schulze K. J., Stewart C. P. et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. №5. P. 274–289. [PMID: 27032981]
14. Devakumar D., Fall C. H. D., Sachdev H. S. et al. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for longterm health benefits in children: a systematic review and meta-analysis // *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14. P. 90. [PMID: 27306908]
15. CHOICE — итоги первой общеевропейской программы по контрацепции. URL: <http://www.epochtimes.ru/content/view/38373/7>.
16. Планирование беременностей в России: Итоговый отчет по результатам Выборочного обследования репродуктивного здоровья российских женщин // *ВОР3-2011. Раздел 4.6*.
17. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
18. Радзинский В. Е., Пустотина О. А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ЭГОТАР-Медиа, 2015. С. 17.
19. Hussaini K. S., Ritenour D., Coonrod D. V. Interpregnancy intervals and the risk for infant mortality: a case control study of Arizona infants 20032007 // *Matern. Child. Health. J.* 2013. Vol. 17. №4. P. 646. [PMID: 22581416]
20. De Franco E. A., Ehrlich S., Muglia L. J. Influence of interpregnancy interval on birth timing // *BJOG*. 2014. Vol. 121. №13. P. 1633. [PMID: 24893887]
21. De Franco E. A., Seske L. M., Greenberg J. M. et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. №3. P. 386.e1–386.e9. [PMID: 25460837]
22. Chen I., Jhangri G. S., Chandra S. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 210. №6. P. 564.e1–564.e8. [PMID: 24508646]
23. Family planning: a global handbook for providers. Geneva, WHO. URL: <https://www.fphandbook.org>.
24. Stamilio D. M., De Franco E., Paré E., Odibo A. O. et al. Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery // *Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 110. №5. P. 1075–1082. [PMID: 17978122]
25. RCOG: Best practice in postpartum family planning. Best Practice Paper №1. 2015. 13 P. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/bpp1/>.
26. Berens P., Labbok M. ABM clinical protocol №13: contraception during breastfeeding, Revised 2015 // *Breastfeed Med.* 2015. Vol. 10. №1. P. 3–12. [PMID: 25551519]
27. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva. WHO, 2015. 267 p. [PMID26447268.] ISBN: 978 92 4 154915 8. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf?ua=1
28. Thiel de Bocanegra H., Chang R., Howell M. et al. Interpregnancy intervals: impact of postpartum contraceptive effectiveness and coverage // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 210. №4. P. 311.e1. [PMID: 24334205]

29. Love E. R., Bhattacharya S., Smith N. C. et al. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: Retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland // *BMJ*. 2010. Vol. 341. P. e3967. [PMID: 20688842]
30. Wong L. F., Schliep K. C., Silver R. M. et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. №3. P. 375.e1. [PMID: 25246378]
31. Usta I. M., Zoorob D., Abu-Musa A. et al. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies // *Acta. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 87. P. 178. [PMID: 18231885]
32. Ciancimino L., Laganà A. S., Chiofalo B. et al. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 290. №6. P. 1109–1114. [PMID: 25027820]
33. Geller S. E., Cox S. M., Callaghan W. M. et al. Morbidity and mortality in pregnancy: Laying the ground work for safe motherhood // *Womens Health Issues*. 2006. Vol. 16. P. 176. [PMID: 16920522]
34. Jack B. W., Culpepper L., Babcock J. et al. Addressing preconception risks identified at the time of a negative pregnancy test: a randomized trial // *J. Fam. Pract.* 1998. Vol. 47. P. 33–38. [PMID: 9673606]
35. Berghella V. Preconception care: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd ed. 2012. P. 1–11.
36. Adepur R., Swam M. K. Development and evaluation of patient information leaflets (PIL) usefulness // *Ind. J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 74. №2. P. 174–178. [PMID: 23326002]
37. Shahidi S., Aghdak P., Farajzadegan Z. et al. Reviewing the effectiveness of pre-pregnancy counseling protocol on pregnancy and labor indices // *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2011. Vol. 16. №4. P. 265–272. [PMID: 23450844]
38. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO, 2011. 39 p. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/.
39. Larsen B., Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2010. [PMID: 20706675]
40. Vollset S. E., Refsum H., Irgens L. M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 962–968. [PMID: 10731504]
41. Hogeveen M., Blom H. J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. P. 130–136. [PMID: 22170376]
42. Harvey N. C., Holroyd C., Ntani G. et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: A systematic review // *Health Technol Assess.* 2014. Vol. 18. №45. P. 1–190. [PMID: 25025896]
43. Johnson D. D. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy // *Am. J. Perinatol.* 2011. Vol. 28. №1. C. 7–12. [PMID: 20640974]
44. Carp H. J.A. *Progestogens in obstetrics and gynecology*. Cham: Springer, 2015, 202 p. URL: <http://www.springer.com/us/book/9783319143842>
45. Langley S. A Nutrition Screening Form for Female Infertility Patients // *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2014. Vol. 75. №4. P. 195–201. [PMID: 26067073]
46. Kenny L. Trofoblast invasion. In book *Pre-eclampsia (current perspectives on management)* (The Parthenon Publishing Group) / Ed. Baker P. N., Kingdom J. C. P. NY, 2004. P. 63–73.
47. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T. et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Vol. 12. Art. №CD004736. [PMID: 23235616]
48. Стулков Н. И., Альпидовский В. К., Огурцов П. П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей. М.: МИА, 2013. 264 с.
49. Стулков Н. И. Современная профилактика и лечение железодефицитной анемии в различных клинических группах в зависимости от тяжести анемии, возраста и пола // *Поликлиника*. 2014. №5 (1). С. 49–56.
50. Cepeda-Lopez A.C., Melse-Boonstra A., Zimmermann M. B. et al. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102. №6. P. 1389–1397. [PMID: 26561622]
51. WHO: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity Geneva: VMNIS. URL: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
52. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. Geneva, World Health Organization, 2011. P. 5. [PMID: 24479204] — U RL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44649/1/9789241502023_eng.pdf?ua=1&ua=1.
53. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: Федеральные клинические рекомендации. М.: РОАГ: ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова, 2013. 26 с.
54. Brabin L., Brabin B. J., Gies S. Influence of iron status on risk of maternal or neonatal infection and on neonatal mortality with an emphasis on developing countries // *Nutr. Rev.* 2013. Vol. 71. №8. P. 528–540. [PMID: 23865798]
55. Lee S., Guillet R., Cooper E. M., Westerman M. et al. Maternal inflammation at delivery affects assessment of maternal iron status // *J. Nutr.* 2014. Vol. 144. №10. P. 1524–1532. [PMID: 25080540]
56. Abitbol V., Borderie D., Polin V. et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index Medicine (Baltimore) // 2015. Vol. 94. №26. P. e1011. [PMID: 26131803]
57. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment // *Ann. Hematol.* 2008. Vol. 87. №12. P. 949–959. [PMID: 18641987]
58. Бочков Н. П., Гинтер Е. К., Пузырев В. П. *Наследственные болезни: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012. с. 936.

59. Балашова Т. Н., Дикке Г. Б., Исурин Г. Л. и др. Профилактика фетального алкогольного синдрома в работе акушера-гинеколога: Учебное пособие / Под ред. Н. М. Подзол-ковой. М., 2011. 90 с.
60. Дикке Г. Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности // Фарматека. 2014. №4. С. 50–53.
61. Association of state and territorial health officials: Smoking cessation strategies for women before, during, and after pregnancy recommendations for state and territorial health agencies. 2013. 16 P. URL: <http://www.astho.org/programs/prevention/tobacco/>.
62. Smoking cessation during pregnancy a clinician's guide to helping pregnant women quit smoking. Self-instructional guide and tool kit: An Educational Program from the ACOG. 2011. 19 p.
63. Rosenblum E. R., Stauber R. E., Van Thiel D. H. et al. Assessment of the estrogenic activity of phytoestrogens isolated from bourbon and beer // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1993. Vol. 17. №6. P. 1207–1209. [PMID: 8116832]
64. Gavaler J. S. Alcoholic beverages as a source of estrogens // Alcohol Health Res World. 1998. Vol. 22. №3. P. 20–227. [PMID: 15706799]
65. Brandenberger G., Weibel L. The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned // J. Sleep Res. 2004. Vol. 13. №3. P. 251–255. [PMID: 15339260]
66. Hegaard H. K., Hedegaard M., Damm P. et al. Leisure time physical activity is associated with a reduced risk of preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. P. 180. [PMID: 18226619]
67. Jack B. W., Atrash H., Coonrod D. V. et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 199. №6 (Suppl. 2). P. s266–s279. [PMID: 19081421]
68. ACOG: Obesity in pregnancy. Committee Opinion №549. 2013. URL: <http://www.miraclebabies.org/wp-content/uploads/2013/02/Obesity-in-Pregnancy.pdf>.
69. Martino F., Magenta A., Pannarale G., Martino E. et al. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2016. Vol. 17. №8. P. 539–546. [PMID: 27367935]
70. Stothard K. J., Tennant P. W., Bell R. et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis // JAMA. 2009. Vol. 301. P. 636. [PMID: 19211471]
71. Kouba S., Hällström T., Lindholm C. et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. P. 255. [PMID: 15684148]
72. Falzone N., Huyser C., Becker P. et al. The effect of pulsed 900-MHz GSM mobile phone radiation on the acrosome reaction, head morphometry and zona binding of human spermatozoa // Int. J. Androl. 2011. Vol. 34. №1. P. 20–26 [PMID: 20236367]
73. McLean H.Q., Fiebelkorn A. P., Temte J. L. et al. Centers for disease control and prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2013. Vol. 62. №RR-04. P. 1–4. [PMID: 23760231]
74. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н.
75. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of prophylactic anti-D immunoglobulin. 2008. URL: http://www.bcsghguidelines.com/documents/Anti-D_bcsgh_07062006.pdf.
76. Biological products, GMP: Good Manufacturing Practices for biological products. 1991, TRS №822. Annex 1. URL: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/gmp/en>.
77. Darnton-Hill I., Mkpuru U. C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries // Nutrients. 2015. Vol. 10. №7 (3). P. 1744–1768. [PMID: 25763532]
78. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine // Int. J. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 128. P. 80–82. [PMID: 25481030]
79. Czeizel A. E. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy // Paediatr Drugs. 2000. Vol. 2. №6. P. 437–449. [PMID: 11127844]
80. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации. 2008. МР 2.3.1.2432–08.
81. Ami N., Bernstein M., Boucher F. et al. Folate and neural tube defects: The role of supplements and food fortification // Paediatr. Child Health. 2016. Vol. 21. №3. P. 145–154. [PMID: 27398055]
82. Демикова Н. С., Лапина А. С., Подольная М. А. и др. Динамика частоты врождённых пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. №2. С. 72–77.
83. Федеральная служба государственной статистики (Росстат): Российский статистический ежегодник — 2015: Статистический сборник.
84. Белозёров Ю. М., Брегель Л. В., Субботин В. М. Распространённость врождённых пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. №6. 2014. С. 7–11.
85. Czeizel A. E., Dudas I., Vereczkey A. et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects // Heart Defects Nutrients. 2013. Vol. 5. №11. P. 4760–4775. [PMID: 24284617]
86. Greenberg J. A., Bell S. J., Guan Y. et al. Folic acid supplementation and pregnancy: More than just neural

- tube defect prevention // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4. №2. P. 52–59. [PMID: 22102928]
87. Lumley J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Iss. 4. Art. №CD001056. [PMID: 21491380]
88. De Wals P., Tairou F., Van Allen M. I. et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 135–142. [PMID: 17625125]
89. Van Beynum I. M. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. №4. P. 464–471. [PMID: 19952004]
90. Williams P. J., Bulmer J. N., Innes B. A., Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. P. 1148–1153. [PMID: 21349824]
91. Kim M. W., Hong S. C., Choi J. S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 32. №6. P. 520–524. [PMID: 22779952]
92. Czeizel A. E., Puho E. H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 148. P. 135–140. [PMID: 19926391]
93. PAS and Asian Society for Pediatric Research 2011 Annual Meeting: Abstract 3843. 506 Presented May 3, 2011.
94. Жилыева Т. В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // *Социальная клиническая психиатрия*. 2012. Т. 22. №1.
95. Brown A. S., Bottiglieri T., Schaefer C. A. et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 64. №1. P. 31–39. [PMID: 17199052]
96. Susser E. S. E., Schaefer C. A., Brown A. S. et al. The design of the prenatal determinants of schizophrenia study // *Schizophr. Bull.* 2000. Vol. 26. P. 257–273. [PMID: 10885629]
97. Julvez J., Fortuny J., Mendez M. et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2009. Vol. 23. P. 199–206. [PMID: 19775381]
98. Roth C., Magnus P., Schjolberg S. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children // *JAMA.* 2011. Vol. 306. P. 1566–1573. [PMID: 21990300]
99. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями, 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. 2013. №25.
100. Спиричев В. Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник для провизоров и фармацевтов. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с.
101. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S. et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. №1. P. 156–161. [PMID: 16825690]
102. Pietrzik K., Lamers Y., Brämswig S. et al. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women in childbearing age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 1414–1419. [PMID: 17991654]
103. Brämswig S., Prinz-Langenohl R., Lamers Y. et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2009. Vol. 79. P. 61–70. [PMID: 20108207]
104. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical research council vitamin study: MRC Vitamin study research group // *Lancet.* 1991. Vol. 338. P. 131–137. [PMID: 1677062]
105. Haider B. A., Bhutta Z. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // *Cochr. Datab. Syst. Rev.* 2015. Vol. 1. №11. Art. №CD004905. [PMID: 26522344]
106. Brincat D., Catania S., Wismayer P. S., Calleja-Agius J. Male factors in ART outcome prediction // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. №3. P. 169–75. [PMID: 25430662]
107. Szostak-Węgierek D. Nutrition and fertility // *Med. Wieku.*
- Rozwoj. 2011. Vol. 15. №4. P. 431–6. [PMID: 22516697]
108. Young S. S., Eskenazi B., Marchetti F. M. et al. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23. №5. P. 1014–22. [PMID: 18353905.]
109. Kim Y. I. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review // *Mol. Nutr. Food Res.* 2007. Vol. 51. №3. P. 267–292. [PMID: 17295418]
110. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H. et al. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. P. 1733–1744. [PMID: 20357042]
111. Haberg S. E., London S. J., Nafstad P. et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 262–264, 4e1. [PMID: 21094522]
112. Dunstan J. A., West C., McCarthy S. et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood // *Allergy.* 2011. Vol. 67. №1. P. 50–57. [PMID: 21923665]
113. Haggarty P., McCallum H., McBain H. et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study // *Lancet.* 2006. Vol. 367. P. 1513–1519. [PMID: 16679164]
114. Trumpff C., De Schepper J., Tafforeau J. et al. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A

- review // *J. Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013. Vol. 27. №3. P. 174–183. [PMID: 23395294]
115. Mahomed K., Gulmezoglu A. M. Maternal iodine supplements in areas of deficiency // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 18. №3. CD000135. [PMID: 17636600]
116. Гинекология: Учебник / Под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с. 117. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. Geneva: WHO, 2011. [PMID: 24479204]
118. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, 2015.
119. Rachel E., Maassen R. E. Calcium and vitamin D for the reproductive female // *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. 2011. Vol. 2. №2. P. 18. URL: <http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1130&context=pog>.
120. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani R. A. Resolving Vitamin D Deficiency in the Preconception Period among High-Risk Reproductive Women: A Randomized Controlled Trial // *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2014. Vol. 16. №1. P. e11175. [PMID: 24719700]
121. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L. K. et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Sao Paulo Med J.* 2016. Vol. 134. №3. P. 274–5. [PMID: 27355803] — URL: http://www.cochrane.org/CD008873/PREG_vitamin-d-supplementation-women-during-pregnancy.
122. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Health-Professional>.
123. URL: <http://www.health.harvard.edu/newsweek/time-formore-vitamin-d.htm>.
124. Мальцева Л. И., Васильева Э. Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины // *Практическая медицина*. 2013. №7 (76). С. 42–47. 125. Baggerly C. A., Cuomo R. E., French C. B. et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health // *J. Am. Coll. Nutr.* 2015. Vol. 34. №4. P. 359–365. [PMID: 26098394]
126. Carlson S. E. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. №2. P. 678–84. [PMID: 19116324]
127. Oken E., Radesky J. S., Wright R. O. et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 167. P. 1171–1181. [PMID: 18353804]
128. Hibbeln J. R., Davis J. M., Steer C. et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observation cohort study // *Lancet* 2007. Vol. 369. P. 578. [PMID: 17307104]
129. Innis S. M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life // *Matern. Child. Nutr.* 2011. Vol. 7. Suppl. 2. P. 112–123. [PMID: 21366871]
130. Innis S. M. Fatty acids and early human development // *Early Hum. Dev.* 2007. Vol. 83. №12. P. 761–766. [PMID: 17920214]
131. Calder P. C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008. Vol. 79. №3–5. P. 101–108. [PMID: 18951005]
132. Hansen S., Strøm M., Maslova E. et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. [Epub ahead of print] [PMID: 27246522]
133. Mani I., Dwarkanath P., Thomas T. et al. Maternal fat and fatty acid intake and birth outcomes in a South Indian population // *Int. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 45. №2. P. 523–531. [PMID: 27013336]
134. Van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M. F. et al. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. №4. P. 887–895. [PMID: 18400711]
135. Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbaure M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 139–147. [PMID: 12861153]
136. Bothuynne-Queste E. et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41. №3. P. 262–270. [PMID: 22377639]
137. Pustotina O. A., Bubnova N. I., Yezhova L. S. Pathogenesis of hydramnios and oligohydramnios in placental infection and neonatal prognosis // *J. Mat-fetal&neonat. Med.* 2008. Vol. 21. №1. P. 267–271.
138. Pustotina O. A. Urogenital infection in pregnant women: clinical signs and outcome // *J. Perinat Med.* 2013. Vol. 41. P. 135.
139. Donders G. G., Zodzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: What we have and what we miss // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. №5. P. 645–657. [PMID: 24579850]
140. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge in women reproductive age. 2011. [PMID: 21795415]
141. Weissenbacher E. R., Donders G., Zeuniger V. et al. Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012. Vol. 73. P. 8–15. [PMID: 22205034]
142. Zodzika J., Rezeberga D., Donders G. et al. Impact of vaginal ascorbic acid on abnormal vaginal microflora // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. P. 1039–1044. [PMID: 23677418]
143. Подзолкова Н. М., Никитина Т. И. Новые возможности терапии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: анализ и обсуждение результатов многоцентрового исследования БИОС-2 // *Акуш. и гинекол.* 2014. №4. С. 68–74. 144. Радзинский В. Е., Ординяк И. М., Четвертакова Э. С. и др. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций // *Акуш. и гинекол.* 2011. №5. С. 90–93. 145. Near miss: на грани материнских потерь / Е. Ю. Лебеденко; под ред. В. Е. Радзинского. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. 184 с.

146. Piso B., Zechmeister-Koss I., Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews // *BMC Res Notes*. 2014. Vol. 7. №1. P. 265–274. [PMID: 24758148]
147. Реабилитация эндометрия после потери беременности // *Гинекология*. 2009. Т. 11. №4. С. 55–58.
148. Деликатному эндометрию деликатный подход. Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте // *Status Praesens*. 2014. №4 (21). С. 55–60. 149. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Побединская О. С. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. №3. 2015. С. 126–136.
150. Межевитинова Е. А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу) // *Гинекология*. №18 (2). С. 101–103. 151. Check J. H., Cohen R., Di Antonio A. et al. The demonstration that the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor significantly rises in males with short term progesterone exposure provides new insights into the immunology of pregnancy // *Fertil. Steril*. 2013. Vol. 99. №3. P. s22–s23. 152. Bergquist A., Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: Comparison of different cycle phases and ages // *Hum. Reprod*. 1993. Vol. 8. P. 2211–2217. [PMID: 8150926]
153. Wetendorf M., De Mayo F. J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012. Vol. 357. P. 108–118. [PMID: 22115959]
154. American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: A committee opinion // *Fertil. Steril*. 2015. Vol. 103. P. e27–e32. [PMID: 25681857]
155. Coutifaris C., Myers E. R., Guzick D. S. et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status // *Fertil. Steril*. 2004. Vol. 82. P. 1264–1272. [PMID: 15533340]
156. Jerome H. C. Debate: Should Progesterone Supplements Be Used? Yes. In the book: *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment* / Ed. by Carp H. J.A. 2015. 2nd ed. CRC Press by Taylor & Francis Group, LLC. P. 123–129. 157. Berghella V. Early pregnancy loss: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd ed. 2012. P. 142–149. 158. Резников А. Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // *Практикующий врач*. 2004. №3. С. 5.
159. Pritts E. A., Atwood A. K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials // *Hum. Reprod*. 2002. Vol. 17. №9. P. 2287–2299. [PMID: 12202415]
160. Daya S., Gunby J. Withdrawn: Luteal phase support in assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. Vol. 3. Art. №CD004830. [PMID: 18646113]
161. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. №12. P. 1415–1426. [PMID: 26642102]
162. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав России, 2015. 22 с.
163. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2012. 14 p.
164. Qi Q. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome // *Chin. J. Med. Genet*. 2015. Vol. 32. №3. P. 400–404. [PMID: 26037361]
165. Chakraborty P., Goswami S. K., Rajani S. et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e64446. [PMID: 23700477]
166. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod*. 2008. Vol. 23. №3. P. 462–477. [PMID: 18308833]
167. Акушерство и гинекология: Федеральные клинические рекомендации. М., 2015.
168. Maryam K., Bouzari Z., Basirat Z. et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals // *BMC Res. Notes*. 2012. Vol. 5. P. 133. [PMID: 22405326]
169. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Romantsova T. I., Zhuravleva M. V. Preliminary analysis of the PRIMAVERA Study: reduce safety monitoring in patients with alimentary obesity // *Endocrine Abstracts*. 2015. Vol. 37. P. OCC11.5.
170. Андреева Е. Н., Григорян О. Р., Волеводз Н. Н. и др. Влияние комбинации сибутрамин/метформин на уровень антимюллерова гормона, углеводный и липидный обмены в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом // *Акушерство и гинекология*. 2016. №4. С. 64–71.
171. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: Методическое руководство для врачей / Под ред. В. Е. Радзинского, Р. С. Козлова, А. О. Духина М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 16 с.
172. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // *MMWR*. 2010. Vol. 59 (RR-12). 110 p. [PMID: 21160459]
173. Ross J., Judlin P., Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // *Int. J. STD AIDS*. 2014. Vol. 25. №1. P. 1–7. [PMID: 24216035]
174. Сухих Г. Т., Шурашлина А. В. Хронический эндометрит: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с. 175. Workowski K. A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. // *Morbidity and Mortality Weekly Report Recomm Rep*. 2015 Vol. 5. №64. P. 1–137. [PMID: 26042815]
176. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. P. 2389–2398. [PMID: 20573927]

177. Bulun S. E., Cheng Y. H., Pavone M. E. et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. P. 36–43. [PMID: 20104427]
178. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации ПРАЗ и РОАГ. М., 2013. 179. Johnson N. P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. №6. P. 1552–1568. [PMID: 24014602]
180. Grandi G., Mueller M., Bersinger N. A. et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review // *Inflamm. Res.* 2016. Vol. 65. №3. P. 183–192. [PMID: 26650031]
181. Andres M. de P., Lopes L. A., Baracat E. C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292. №3. P. 523–529. [PMID: 25749349]
182. Ota Y., Andou M., Yanai S. et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma // *J. Endometriosis.* 2015. Vol. 7. №2. P. 63–67. 183. Вартанян Э. В., Цатурова К. А., Петухова Н. Л. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Гинекология. Эндокринология.* 2015. Т. 1. №102. С. 9–13. 184. Коган И. Ю., Геркулов Д. А., Джемлиханова Л. Х. и др. Эффективность протоколов ЭКО у больных с тяжелой степенью эндометриоза после адьювантной терапии диеногестом // *Проблемы репродукции.* 2015. Т. 21. №2. С. 39–44.
185. Santulli P., Marcellin L., Menard S. et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. №5. P. 1014–1023. [PMID: 26965434]
186. Tariverdian N., Rucke M., Szekeres-Bartho J. et al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro // *J. Mol. Med. (Berl).* 2010. Vol. 88. №3. P. 267–278. [PMID: 19898767]
187. Fernando S., Breheny S., Jaques A. M. et al. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. P. 325–330. [PMID: 18384780]
188. Stephansson O., Kieler H., Granath F. et al. Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2341–2347. [PMID: 19439428]
189. Melmed F. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *JCEM.* 2013. [PMID: 21296991]
190. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение: Российский национальный консенсус, 2012 год.
191. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum // *Thyroid.* 2011. Vol. 21. P. 1081–1125. [PMID: 21787128]
192. Lassi Z. S., Imam A. M., Dean S. V. et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health // *Reprod. Health.* 2014. Vol. 26. №11 (3). P. 55. [PMID: 25415675]
193. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 598 с.
194. Colao A. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // *Clinical Endocrinology.* 2008. Vol. 68. P. 66–71. [PMID: 17760883]
195. Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. №2. P. 273–288. [PMID: 21296991]
196. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction // *Clin. Endocrinol.* 2007. Vol. 66. P. 309–321. [PMID: 17302862]
197. Benhadi N., Wiersinga W. M., Reitsma J. B. et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. P. 985–991. [PMID: 19273570]
198. Платонова Н. М. Гипотиреоз и беременность // *Поликлиника.* 2014. №2. С. 1–5.
199. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 7-й выпуск / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // *Сахарный диабет.* 2015. №18 (1S). P. 1–112. 200. Melamed N., Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. Vol. 104. P. s20–s24. [PMID: 19155005]
201. Ramin N., Thieme R., Fischer S. et al. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151. P. 4158–4167. [PMID: 20631000]
202. Gutaj P., Zawiejska A., Wender-Ozegowska E. et al. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013. Vol. 123. P. 21–28. [PMID: 23302725]
203. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_311/en.
204. Романцова Т. И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике // *Ожирение и метаболизм.* 2015. №12 (3). С. 18–24. 205. Hayes J. F., Bhaskaran K., Batterham R. et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015. Vol. 39. №9. P. 1359–1364. [PMID: 25971925]
206. Godala M., Materek-Kuśmierkiewicz I., Moczulski D. Estimation of plasma 25(OH) D vitamin level in patients with metabolic syndrome // *Pol. Merk. Lekarski.* 2015. Vol. 39. №234. P. 364–367. [PMID: 26802688]
207. Zhang Y., Zhang X., Wang F. et al. The relationship between obesity indices and serum vitamin D levels in Chinese adults from urban settings // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 25. №2. P. 333–339. [PMID: 27222417]
208. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц: Учебное пособие / Под ред. Г.

- Т. Сухих, Т. А. Протопоповой. М.: Системные решения, 2009. 80 с.
209. Abbaspour N., Hurrell R., Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health // *J. Res. Med. Sci.* 2014. Vol. 19. P. 164–174. [PMID: 24778671]
210. Gautam C. S., Saha L., Sekhri K., Saha P. K. Iron deficiency in pregnancy and the rationality of iron supplements prescribed during pregnancy // *Medscape J. Med.* 2008. Vol. 10. P. 283. [PMID: 19242589]
211. Patra S., Pasrija S., Trivedi S. S. et al. Maternal and perinatal outcome in patients with severe anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005. Vol. 91. №2. P. 164–165. [PMID: 16125707]
212. Ortiz R., Toblli J. E., Romero J. D., Monterrosa B. et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2011. Vol. 24. №11. P. 1347–52. [PMID: 21859366] Перевод статьи опубликован в журнале «Репродуктивная эндокринология». — 2014. — №3 (17). — С. 118–125.
213. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2007. Vol. 57. №6a. P. 439–452. [PMID: 17691594]
214. Jacobs P., Fransman D., Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors // *J. Clin. Apher.* 1993. Vol. 8. №2. P. 89–95. [PMID: 8226711]
215. Toblli J. E., Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia: review and meta-analysis // *Arzneimittelforschung*. 2007. Vol. 57. №6A. P. 431–438. [PMID: 17691593]
216. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund T. E. Guidelines on Urological Infections. 2015. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
217. Farkash E., Wientraub A. Y., Sergienko R. et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 162. P. 24–27. [PMID: 22381037]
218. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy // *Eur. J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 38. Suppl. 2. P. 50–57. [PMID: 18826482]
219. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyško J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. №1. P. 67–77. [PMID: 25861291]
220. Российское кардиологическое общество. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2013. №4 (102). Приложение 1. — URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf.
221. Shin G. H., Toto E. L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence // *Am. J. Gastroen.* 2015. Vol. 110. P. 521–529. [PMID: 25803402]
222. Khashan A. S., Quigley E. M., McNamee R. Increased risk of miscarriage and ectopic pregnancy among women with irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10. №8. P. 902–909. [PMID: 22373726]
223. Jaslow C. R., Carney J. L., Kutteh W. H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 1234–1243. [PMID: 19338986]
224. Christiansen O. B. Epidemiology of recurrent pregnancy loss / Ed. by Carp H. J.A. 2015. 2nd ed. // *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment*. CRC Press by Taylor & Francis Group, LLC. P. 1–16.
225. Lathi R. B., Gray Hazard F. K., Heerema-McKenney A. et al. First trimester miscarriage evaluation // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 463–469. [PMID: 22161459]
226. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H. S. et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 37–43. [PMID: 22183209]
227. Carp H. J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–301. [PMID: 15136093]
228. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 514–521. [PMID: 22161464]
229. Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage — a clinical guideline. Royal Cornwall hospitals. — URL: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Gynaecology/Investigation-AndTreatmentOfCouplesWithRecurrentMiscarraigeJune2014.pdf>.
230. Jaslow C. R., Kutteh W. H. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1916–1922. [PMID: 23472945]
231. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Минздрава России от 30.08.2012 №107н (ред. от 11.06.2015). Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013 №27010.
232. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb Haemost.* 2006. Vol. 4. №2. P. 295–306. [PMID: 16420554]
233. Ziakas P. D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 1256–1262. [PMID: 20502298]
234. Pattison N. S., Chamley L. W., Birdsall M. et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1008–1012. [PMID: 11035355]
235. Laskin C. A., Bombardier C., Hannah M. E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 148–153. [PMID: 9219700]
236. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015. Vol. 39. №3. P. 367–378. [PMID: 25724822]

237. ACOG, WHCP, ACOG Practice Bulletin №138: Inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. №3. P. 706–717. [PMID: 23963422]
238. Kahn S., Platt R., Mc Namara H. et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200. P. 151–159. [PMID: 19070828]
239. Silver R., Zhao Y., Spong Y. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 14–20. [PMID: 20027028]
240. Said J. M., Higgins J., Moses E. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 5–13. [PMID: 20027027]
241. Virkus R. A., Løkkegaard E., Lidgaard Ø. et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1,3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort // *PLoS. ONE.* 2014. Vol. 9. №5. P. e96495. [PMID: 24788753]
242. Airoldi J. A. Inherited thrombophilia / Ed. by Berghella V. // *Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines.* 2nd ed. 2012. P. 2007–2014.
243. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. №3. P. 706–717. [PMID: 23963422]
244. Penta M., Lukic A., Conte M. P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // *New Microbiol.* 2003. Vol. 26. P. 329–337. [PMID: 14596343]
245. Bothuyne-Queste E. et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41. №3. P. 262–270. [PMID: 22377639]
246. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22. №1. P. 116–133. [PMID: 26386469]
247. Pluchino N., Drakopoulos P., Wenger J. M. et al. Endocrinology of Pregnancy Loss. In book: *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment.* 2nd ed. / Ed. by Carp H. J. A. CRC Press, 2015. P. 111–122. 248. Carp H. J. Progesterone in the prevention of miscarriage // *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2015. [Epub ahead of print] [PMID: 26677905]
249. Haas D. M., Ramsey P. S. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 10. Art. №CD003511. [PMID: 24173668]
250. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. P. 1–9. [PMID: 25765519]
251. Wahabi H. A., Fayed A. A., Esmail S. A. et al. Progesterone for treating threatened miscarriage (Review) // *The Cochrane Library.* 2011. Iss. 12. Art. №CD005943. [PMID: 22161393]
252. Kumar A., Begum N., Prasad S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. P. 1357–1363. [PMID: 25241364]
253. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Iss. 10. Art. №CD009154. [PMID: 21975790]
254. Labombarda F., Ghomari A. M., Liere P. et al. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: a key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABA(A) receptors // *Neuropharmacology.* 2013. Vol. 71. P. 46–55. [PMID: 23542439]
255. Brinton R. D., Thompson R. F., Foy M. R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain // *Front Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. №2. P. 313–339. [PMID: 18374402]
256. Pluchino N., Lenzi E., Casarosa E. et al. Dydrogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. Suppl. 5. P. 1384–1389. [PMID: 17531991]
257. Whitaker-Azmitia P.M., Lobel M., Moyer A. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism // *Med. Hypotheses.* 2014. Vol. 82. №3. P. 313–318. [PMID: 24485701]
258. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas.* 2009. Vol. 65. Suppl. 1. P. s3–s11. [PMID: 19969432]
259. Carp H.A. systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. №12. P. 983–990. [PMID: 22794306]
260. Barbosa M. W., Silva L. R., Navarro P. A. et al. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. [Epub ahead of print] [PMID: 26577241]
261. Серебрянников А. С. Оптимизация уроandroлогической помощи в условиях регионального перинатального центра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с. 262. Посисеева Л. В., Тулупова М. С., Хамошина М. Б. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему // *Доктор.Ру.* 2013. №7 (85). С. 56–60. 263. Маркрян Д. С. Прегравидарная подготовка мужчин повышает рождаемость и снижает в 3–4 раза уровень ранней перинатальной патологии: Сб. тезисов // 5-й Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в энциентре женского здоровья». М., 2013. С. 98. 264. Ota E., Hori H., Mori R. et al. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 6. Art. №CD000032. [PMID: 26031211]
265. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»: Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. №575н.
266. Czeizel A. E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1832–1835. [PMID: 1307234]
267. Мызгин А. В. Социальные риски медиализации беременности. Автореф. дис. ... канд. соц. наук. Волгоград, 2012. 24 с.

КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ПО ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

В настоящем справочнике размещены сведения по доказательной базе некоторых рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, а также БАД, которые, по мнению Экспертного совета, могут быть использованы в программах прегравидарной подготовки как у здоровых супружеских пар, так и при наличии патологических отклонений, требующих отдельных лечебных мероприятий в прекоцепционный период.

Справочник не предоставляет исчерпывающий список средств, которые могут быть использованы для подготовки к беременности и зачатию. Основная цель справочника — привести оценку и обосновать качество доказательств по каждому из заявленных средств.

Присутствие препарата в справочнике не означает необходимость его обязательного использования — решение о конкретном назначении всегда принимает врач, основывающийся на предоставленной информации и качестве приведённых доказательств.

В справочнике использована общепринятая система ранжирования качества доказательств (табл. 2).

Таблица 2. Система ранжирования качества доказательств

Уровень достоверности	Вид исследования
A	Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований
B	Систематический обзор когортных исследований; отдельное когортное исследование; систематический обзор исследований в дизайне «случай–контроль»; отдельное исследование в дизайне «случай–контроль»
C	Серия случаев
D	Мнение экспертов

Ввиду отсутствия у некоторых средств собственной доказательной базы высокого уровня в ряде случаев приведён уровень доказательности с пометкой «по фармакологической группе» (при условии подтверждённой биоэквивалентности конкретного средства эталонной молекуле).

Средства размещены в порядке убывания качества доказательств в двух разделах — «Для здоровых женщин» и «Для пациенток с гинекологическими заболеваниями и отягощённым акушерским анамнезом (дополнительно, по показаниям)».

При сопоставимом качестве доказательств был использован алфавитный принцип расстановки.

Оглавление справочника

Базовый перечень

Доказательства
эффективности для
конкретного препарата
Уровень A:

Элевит Пронаталь 55

Доказательства
эффективности по
фармгруппе Уровень A:

Ультра Д 56

Фемибион Наталкер 1 59

Фолибер	60	Доказательства	
Дополнительный перечень		эффективности по	
Доказательства		фармгруппе	Уровень А:
эффективности для		Редуксин	70
конкретного препарата		Феррум Лек	72
Уровень А:		Уровень В:	
Д юфастон	63	Фолацин	74
Визанна	64	Дивигель	76
Утрожестан	66	Лактагель	77
Уровень В:		Уровень В, С:	
К анефрон Н	68	Г ексикон, Фемилекс	78

БАЗОВЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ Элевит Пронаталь (800 мкг фолиевой кислоты + 11 других витаминов и 7 микроэлементов)

Качество доступных доказательств — А

Препарат хорошо изучен в соответствии с критериями доказательной медицины.

«Элевит Пронаталь» — единственный мультивитаминно-минеральный комплекс из числа зарегистрированных в РФ, имеющий доказательную базу эффективности и безопасности в критериях доказательной медицины, полученную на **масштабной выборке** пациенток для конкретного препарата¹, а не для фармакологической группы «фолаты в целом». Исследования хорошего качества охватывают период с 1992 по 2015 год²⁻⁷.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание с участием **4753 женщин** показало, что приём мультивитаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты («Элевит Пронаталь»), в течение как минимум 1 мес до и не менее 2 мес после зачатия снижал частоту ДНТ плода на **92%**^{4,5}. Те же авторы на основании наблюдений за пациентками с 1984 по 1991 год, в прегравидарный период получавшими «Элевит Пронаталь» (**3056 пар сравнения** в рамках венгерского когортного контролируемого исследования)⁶, сообщают о 60% предотвратимости врождённых пороков сердца плода (в первую очередь дефектов межжелудочковой перегородки), не связанных с генетическими синдромами. Доказано также обусловленное приёмом поливитамина снижение частоты пороков мочевыводящих путей на 79% и пилоростеноза на 76%⁵.

«Элевит Пронаталь» может восполнять дефицит фолатов в организме в **более короткие сроки**, чем традиционное назначение 400 мкг фолатов на 3 мес прегравидарной подготовки. В исследовании 46 здоровых женщин на протяжении 16 нед получали 800 мкг фолиевой кислоты в сутки (в составе «Элевит Пронаталь») либо плацебо. Дозировка 800 мкг позволила **за 4 нед** достичь минимально достаточной для профилактики ДНТ концентрации фолатов в эритроцитах (906 нмоль/л) и плазме крови³.

Кокрейновский систематический обзор и метаанализ 2015 года², оценивающий рациональность мультивитаминного обогащения рациона беременных в сравнении с назначением монопрепаратов железа и фолиевой кислоты, объединил результаты 17 исследований и данные о **137 791** пациентке. Получены веские доказательства того, что применение **мультивитаминов** в перигравидарный период на 12% сокращает долю маловесных среди всех новорождённых в сравнении с изолированной дотацией фолатов и железа, на 9% снижает вероятность мертворождения. Достоверных различий по частоте преждевременных родов, невынашивания, материнской, перинатальной и младенческой смертности обнаружено не было. Результаты профилактики ДНТ и других пороков плода оказались сопоставимыми. Авторы суммируют, что собранных данных достаточно для того, чтобы в профильных рекомендациях по

витаминопрофилактике в прегравидарный период для развивающихся стран отдавать предпочтение мультивитаминным комплексам, содержащим фолиевую кислоту и железо².

Литература

1. Czeizel A.E. Postnatal somatic... // Arch. Dis. Child. 1994. Mar. Vol. 70. №3. P. 229–233. [PMID: 8135569]
2. Haider B.A. Multiple-micronutrient... // Cochr. Datab. Syst. Rev. 2015. 6. Czeizel A.E. et al. Hungarian cohort-controlled trial... // Birth. Defects. Nov. Vol. 1. №11. Art. №CD004905. [PMID: 26522344] Res. A Clin. Mol. Teratol. 2004. Nov. Vol. 70. №11. P. 853–861. [PMID: 15523663]
3. Bramswig S. et al. Supplementation with... // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 15523663] 2009. Vol. 79. P. 61–70. [PMID: 20108207]
4. Czeizel A.E. Prevention of the first... // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1832–1835. [PMID: 1307234]
5. Czeizel A.E. Primary prevention of neural... // Paediatr Drugs. 2000. Vol. 2. №6. P. 437–449. [PMID: 11127844]

Ультра-Д (холекальциферол)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На «Ультра-Д» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к холекальциферолу^{1,2}.

Согласно данным Международного эндокринологического общества³, **сывороточное содержание** 25-гидроксивитамина D ниже 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) указывает на выраженный дефицит витамина D, 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л) — на умеренный дефицит. Адекватный уровень — 30 нг/мл и более (свыше 75 нмоль/л). Тем не менее, согласно рекомендациям Канадского общества экспертов по изучению витамина D⁴, оптимальная сывороточная концентрация 25-гидроксивитамина D ещё выше — 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л).

Распространённость дефицита витамина D в группе условно здоровых беременных составляет 40,4%; у женщин с бесплодием и субфертильностью различного генеза D-дефицит наблюдают достоверно чаще — у 59%⁵. Именно поэтому в рамках прегравидарной подготовки таким пациенткам **рекомендована нормализация содержания витамина D₃**, поскольку его недостаток ассоциирован со снижением фертильности, а также с ухудшением материнских и перинатальных исходов беременности^{2,6}.

В соответствии с клиническими рекомендациями Международного эндокринологического общества взрослым с дефицитом витамина D назначают холекальциферол в дозе 50 000 МЕ в неделю на 8 нед (что эквивалентно 6000 МЕ/сут) с дальнейшим приёмом 1500–2000 МЕ/сут³. Предельно допустимая доза витамина D составляет 10 000 МЕ/сут, а ежедневное поступление холекальциферола для взрослых 18–70 лет (в том числе в период прегравидарной подготовки) должно составлять **не менее 1500–2000 МЕ**. Критерий эффективности и достаточности назначенной дозы — достижение и поддержание концентрации 25-гидроксивитамина D в крови выше 75 нмоль/л. Доказана эффективность и безопасность ежедневного применения 4000 МЕ витамина D беременными без предварительного определения в крови содержания витамина D⁷.

Падение концентрации витамина D в крови ассоциировано с рядом гинекологических заболеваний (эндометриоз, СПКЯ, ВЗОМТ и др.)⁵. В 24-недельном исследовании⁸ у 57 пациенток с СПКЯ и ИМТ более 25,4 кг/м² еженедельное употребление 20 000 МЕ холекальциферола улучшало показатели секреции инсулина; примерно у половины участниц с олиго- или аменореей

нормализовалась менструальная функция. Сходные результаты были зафиксированы через 3 нед терапии витамином D в дозе 300 000 МЕ у 11 женщин с ожирением и СПКЯ — резистентность к инсулину снизилась⁹.

В проспективном исследовании (2012) установлено значительное уменьшение **менструальной боли**, вызванной первичной дисменореей, в группе женщин, получивших однократную нагрузочную дозу холекальциферолом 300 000 МЕ в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$); наиболее значимое улучшение отметили пациентки, исходно предъявлявшие жалобы на выраженную боль¹⁰.

Литература

1. Seida J.C. et al. Clinical review: Effect of vitamin D3... // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. №10. P. 3551–3560. [PMID: 25062463]
2. Bacchetta J. et al. Vitamin D revisited... // Arch. Pediatr. 2010. Vol. 17. №12. P. 1687–1695. [PMID: 20951011]
3. Holick M.F. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment... // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. №7. P. 1911–1930. [PMID: 21646368]
4. The Vitamin D Society. — URL <http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>.
5. Al-Jaroudi D. et al. Vitamin D deficiency among subfertile women... // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. №4. P. 272–275. [PMID: 26573125]
6. Lerchbaum E. Vitamin D... // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 26. №3. P. 145–150. [PMID: 24717915]
10. Lasco A. et al. Improvement of primary dysmenorrhea caused... // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. P. 366–367. [PMID: 22371927]
7. Hollis B.W. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy... // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. №10. P. 2341–2357. [PMID: 21706518]
8. Obermayer-Pietch B. Effect of vitamin D3 treatment... // J. Endocrinol. Invest. 2011. Vol. 34. P. 757–763. [PMID: 21613813]
9. Selimoglu H. et al. The effect of vitamin D replacement therapy... // J. Endocrinol. Invest. 2010. Vol. 33. P. 234–238. [PMID: 19820295]

Мечты о материнстве должны сбываться

Витамин D необходим женщине на этапе планирования долгожданной беременности



RU.77.99.88.003.E.000843.02.16 от 19.02.2016 УЛТ-001/001/2016

ORION
PHARMA

ООО «Орион Фарма»
119034, Москва, Сеченовский переулок, д. 6, стр. 3
Тел.: +7 495 363 50 71, факс: +7 495 363 50 74
www.orion-pharma.ru

Ультра-Д

Впервые в России
жевательные таблетки
витамина D₃ (холекальциферол)
в дозе 25 мкг (1000 МЕ)



ПРЕДЛОЖИМ алгоритмы выстраивания
взаимоотношений с пациентами

РАССМОТРИМ этические и юридические
вопросы

ОБСУДИМ клинические случаи



КНИГА-НОВИНКА

Беременность на ранних сроках как миг между прошлым и будущим. Всё, что было раньше, не имеет никакого смысла, главное — грядущее: способность помочь человеку войти в жизнь с максимальным стартовым ресурсом здоровья. Ранние сроки беременности как хорошая импровизация: их нужно уметь тщательно готовить и виртуозно исполнить. Новая книга — в помощь!

StatusPraesens
Profmedica

По вопросам приобретения: Елена Лучинская —
тел.: +7 (499) 346 3902, доб. 507; +7 (926) 900 6748;
e-mail: ova@praesens.ru; www.praesens.ru

Фемибион Наталкер 1 (фолиевая кислота 200 мкг + метафолин 208 мкг + 8 других витаминов + йод)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На препарат «Фемибион Наталкер 1» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к дозировке 400 мкг фолиевой кислоты¹⁻³. При ранжировании качества доказательств были дополнительно учтены работы по более благоприятному метаболизму 5-метилтетрагидрофолата^{4,5}, а также исследования, посвящённые прегравидарной подготовке и течению беременности при генетическом полиморфизме генов, кодирующих ферменты фолатного цикла⁶⁻⁹.

Высокие дозировки фолиевой кислоты (3000–5000 мкг) способствуют нормализации уровня гомоцистеина в крови женщин и снижению риска некоторых акушерских осложнений^{10,11}. Однако **избыточное потребление** синтетических фолатов может маскировать В₁₂-дефицитную анемию, повышать риск онкологических заболеваний и вероятность ожирения детей более старшего возраста, негативно влиять на когнитивные способности и зрение у новорождённых в последующем¹².

Приём 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ, метафолина) позволяет **предупредить превышение физиологической дозы фолатов** у беременных. Исследование содержания фолатов в эритроцитах крови у здоровых пациенток вне беременности, а также у женщин с полиморфизмом гена *MTHFR* доказало более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ в сравнении с эквивалентной дозой фолиевой кислоты в отношении создаваемого фолатного статуса^{4,5} — достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах происходило в 2–4 раза быстрее (в зависимости от варианта полиморфизма в гене *MTHFR*)⁵.

Доказательства эффективности предупреждения фолатдефицитных нарушений с использованием метафолина позволяют обеспечить профилактикой более широкую когорту пациенток, в том числе **не осведомлённых о своём статусе** по полиморфизму генов, кодирующих фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктазу (МТГФР)¹². Распространённость в российской популяции гетерозиготной формы дефектного гена *MTHFR* составляет 40–50%, гомозиготной — 10–12%¹³.

Проведён сравнительный анализ⁶ данных о **114 женщинах с полиморфизмами гена *MTHFR*** в варианте 677С>Т (гомозиготная форма — у 23,7%, гетерозиготная — у 57,9%) и другими мутациями (18,4%) — гена *MTHFR* в варианте 1298 А — С, а также гена *MTRR* в варианте 66 А — G. Первой группе стереотипно назначали комплекс витаминов группы В либо монопрепарат, содержащий 5000 мкг фолиевой кислоты, и дополнительно 800 мкг фолиевой кислоты в составе витаминно-минерального комплекса (всего **5800 мкг** в сутки) с прегравидарного этапа и до 28 нед гестации. Женщины из второй группы на протяжении того же периода получали **208 мкг метафолина** и **200 мкг фолиевой кислоты** в составе витаминно-минерального комплекса «Фемибион Наталкер 1».

В прегравидарный период у женщин обеих групп показатели гомоцистеина в плазме крови были нормальными (в среднем 7,8 мкмоль/л) и статистически не различались, однако во время беременности **концентрации гомоцистеина** и показатели гемостаза у испытуемых первой группы достоверно превышали аналогичные показатели во второй группе; была зафиксирована **склонность к гиперкоагуляции**. У беременных из второй группы, получавших наряду с фолиевой кислотой метафолин, содержание гомоцистеина, напротив, снижалось в течение всего периода гестации (с 5,3 мкмоль/л в I триместре до 3,7 мкмоль/л в III триместре). У этих женщин также в 2,5 раза реже возникала **преэклампсия**, в 3,9 раза реже — **фетоплацентарная недостаточность**. Хроническую гипоксию плода, патологические состояния у детей второй группы в ранний неонатальный период регистрировали **значительно реже** (в 2,7 и 2,1 раза)⁶. Это подтверждает профилактический эффект коррекции фолатного дефицита препаратами с метафолином не только в отношении **аномалий развития плода** (снижение риска в 5 раз⁷), но и для предотвращения первичной плацентарной недостаточности^{8,9}.

Литература

1. Human Vitamin and Mineral Requirements. 2nd ed. WHO FAO UN, 2004.
2. Recommendations for the use of folic acid... // MMWR Recomm. Rep. 1992. Vol. 41 (RR-14). P. 1–7. [PMID: 1522835]
3. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities... // MMWR. 2010. Vol. 59. №31. P. 980–984. [PMID: 20703205]
4. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid... // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. №8. P. 535–548. [PMID: 20608755]
5. Prinz-Langenohl R. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma... // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. №8. P. 2014–2021. [PMID: 19917061]
6. Курмачёва Н.А. и др. Беременность и полиморфизмы генов... // Гинекология. Эндокринология. Доктор.ру. 2015. №14 (115). С. 49–54.
7. Сандакова Е.А. Влияние препаратов фолиевой кислоты... // Гинекология. 2013. №1.
8. Маланина Е.Н. и др. Оценка комплексной терапии... // Архивъ внутренней медицины. 2011. №1. С. 60–63.
9. Сандакова Е.А. Эффективность препаратов фолиевой кислоты... // Лечение и профилактика. 2013. Т. 6. №2. С. 20–25.
10. Курцер М.А. и др. Фолацин в комплексной прегравидарной подготовке... // Пробл. репрод. 2010. №2. С. 87–91.
11. Озолина Л.А. Прегравидарная подготовка... // Гинекология. 2013. Т. 15. №2. С. 67–70.
12. Greenberg J.A. et al. Folic acid supplementation... // Rev. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 4. №2. P. 52–59. [PMID: 22102928]
13. Метафолин в составе КОК — инвестиция в репродуктивное благополучие... М.: SP, 2013.

Фолибер (фолиевая кислота 400 мкг + В₁₂ 2 мкг)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На препарат «Фолибер» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к дозировке 400 мкг фолиевой кислоты¹⁻⁴. При ранжировании качества доказательств были учтены также экспертные мнения, в том числе подтверждённые небольшим российским исследованием⁵.

Препарат «Фолибер» содержит 400 мкг фолиевой кислоты — при адекватности рациона эта дозировка обеспечивает суточную потребность беременной, согласно рекомендациям **ВОЗ, CDC и Минздрава РФ**¹⁻⁴. Дополнительно «Фолибер» содержит **2 мкг цианокобаламина** (витамина В₁₂), что важно для метаболизма фолатов, поскольку несбалансированное потребление фолиевой кислоты и витамина В₁₂ снижает усвоение обоих витаминов и провоцирует гипергомоцистеинемию, чрезвычайно нежелательную в период прегравидарной подготовки и беременности⁶⁻⁸. Согласно инструкции, препарат «Фолибер» показан «женщинам детородного возраста **на этапах планирования беременности** для профилактики развития ДНТ у плода».

Согласно рекомендациям CDC, приём фолиевой кислоты в рекомендуемой дозировке 400 мкг/день ежедневно за 3 мес до зачатия снижает риск развития дефектов нервной трубки до 70%³.

Когортное исследование с участием 35 914 беременных показало, что применение поливитаминов **в прегравидарный период и в ранние сроки** на 18% повышает риск ранней внутриутробной смерти плода. У женщин, постоянно принимавших поливитаминовые добавки **до беременности**, отмечено на 29% больше случаев внутриутробной гибели плода на ранних сроках беременности, чем на поздних. Небольшое снижение риска поздних потерь было зарегистрировано у пациенток, начавших приём поливитаминов **после зачатия**. У женщин, принимавших рекомендованную дозу фолиевой кислоты (400 мкг/ день) в виде **монопрепарата**, повышения риска ранней внутриутробной гибели не наблюдалось⁹.



В проспективном исследовании с участием 2332 беременных установлены статистические отклонения от рекомендуемых норм приёма фолатов в прегравидарный период: более 50% когорты на протяжении первых двух триместров принимали **слишком низкую** дозировку фолиевой кислоты (менее 400 мкг в сутки), а 46% — **избыточно высокую** (более 1000 мкг без соответствующих показаний)¹⁰. При этом избыточный приём фолиевой кислоты нежелателен из-за накопления вещества в неметаболизированном виде¹.

В рандомизированном исследовании¹¹, завершившемся в 2016 году, определили содержание неметаболизированной фолиевой кислоты в пуповинной крови и организме 126 беременных, принимавших фолиевую кислоту в дозе **400 мкг/день**, рекомендуемой ВОЗ. При точном следовании предписанной дозе неметаболизированная фолиевая кислота **не определяется** в пуповинной крови и крови беременных, что безопасно для плода и матери. В то же время такая терапия обеспечивает статистически значимое повышение суммарного содержания фолатов в пуповинной крови¹¹.

Литература

1. Human Vitamin and Mineral Requirements. 2nd ed. WHO FAO UN, 2004.
2. Recommendations for the use of folic acid... // MMWR Recomm. Rep. 1992. Vol. 41 (RR-14). P. 1–7. [PMID: 1522835]
3. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities... // MMWR. 2010. Vol. 59. №31. P. 980–984. [PMID: 20703205]
4. Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. №572н.
5. Вахарловский В.Г. и др. Применение фолиевой кислоты для профилактики... // Журн. акуш. и жен. болезней. 2008. Т. LVII. №2. С. 4–10.
6. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood... Geneva: WHO, 2015.
7. Honein M.A. et al. Impact of folic acid fortification... // JAMA. 2001. Vol. 285. №23. P. 2981–2986. [PMID: 11410096]
8. De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation... // Food Nutr. Bull. 2008. Vol. 29. №2. P. 5238–244. [PMID: 18709899]
9. Nohr E.A. et al. Periconceptional intake of vitamins... // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. №1. P. 174–184. [PMID: 24453235]
10. Navarrete-Muñoz E.M. et al. Use of high doses of folic acid... // BMJ Open. 2015. №24. Vol. 5. №11. P. e009202.
11. Pentieva K. et al. Evidence from a randomized trial that...// J. Nutr. 2016. Vol. 146. №3. P. 494–500. [PMID: 26817717]

ФОЛИБЕР

фолиевая кислота 0,4 мг +
цианокобаламин (витамин B₁₂) 0,002 мг



Краткая инструкция по применению ФОЛИБЕР

Регистрационный номер: ЛС-002050 от 04.05.2010. Лекарственная форма: таблетки. Состав: активные вещества — фолиевая кислота — 0,4 мг; цианокобаламин (Витамин B₁₂) — 0,002 мг. Фармакологическое действие. Недостаточность фолиевой кислоты вызывает нарушенный синтез ДНК в клетке, готовящейся к репликации хромосом и делению. Механизм действия обусловлен участием фолиевой кислоты в форме тетрагидроfolата в синтезе нуклеиновых кислот при делении клеток, а также участием в качестве «звена» в синтезе пуринов и пиримидинов, что делает ее решающим фактором в формировании ЦНС плода, формирующейся на 15–28 день после оплодотворения. Превращение 5-метилтетрагидроfolата в тетрагидроfolат происходит в результате присоединения метильной группы к гомоцистеину с образованием метионина под действием метионинсинтазы. В этом процессе витамин B₁₂ участвует в качестве лимитирующего кофактора, поэтому недостаточность витамина B₁₂ аналогична по эффектам дефициту фолиевой кислоты, кроме того, витамин B₁₂ участвует в захвате фолиевой кислоты клетками, поэтому в случае дефицита витамина B₁₂ клетки испытывают дефицит и folата. Действие препарата Фолибер заключается в преодолении метаболической блокады, наблюдающейся у матерей детей с дефектами нервной трубки. Природа метаболической блокады заключается в метаболизме незаменимой аминокислоты метионина, при котором folат и витамин B₁₂ являются ключевыми элементами, ответственными за повторное метилирование гомоцистеина в метионин. 400 микрограмм фолиевой кислоты является минимальной эффективной суточной дозой, рекомендованной центрами по профилактике заболеваний (США, Великобритания и Австралия) здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления в целях предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина B₁₂ составляет 2 микрограмма. Фармакокинетика: фолиевая кислота быстро всасывается в тонкой кишке, подвергается восстановлению и метилированию до 5-метилтетрагидроfolата. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 30–50 минут. Средний период полувыведения витамина B₁₂ составляет около 6 дней. Кроме того, витамин B₁₂ проникает через плаценту и присутствует в материнском молоке. Показания к применению. Профилактика дефицита фолиевой кислоты и витамина B₁₂ (цианокобаламина) у женщин детородного возраста на этапах планирования беременности (не менее 1 месяца до зачатия), и I триместра беременности, для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода. Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью. Таблетка содержит 23 мг лактозы, которые необходимо учитывать пациентам с галактоземией, с недостаточностью лактазы, с нарушением всасывания глюкозы или галактозы. Способ применения и дозы. По 1 таблетке в день, до еды. Побочное действие. Возможны аллергические реакции. Особые указания. Фолибер не влияет на способность управлять автомобилем и механизмами. Форма выпуска. По 28 таблеток в блистере. Каждый блистер с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Срок годности 2 года. Условия хранения. В сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек, без рецепта.

РЕКЛАМА

Производитель:
«ИТАЛФАРМАКО С.п.А.» - Италия 20126, Милан, Виале Фульвио Тести, 330.
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ».
115432, Москва, Проспект Андропова 18, корп. 6, офис 4-01, Тел. (495) 933-14-58, факс: (495) 926-56-58, www.italfarmaco.ru

RU.FOL.15.11.01

ITALFARMACO



STATUSPRAESENS НА СТОЛ КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА!

Получайте самые свежие научные данные, узнавайте о динамике нормативно-правовой базы, погружайтесь в обсуждения клинических случаев и протоколов, находите достоверные статистические данные и актуальные литературные ссылки в журнале «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак»!

**РАСШИРЯЙТЕ ГРАНИЦЫ ЗНАНИЙ ВМЕСТЕ С ЖУРНАЛОМ STATUSPRAESENS!
НЕ ЖДИТЕ, КОГДА ЖУРНАЛ ПРОЧИТАЮТ ВАШИ КОЛЛЕГИ, ПОДПИШИТЕСЬ САМИ!**

Стоимость подписки на 2016 год составит всего 1200 руб.* (6 номеров).

Подпишитесь на журнал сегодня, и мы вышлем вам все номера, которые уже появились в текущем году. Вы также можете оформить подписку на любой номер журнала, указав в назначении платежа, какой именно номер вы хотели бы получить. Стоимость одного номера составляет всего 200 руб.

** Для жителей республик Беларусь и Казахстана стоимость годовой подписки составит 2400 руб.*

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

Скчайте и заполните квитанцию на оплату с сайта www.praesens.ru/89. Оплатите квитанцию в любом банке, затем обязательно проинформируйте нас об оплате по тел.: +7 (499) 346 3902, доб. 503; или по e-mail: umb@praesens.ru. Ожидайте журнал по почте бесплатно.

ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ STATUSPRAESENS МОЖНО НА «ПОЧТЕ РОССИИ»

Каталог издательств «Роспечать»: раздел «Журналы», рубрика «Медицина»
Подписной индекс: 25135

Свидетельство о регистрации средств массовой информации №ФС 77-34773 от 23.12.2008 г

НАШИ КОНТАКТЫ

+7 (499) 346 3902; ova@praesens.ru;
www.praesens.ru; vk.com/praesens,
facebook.com/stpraesens,
instagram.com/statuspraesens;
105005, Москва, ул. 164, StatusPraesens

900 ЯРКИХ СТРАНИЦ В ГОД
САМОЙ ПОЛЕЗНОЙ ИНФОРМАЦИИ
ДЛЯ ВАС!

61%* ПРОГРЕССИВНЫХ
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ СТРАНЫ
УЖЕ ЧИТАЮТ STATUSPRAESENS! А ВЫ?

* По версии исследования MEDIQ компании Synovate Comcon (2015).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

Дюфастон (дидрогестерон)

Качество доступных доказательств — А

Препарат хорошо изучен в критериях доказательной медицины.

«Дюфастон» — высокоселективный гестаген, который получают при особой ультрафиолетовой обработке сырья из ямса и сои¹. По химической структуре это ретропрогестерон — молекула по строению «зеркально отражает» прогестерон: подобная химическая модификация привела к некоторым отличиям от собственно прогестерона:

- дидрогестерон обладает высокой биодоступностью;
- сродство к рецепторам прогестерона в 1,5 раза выше;
- быстрое наступление эффекта — достижение C_{\max} уже через 30 мин–2,5 ч¹.

«Дюфастон» высокоэффективен для прегравидарной подготовки эндометрия при бесплодии, обусловленном лютеиновой недостаточностью². Согласно выводам метаанализа 2012 года, применение дидрогестерона в **2,1 раза** повышает шансы женщины на пролонгирование гестации при **угрожающем выкидыше** (кровотечение из половых путей в первые 20 нед гестации при **закрытой** шейке матки)³. Частота выкидыша составила 13% (44/335) у принимавших дидрогестерон (40 мг однократно и по 10 мг каждые 8 ч до исчезновения симптомов) по сравнению с 24% беременных в группе контроля, получавших стандартную терапию в виде плацебо или постельного режима (ОР 0,47; ДИ 0,31–0,7).

Метаанализ 2015 года показал, что применение дидрогестерона в **3,4 раза** повышает шансы на сохранение беременности при её **привычном невынашивании**⁴. Частота выкидыша составила 10,5% — у 29 беременных из 275 принимавших дидрогестерон по сравнению с 23,5% женщин на стандартной терапии (ОР 0,29; ДИ 0,13–0,65).

Таблетированная форма выпуска обеспечивает удобство применения и возможность плавного снижения дозировки¹. Препарат имеет **высокий профиль безопасности**⁵ и зарегистрирован для применения более чем в 100 странах мира⁶. Терапию дидрогестероном за период с апреля 1960 года по апрель

2014 года получали **более 20 млн беременных**⁶.

Литература

1. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone... // *Maturitas*. 2009. Vol. 65. №1. P. s3–s11. [PMID: 19969432]
2. Mirza F.G. et al. Dydrogesterone use... // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. №2. P. 97–106. [PMID: 26800266]
3. Carp H. A systematic review of dydrogesterone... // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. №12. P. 983–990. [PMID: 22794306]

RUDFS160823 20.06.2016

4. Carp H. A systematic review of dydrogesterone... // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. №6. P. 422–430. [PMID: 25765519]
5. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy... // *Early Hum. Dev.* 2009. Vol. 85. №6. P. 375–377. [PMID: 19193503]
6. Podzolkova N. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual cycle... // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. №3. P. 246–249. [PMID: 26613278]

Визанна (диеногест)

Качество доступных доказательств — А

Препарат хорошо изучен в критериях доказательной медицины. Диеногест может быть использован для эффективного лечения бесплодия, обусловленного эндометриозом, в том числе в прегравидарной подготовке¹⁻³.

Эффективность диеногеста в лечении эндометриоза подтверждена выводами систематического обзора 2015 года⁴. По результатам девяти рандомизированных клинических испытаний диеногест в дозе 2 мг/сут по сравнению с плацебо результативно купировал тазовую боль (с 27,4 до 15,1 мм по ВАШ; $p < 0,0001$); эффективность бусерелина, лейпрорелина, лейпролида ацетата и трипторелина была сопоставимой. При этом диеногест эффективно способствовал уменьшению размеров и количества эндометриоидных очагов (с $11,4 \pm 1,71$ до $3,6 \pm 0,95$ мм; $p < 0,001$). Длительная терапия продемонстрировала практически полное исчезновение болевого синдрома через 24 и 52 нед лечения: в среднем на 22,5 и 28,4 мм по ВАШ. Безусловно доказана также **противорецидивная активность** диеногеста⁵.

Изучена также эффективность диеногеста в программах преодоления бесплодия. В отечественном исследовании⁶ приняли участие 56 пациенток 25–44 лет с аденомиозом различной степени тяжести (длительность заболевания от 3 лет), бесплодием и попытками ЭКО в анамнезе. В первую группу вошли 35 женщин с аденомиозом I–II степени, во вторую — 21 женщина с аденомиозом III степени тяжести. Схема консервативного лечения аденомиоза включала применение диеногеста (в первой группе — 4 мес, во второй — 6 мес) с дальнейшим применением агониста ГнРГ в течение 14 дней и переходом к протоколу ЭКО. К моменту завершения приёма диеногеста 68,6% женщин из первой группы и 61,9% из второй отметили уменьшение болезненности и длительности менструаций. К моменту окончания терапии регресс тазовой боли зафиксировали 74,3% участниц первой и 66,7% второй группы. У половины женщин в первой группе и у каждой пятой — во второй нормализовались показатели кровотока в различных сегментах сосудистого дерева матки. Результативность ЭКО в первой группе составила 48,6%, во второй — 23,8%.

В другом российском исследовании⁷ 99 пациенток моложе 40 лет получали диеногест по поводу бесплодия, обусловленного эндометриозом. В первой группе 45 участниц использовали агонисты ГнРГ, во второй 24 женщины принимали диеногест, в третью вошли 30 пациенток, не получавших никаких гормональных препаратов. В каждом случае использовали гибкий протокол с антагонистами ГнРГ; стимуляцию яичников осуществляли со 2–3-го дня. Частота имплантации при прегравидарном лечении диеногестом была **несколько выше**, а процент наступления клинической беременности (50%) **достоверно превышал** показатель при применении агнРГ (35,4%) и у больных без гормональной терапии (23,3%).

Эффективность диеногеста в лечении бесплодия подтверждают результаты исследования, посвящённого влиянию препарата на морфофункциональное состояние эндометрия⁸. Под наблюдением находились 54 женщины 23–39 лет с бесплодием (первичным и вторичным), патогенетически обусловленным эндометриозом, а также с жалобами на болевой синдром и специфические нарушения менструальной функции. Всем женщинам сразу после хирургического вмешательства назначали диеногест («Визанна») на период 6 мес. Болевой синдром по завершении 1-го месяца лечения исчез у 33,3%, а к окончанию 4-го — у 66,6% больных; ещё у 25% женщин произошло существенное облегчение симптоматики. К окончанию курса терапии полное исчезновение боли зафиксировано у 85,2% пациенток.

При оценке **состояния эндометрия** к началу 2-го месяца терапии гипоплазию разной степени диагностировали у всех больных. К 4-му месяцу лечения у 42,6% обследуемых зарегистрировали **полную атрофию** слизистой оболочки матки. В 27,8% наблюдали положительную динамику в **купировании воспалительной реакции** эндометрия: присутствовала лишь поствоспалительная пролиферация клеток стромы.



Литература

1. Эндометриоз: диагностика, лечение... М., 2013. С. 86.
2. Leyland N. et al. Endometriosis... // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32. №7. P. 1–2. [PMID: 21545757]
3. Mueller M. et al. Diagnostik und Therapie... — URL: <http://www.Frauenheilkundeaktuell>.
4. Andres M. de P. et al. Dienogest in the treatment... // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 292. №3. P. 523–529. [PMID: 25749349] 5. Yoshiaki O. et al. Long-term administration... // J. Endometriosis. 2015. Vol. 7. №2. P. 63–67.
6. Вартанян Э.В. и др. Консервативная терапия эндометриоза... // Гинекол. Эндокринолог. 2015. Т. 1. №102. С. 9–13.
7. Коган И.Ю. и др. Эффективность протоколов ЭКО... // Пробл. репрод. 2015. Т. 21. №2. С. 39–44.
8. Герасимов и др. Влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия при наружном генитальном эндометриозе // Гинекология. 2014. Т. 16. №3. С. 3–6.



88

ВИЗАННА (VISANNE). Международное непатентованное или группировочное наименование: Диеногест. Лекарственная форма: таблетки. Каждая таблетка содержит 2,000 мг диеногеста микронизированного. Показания к применению: лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз; венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми поражениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неизвестного генеза; хроническая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы; дефицит лактазы, моносахаридная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет (до наступления менархе); беременность и период грудного вскармливания. Применение с осторожностью: депрессия в анамнезе; внематочная беременность в анамнезе; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; мигрень с аурой; сахарный диабет без сосудистых осложнений; гипертония; тромбозы глубоких вен в анамнезе; венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Начало приема препарата Визанна возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровотечения из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 месяцев. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие: Побочные эффекты

возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, митотрагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах), снижение настроения и апатия. Также часто встречается увеличение массы тела; нарушение сна (включая бессонницу); нервозность; потеря либидо; изменение настроения; мигрень; тошнота; боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии); мигрени; ощущение распирания живота; рвота; запоры; боли в спине; киста яичника (включая геморрагическую кисту); прыщи; мажущие выделения; маточные кровотечения / аменорея; астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание); раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-0000455. Актуальная версия инструкции от 25.03.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

«aGpP» – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Ссылки: 1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013, 86с. | 2. Ditselblan G.A. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar; 29(3): 400-412. | 3. Stowitzki T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010; 25(3): 633-641. | 4. Cosson M. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril. 2002; 77(4): 684-692. | 5. Seltz C. et al. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study [abstract]. Fertil Steril. 2009; 92(3): S107. Poster presented at the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 65th Annual Meeting, Atlanta, GA, USA, 1-6, Stowitzki T. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015; 7: 393-401.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.

LEJUNIKTWHOC2016-0830

Утрожестан (микронизированный прогестерон)

Качество доступных доказательств — А

Препарат хорошо изучен в критериях доказательной медицины.

Обеспечение синхронности трансформации эндометрия с яичниковым циклом — одна из основных целей прегравидарной подготовки у пациенток с признаками недостаточности лютеиновой фазы, эндокринным бесплодием, привычным невынашиванием. Наиболее достоверна оценка влияния экзогенно поступающих прогестинов на состояние эндометрия у пациенток с **преждевременной недостаточностью яичников**, поскольку синтез собственных половых гормонов тканью яичников в этих случаях практически отсутствует. В сравнительном контролируемом перекрёстном исследовании доказано, что вагинальное назначение микронизированного прогестерона обеспечивает синхронную трансформацию эндометрия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников в пяти из шести наблюдений¹.

Применение прогестиновой поддержки микронизированным прогестероном (n=219) достоверно **повышает частоту живорождений** при использовании криоконсервированных эмбрионов в естественных менструальных циклах — по сравнению с контрольной группой (n=216) было зарегистрировано **на 10% больше живорождений** (вероятность успешного завершения беременности повысилась с 20 до 30%, p=0,0272)².

Сходным образом гестагеновое прикрытие лютеиновой фазы (вагинальное применение микронизированного прогестерона) улучшает исходы после гонадотропной индукции овуляции и внутриматочной инсеминации: по сравнению с группой контроля достоверно возрастает частота беременностей (20,6 vs 9,4%; p=0,004) и живорождений (14 vs 7%; p=0,036)³.

В общей популяции назначение прогестинов не влияет на частоту невынашивания, в то же время у женщин с **привычным невынашиванием** применение прогестинов достоверно повышает вероятность успешного завершения беременности — в сравнении с плацебо или отсутствием терапии (OR=0,38; 95% ДИ 0,2–0,7)⁴.

Метаанализ 2015 года⁵ с высокой степенью достоверности подтвердил позитивное влияние микронизированного прогестерона на наступление и течение беременности в программах ВРТ. Во включённых в метаанализ исследованиях доказана равная эффективность микронизированного прогестерона интравагинально и дидрогестерона внутрь по показателям частоты:

- прогрессирования гестации, индуцированной ВРТ (OR=1,04; 95% ДИ 0,92–1,18; 3134 женщины);
- возникновения клинически подтверждённой беременности (OR=1,07; 95% ДИ 0,93–1,23; 3809 участниц);
- выкидыша (OR=0,77; 95% ДИ 0,53–1,1; 906 беременностей).

Пациенткам, страдающим СПКЯ и имеющим другие причины дисменореи, которым не нужен контрацептивный эффект, но для преодоления бесплодия необходима нормализация менструального цикла, показано циклическое назначение прогестинов⁶ — обычно **микронизированный прогестерон** по 100–200 мг на протяжении 10–14 дней каждого месяца во вторую фазу цикла (рекомендации Европейского эндокринологического общества по СПКЯ⁶).

3. Oktem M. et al. Effect of luteal phase support... // Gynecol. Endocrinol.

2014. Vol. 30. №12. P. 909–912. [PMID: 25102275]

4. Haas D.M. Progestogen for preventing miscarriage // Cochr. Datab. Syst. Rev. 2008. Iss. 2. Art. №CD003511.

5. Barbosa M.W. et al. Dydrogesterone versus progesterone... // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 48. №2. P. 161–170. [PMID: 26577241]

6. Conway G. et al. The polycystic ovary syndrome... // Eur. J. Endocrinol.

2014. Vol. 171. №4. P. 1–29. [PMID: 24849517]

Литература

1. Fatemi H.M. et al. Effect of oral... // Human Reproduction. 2007. Vol. 22. №5. P. 1260–1263. [PMID: 17227809].
2. Bjuresten K. et al. Luteal phase progesterone... // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. №2. P. 534–537. [PMID: 20579989]



- ★ Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- ★ Эффективное сохранение беременности*
- ★ Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- ★ Безопасен для матери и плода



90

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Угрожестан®

Лекарственная форма: капсулы. **Действующее вещество:** прогестерон (прогестерон натуральный микронизированный) 100 или 200 мг. **Показания:** Перорально: бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ЗГТ в перименопаузе и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами). Вагинально: поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, предупреждение преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки и/или преждевременными родами и/или преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе, угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона, ЗГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, ЗГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих яичниках (донорство яйцеклеток). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, внутрисердечное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт; порфирия. Установленные или подозреваемые злокачественные

новообразования молочных желез и половых органов, тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе. **Способ применения:** Перорально в большинстве случаев суточная доза составляет 200-300 мг, 2 раза в день. Вагинально 200-300 мг в сутки, с 17-го дня цикла. Угроза аборта или профилактика привычных абортов – 200-400 мг ежедневно в 2 приема в I и II триместрах беременности. **С осторожностью:** Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия; гиперлипидемия, период лактации. **Побочное действие:** Аллергические реакции. При приеме внутрь – сонливость, преходящее головокружение (через 1-3 ч после приема препарата), крайне редко – межменструальное кровотечение. **Регистрационное удостоверение №** ЛС-000186. Отпускается по рецепту. Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелскаре СА Авеню Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата.
*по показаниям

Канефрон Н (многокомпонентный фитоуросептик, диуретическое средство)

Качество доступных доказательств — В

Препарат хорошо изучен в соответствии с критериями доказательной медицины.

Клинические исследования «Канефрона Н», единственного фитоуросептика, обладающего статусом лекарственного средства и внушительной доказательной базой, охватывают период более 40 лет^{1,2} — наиболее ранние датированы 1973 годом³.

В обзоре 2012 года¹, посвящённом эффективности и безопасности препарата при лечении и профилактике урогенитальных заболеваний, также подтверждена **терапевтическая роль** «Канефрона Н» (в лечении 371 пациента с обострением хронического пиелонефрита и 33 женщин с гестационным пиелонефритом) — на фоне приёма препарата в комплексной схеме либо при монотерапии зафиксировано купирование воспалительного процесса.

Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, завершившееся в 2013 году (n=550), показало, что комбинированная терапия (сочетание антибактериального препарата с «Канефроном Н») значительно эффективнее купирует дизурические расстройства у беременных с циститом и пиелонефритом, в том числе с гестационным, чем монотерапия антибиотиком⁴.

Результаты отечественного сравнительного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность препарата «Канефрон Н» в том числе при монотерапии (27 участников) и для **профилактики обострений** у пациентов с различными хроническими инфекциями мочеполовой системы вне обострения¹. Безрецидивный период у участников исследования, получавших «Канефрон Н» на протяжении 3 мес, до лечения составлял 1,46 мес, после терапии — 3,15, тогда как в контрольной группе, где лечение включало стандартную антибактериальную противорецидивную терапию, — 1,65 и 2,31 мес соответственно.

В российском наблюдательном исследовании⁵ у 91% из 90 пациентов с диагнозами «острый пиелонефрит» и «хронический цистит в стадии обострения» после адекватного лечения было установлено **отсутствие рецидивов заболеваний в течение года** на фоне профилактического применения «Канефрона Н». Таким образом, рациональная прегравидарная профилактика фитоуросептиками позволяет рассчитывать на безрецидивный статус пациентки как минимум в 3-месячный период прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности.

В указанном контексте особенно значимы доказательства безопасности препарата для здоровья **плода и новорождённого**. В исследовании, проведённом на базе Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, приняли участие **1647 беременных**, принимавших «Канефрон Н» ежедневно на протяжении 3–28 нед в разные сроки гестации (I триместр — 384 пациентки, II и III триместры — 1236). В результате постнатального наблюдения за рождёнными детьми получены убедительные доказательства того, что «Канефрон Н» не оказывает тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического влияния⁶.

[PMID: 24400233] 3. Sterner W. et al. Studies of the effectiveness of Canephron... // Phys. Med. Rehab. 1973. Vol. 14. P. 239–258.

4. Серов В.Н. и др. Оценка опыта применения комбинированного растительного препарата... // Акуш. и гин. 2013. №9.

5. Синякова Л.А. Профилактика рецидивов... // Урология. 2009. №2.

С. 22–25.

6. Медведь В.И. Безопасность «Канефрона Н» во время беременности... // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2009. №4 (21). С. 32–35.

Литература

1. Набер К.Г. Обзор эффективности и безопасности препарата «Канефрон Н»... // Урология. 2012. №4. С. 1–6.
2. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N... // Res. Rep. Urol. 2013. Feb 4. Vol. 5. P. 39–46.



...
...
Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/02



терапии



Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



Редуксин (сIBUTРАМИН)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На препарат «Редуксин» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к сибутрамину¹⁻³.

Сибутрамин⁴ («Редуксин»), ингибитор обратного захвата моноаминов, соответствует требованиям, предъявляемым к препарату для **коррекции ожирения** в рамках прегравидарной подготовки. Препарат стимулирует чувство насыщения, нормализует пищевое поведение, усиливает термогенез.

Систематический обзор **94 исследований** с участием **24 808 пациентов** продемонстрировал, что сибутрамин в дозировке 10–15 мг имеет наилучший фармакоэкономический профиль в сравнении с другими схемами коррекции массы тела¹. В исследовании² по оценке влияния снижения веса на этапе прегравидарной подготовки на фоне приёма «Редуксина» у пациенток с метаболическими нарушениями было показано, что снижение массы тела способствует уменьшению частоты развития преэклампсии и плацентарной недостаточности (в 2 и 1,5 раза по сравнению с экспериментальной группой соответственно). В этой группе пациенток также не было отмечено случаев невынашивания беременности.

В ходе исследования² с участием 98 774 больных с ожирением в группе из 2578 женщин репродуктивного возраста (18–40 лет), имеющих то или иное гинекологическое заболевание, через 12 мес лечения у 94% пациенток зарегистрировали снижение массы тела более чем на 10%. Минимальная частота побочных эффектов (3,2%) демонстрирует **безопасность применения** препарата, назначаемого с учётом противопоказаний.

В открытом исследовании⁵ клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата «РедуксинМет» (сIBUTРАМИН 10 мг + метформин 850 мг) были обследованы 60 женщин с ожирением, СПКЯ и нарушением толерантности к глюкозе. Участницы первой группы получали «РедуксинМет» в течение 3 мес. Женщины группы сравнения следовали стандартной схеме модификации образа жизни. К 3-му месяцу наблюдения снижение ИМТ у пациенток первой группы составило 8,4%, контрольной — 6%. При этом терапия «РедуксиномМет» в течение 3 мес способствовала нормализации липидного спектра крови (снижение концентрации общего холестерина и его атерогенных фракций). По окончании курса лечения «РедуксиномМет» **показатели углеводного обмена соответствовали нормам** для здорового человека, в то время как в контрольной группе модификации образа жизни, несмотря на снижение ИМТ, достоверное улучшение показателей углеводного обмена произошло лишь у 40% пациенток.

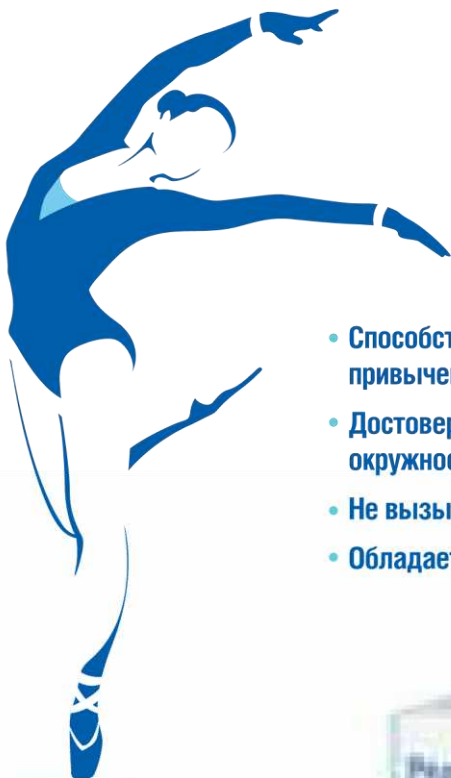
В 2010 году назначение сибутрамина во многих странах было приостановлено в связи с результатами исследования SCOUT⁶. Однако в мае 2015 года были опубликованы итоги ретроспективно-го британского исследования по оценке сердечно-сосудистых рисков при назначении сибутрамина **в рутинной клинической практике** (выборка — 23 927 пациентов). Авторы доказали, что если к началу лечения у пациентов нет заболеваний кардиологического профиля, то риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне приёма сибутрамина низкий. Таким образом, решение контролирующих инстанций о приостановке использования препарата было необоснованным³.

В контексте прегравидарной подготовки важно учитывать, что курс лечения «Редуксином» для коррекции ожирения и нормализации метаболического статуса составляет в среднем 6–12 мес.

Литература

1. Ara R. et al. What is the clinical effectiveness... // Health Technol. Assess. 2012. Vol. 16. №5. P. 1–195. [PMID: 22340890]
2. Dedov I.I. et al. Preliminary analysis... // Endocrine Abstracts. 2015. Vol. 37. P. OC11.5.
3. Hayes J.F. et al. The effect of sibutramine prescribing... // Int. J. Obes. 2015. Vol. 39. №9. P. 1359–1364. [PMID: 25971925]

4. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность... // Ожирение и метаболизм. 2015. №12. №3. С. 18–24.
5. Андреева Е.Н. и др. Влияние комбинации сибутрамин/метформин... // Акуш. и гин. 2016. №4. С. 64–71.
6. James W.P. et al. Effect of sibutramine... // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. №10. P. 905–917. [PMID: 20818901]
7. Hansen D. et al. STORM Study Group. Predictors... // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001. Vol. 25. №4. P. 496–501. [PMID: 11319653]



Редуксин®

*Здоровье
в правильной
форме*

- Способствует формированию правильных привычек питания¹⁻⁵
- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии¹⁻⁵
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены¹
- Обладает высоким профилем безопасности^{1-6, *}

Принимать можно длительно – 1 год

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®

Регистрационный номер: № ЛС-002110 от 20.02.2012. **МНН:** сибутрамин. **С.С.:** ингибитор аппетита. **Фармакологическая группа:** ингибитор аппетита. **Фармакодинамика:** Сибутрамин является селективным ингибитором рецепторов 5-HT_{2C} и 5-HT_{1C}, что приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи. **Показания к применению:** лечение ожирения у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более или с индексом массы тела 27 кг/м². **Противопоказания:** беременность, кормление грудью, прием препаратов, содержащих серотонин, прием препаратов, снижающих артериальное давление, прием препаратов, снижающих артериальное давление, прием препаратов, снижающих артериальное давление, прием препаратов, снижающих артериальное давление. **Способ применения и дозы:** Редуксин® принимают внутрь 1 раз в сутки. Начальная доза 10 мг/сутки, при плохой переносимости возможен прием 5 мг/сутки. Капсулы принимают утром. Если в течение 4-х недель приема снижались масса тела менее 2 кг, то доза увеличивается до 15 мг/сутки. Лечение препаратом Редуксин® не должно продолжаться более 3 месяцев, если масса тела за это время снизилась менее, чем на 5%. Лечение не следует продолжать, если масса тела пациента стала вновь увеличиваться на 2 кг и более. **Длительность лечения:** не более 1 года. **Лечение препаратом Редуксин®** должно осуществляться в комплексе с диетой и физической нагрузкой под контролем врача. **Побочное действие:** Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения. Их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. Очень часто или часто возникают сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, а также изменение вкуса, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, вазодилатация, потеря аппетита и запор, тошнота и обострение гекторной, повышенная потливости. **Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению**

¹ Авелло А.С. Эффективное лечение ожирения – путь к здоровью и долголетию. Всероссийская кабинетная программа «ВОДА» – результаты и выводы. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спешдаль. – 2012. – М.: С.7-11. ² Жиралова М.В., Черны Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения. Монография. Редуксин® // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спешдаль. – 2012. – М.: С.158-162. ³ Жиралова М.В. Фармакологическая программа безопасного снижения веса «Привет!», «Вопросы и ответы» 2014 года. // Ожирение и метаболизм. 2014. – №1. – С.62-68. ⁴ Николаев Т.В. Эпидемиология, этиология, лечение ожирения // Практическая медицина. Аналитика. Генетика. Эндокринология. 2010. № 1. – С. 158-162. ⁵ Редуксин®. Основные принципы рационального применения. Бюллетень СибУФМедЦентра. 2012. – № 4. – С.98 – 102. ⁶ Жиралова М.В., Николаев Т.В., Голубева М.В. Сибутрамин, метаболизм, безопасность и эффективность. 2014. №4. – С.12. * Обладает самым широким спектром доказательной базы по безопасности применения среди лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ.

ООО «ПРОМОМЕД РУС» № 129090, г. Москва, проспект Мира, д.13, стр. 1, офис 106. Тел.: + 7 (495) 640 25 28

ПРОМОМЕД

Феррум Лек (железа [III] гидроксид полимальтозат)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На препарат «Феррум Лек» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к железу (III) гидроксиду полимальтозату¹⁻⁶.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Кровосберегающие технологии в акушерской практике» (Москва, 2014), для коррекции железодефицитных состояний рекомендовано использовать в том числе препараты полимальтозата железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса⁵.

Обзор 25-летнего опыта применения препаратов железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса подтверждает их высокую эффективность и безопасность и значительно меньшую, чем при использовании других средств, частоту нежелательных явлений в ЖКТ, что обуславливает **высокую комплаентность** при его приёме^{2,6,7}.

Результаты исследований^{1,2} и метаанализов^{5,6} свидетельствуют, что темпы прироста концентрации гемоглобина на фоне применения препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата и солевых препаратов железа (II) сопоставимы, однако при использовании железа (III) гидроксид полимальтозата снижены риски диспептических нарушений¹ и патологических изменений ЖКТ, **минимальна вероятность передозировки**, интоксикации и отравлений.

В рандомизированном многоцентровом исследовании¹ с участием 80 беременных на 18–26-й неделе гестации доказана **сопоставимость эффективности и безопасности** сульфата железа (II) и полимальтозата железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса. При этом переносимость и комплаентность оказались **выше** в группе именно трёхвалентного железа¹: режим приёма соблюдали 66–73% пац иенток в сравнении с 41–46% в группе двухвалентного препарата.

Железо в препарате представлено в комплексно-связанной форме, чем обусловлена минимальная вероятность ионных взаимодействий с компонентами пищи (оксалатами, танинами и т.д.), а также с другими препаратами (тетрациклинами, антацидами и др.).

Литература

1. Ortiz R. et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex... // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2011. Vol. 24. №11. P. 1347–1352. [PMID: 21859366]
2. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex // Arzneimittel-Forschung. 2007. Vol. 57. №6a. P. 439–452. [PMID: 17691594]
3. Кровосберегающие технологии в акушерской практике: Протокол клинических рекомендаций. Москва, 2014 (письмо Министерства здравоохранения РФ от 27.05.2014 г. №15–

- 4/10/2–3798). 4. Macdougall I. C. Strategies for iron supplementation... // Kidney Int. Suppl. 1999. Vol. 69. P. s61–s66. [PMID: 10084288]
5. Jacobs P. et al. Comparative bioavailability... // J. Clin. Apher. 1993. Vol. 8. №2. P. 89–95. [PMID: 8226711]
6. Toblli J.E. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex... // Arzneimittelforschung. 2007. Vol. 57. №6 A. P. 431–438. [PMID: 17691593]
7. Чернов В.М. Эффективность и безопасность препаратов трёхвалентного железа... // Лечащий врач. 2013. №8.
8. Yasa B. et al. Efficacy, tolerability and acceptability... // Int. J. Pediatr. 2011. Vol. 2011. P. 524–520. [PMID: 22121379]
9. Чернов В.М. Федеральные клинические рекомендации... 2013.

Фолацин (фолиевая кислота 5000 мкг)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — В

На препарат «Фолацин» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к клиническим ситуациям, требующим назначения повышенных дозировок фолиевой кислоты^{1,2}.

Рекомендуемая суточная доза непищевых фолатов составляет 400 мкг в сутки; препараты для прегравидарной подготовки, как правило, содержат 400–1000 мкг фолиевой кислоты. Однако при систематическом анализе данных (взаимосвязь дозировки принимаемого внутрь вещества и концентрации фолатов в крови³, сопоставление содержания фолатов в крови матери и риска ДНТ у плода⁴) было установлено, что в реальных условиях многие пациентки грубо нарушают режим приёма препарата, вследствие чего назначение врачом дозировки, соответствующей рекомендациям, обеспечивает лишь частичную защиту от ДНТ. Эти данные подтверждены зарубежной статистикой 2005–2006 годов: в крови 40% женщин экономически развитого региона (Онтарио, Канада), несмотря на обогащение пищи солью фолиевой кислоты и приём пренатальных мультивитаминов, не было зафиксировано защитной концентрации фолатов — 906 нмоль/л⁵. В обзоре³ установлено, что 85% профилактический эффект в популяции при типичном приёме достижим при условии назначения 5000 мкг фолиевой кислоты в сутки. На этом основании авторами был сделан вывод о том, что в определённых условиях употребления 400 мкг фолатов на протяжении 3 мес прегравидарного периода, предписываемого существующими мировыми рекомендациями, недостаточен.

В соответствии с рекомендациями FIGO дозировки 4000 мкг фолиевой кислоты и более **абсолютно показаны** для прегравидарной подготовки женщин, ранее рожавших детей с ДНТ или имеющих семейный анамнез пороков данной группы. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании¹, выполненном Медицинским исследовательским советом Великобритании, изучили эффективность 4000 мкг фолиевой кислоты для профилактики повторных ДНТ у женщин, ранее родивших детей с соответствующими аномалиями. У случайно отобранной когорты участниц, получавших фолиевую кислоту в указанной дозировке, шанс иметь детей с ДНТ составил 1%, что было **достоверно ниже**, чем у женщин, не принимавших фолиевую кислоту, — 3,5%⁶. В целом фолатная профилактика сократила число повторных ДНТ на 72% (6/593 в основной группе, 21/602 в группе контроля)¹.

При диагностике ДНТ плода или рождении ребёнка с этим пороком женщину необходимо информировать о риске повторного события, профилактическом потенциале фолатной терапии при условии приёма за 3 мес до зачатия. Таким женщинам показаны **высокие дозы фолатов** (5000 мкг и более)².

В рекомендациях авторитетной просветительской программы по профилактике ДНТ, Motherisk⁴, предписан ежедневный приём 5000 мкг фолиевой кислоты в рамках прегравидарной подготовки и до завершения I триместра — не только пациенткам из группы высокого риска ДНТ по версии FIGO 2015 года, но и при «особенностях стиля жизни и низкой приверженности лечению». При необязательности пациентки, **частых пропусках** приёма препарата, по мнению экспертов, «...логично рекомендовать повышенную дозировку фолатов, что повысит вероятность достижения протективной концентрации веще-

ства в крови даже при спорадическом приёме»⁸.

4. Daly S. et al. Minimum effective dose of folic acid... // Lancet. 1997. Vol. 350. №9298. P. 1666–1669. [PMID: 9400511]

5. Bar-Oz B. et al. Folate fortification... // Reprod Toxicol. 2008. Vol. 25.

№4. P. 408–412. [PMID: 18550330]

6. Wilson R.D. et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation... // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37. №6. P. 534–552. [PMID: 26334606]

7. Kennedy D. Identifying women who might benefit... // Can. Fam. Physician. 2012. Vol. 58. №4. P. 394–397. [PMID: 22499814]. — URL: http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=974. 8.

Литература

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects... // Lancet. 1991. Vol. 338. №8760. P. 131–137. [PMID: 1677062]
2. Интегрированное ведение беременности и родов при ВОЗ. Стандарты по уходу за матерью и новорождённым... — URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/en/.
3. Wald N.J. et al. Quantifying the effect of folic acid // Lancet. 2001. Vol. 358. №9298. P. 2069–2073. [PMID: 11755633]

Nguyen P. et al. Steady state folate concentrations achieved... // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 89. №3. P. 844–852. [PMID: 19158211]

9. FIGO Working Group on Best Practice... // Int. J. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 128. P. 80–82. [PMID: 25481030]

ФОЛАЦИН

5 мг фолиевой кислоты
в 1 таблетке

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
НЕОБХОДИМА
ДЛЯ ДВОИХ –
МАМЫ И МАЛЫША



- ✓ Профилактика дефектов нервной трубки плода
- ✓ Лечение и профилактика фолиево-дефицитных анемий при беременности и лактации
- ✓ Нормализует уровень гомоцистеина в крови за короткий период (2 недели)*
- ✓ Удобная схема назначения препарата — 1 таблетка в сутки

www.folacin.ru

* Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т. и соавт. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; №5: 8-11.

«ЯДРАН» российское представительство, 119330 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30
Тел./Факс: (495)970-1882, 970-1283. www.jadran.ru; e-mail: Jadran@jgl.ru
РУ: ЛС-001513 10.08.2010



Дивигель (17b-эстрадиол)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — В

На препарат «Дивигель» может быть экстраполирована мировая и отечественная доказательная база, относящаяся к клиническим ситуациям, требующим в ходе прегравидарной подготовки назначения трансдермальной формы 17b-эстрадиола¹⁻⁵.

Эстрогены, применяемые в комплексной прегравидарной подготовке, играют значимую роль в восстановлении структуры и рецептивности эндометрия^{1-4,6,7}. Трансдермальная форма обеспечивает поступление необходимой дозы эстрадиола и позволяет избежать неблагоприятных эффектов эстрогенотерапии, типичных для применения эстрогенов внутрь (избыточная активация факторов коагуляции крови, первичный печёночный метаболизм с избыточной нагрузкой на печень, пиковые концентрации в крови). При местном нанесении на площадь кожи 200–400 см² (размер одной или двух ладоней) активное вещество поступает в системный кровоток постепенно и равномерно, что обеспечивает более физиологичное соотношение эстрадиола и эстрона, возможность гибкой модуляции содержания эстрогенов в крови.

17b-эстрадиол, выпускаемый в форме геля для трансдермального использования («Дивигель»), — препарат выбора для устранения дефицита эстрогенов как в программах ВРТ, так и для индукции самостоятельного зачатия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников^{1,2,4}. Препарат также может быть использован у пациенток, планирующих применение методов ВРТ, в случае снижения рецептивности эндометрия к эстрогенам по данным иммуногистохимического исследования⁴.

В исследовании эффективности включения трансдермального 17b-эстрадиола («Дивигель») в программу прегравидарной подготовки, объединившем сведения о 77 пациентках 25–36 лет с преждевременной недостаточностью яичников, у 53 (68,8%) участниц **через 3 мес** терапии беременность наступила **самостоятельно**. Из 23 женщин, получавших препарат в программе подготовки к ЭКО по показанию «тонкий эндометрий», у семи (30,4%) в те же сроки произошло зачатие. Суммарная эффективность лечения преждевременной недостаточности яичников в данном исследовании составила **52,2%**⁴.

Взаимосвязи между дозировками, составом и формами применения эстрогенов и риском нежелательных сердечно-сосудистых явлений были проанализированы в крупномасштабном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative): суммированы данные за 10 лет наблюдений за 93 676 женщинами 50–79 лет. Риск возникновения ишемической болезни сердца на фоне применения трансдермального эстрадиола был достоверно ниже, чем при использовании эстрогенов для приёма внутрь⁸.

Трансдермальное нанесение позволяет избежать первичного печёночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрадиола в плазме крови при применении препарата «Дивигель» незначительны, а биодоступность составляет 82%^{2,3}. Отсутствие резких колебаний эстрогенов в крови благоприятно сказывается на ходе и эффективности лечения у пациенток с эстрогендефицитными состояниями различного генеза, компенсируя гормональную недостаточность как в естественных циклах, так и с помощью программ ЭКО^{1,7}, и позволяет достичь беременности как в естественных циклах, так и при осуществлении программ ВРТ. У женщин с бедным яичниковым ответом на стимуляцию в программах ВРТ добавление эстрадиола в лютеиновую фазу цикла, предшествующую стимуляции, улучшает исходы ЭКО (в частности, повышает число зрелых ооци-

тов и вероятность клинической беременности)^{9,10}.

Литература

1. Радзинский В.Е. и др. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников // Акуш. и гин.: новости, мнения, обучение. 2015. №3. С. 126–136.
2. Резолюция совета экспертов Российской ассоциации репродукции человека по итогам заседания на тему «Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ». 23 мая 2015 года, СанктПетербург.
3. Применение эстрогенов в программах ВРТ. СПб., 2015.

4. Серебренникова К.Г. и др. Подготовка эндометрия к программам ВРТ... // Проблемы репродукции. 2014. №4. С. 62–67.
5. Hewlett M. Update on primary ovarian insufficiency // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. 2015. Vol. 22. №6. P. 483–489. [PMID: 26512773]
6. Check J.H. Premature ovarian insufficiency-fertility challenge // Minerva Ginecol. 2014. Vol. 66. №2. P. 133–153. [PMID: 24848073]
7. Byung Chul Jee M.D. et al. Effects of estradiol supplementation during... // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. №2. [PMID: 19342034]
8. Shufelt C.L. et al. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders // Menopause. 2014. Vol. 21. №3. P. 260–266. [PMID: 24045672]
9. Chang X. et al. // Gynecol. Endocrin. 2013. Vol. 29. №3. P. 196–200. [PMID: 23194136]
10. Reynolds K.A. et al. Cycle cancellation... // Human Reproduction. 2013. Vol. 28. №11. P. 2981–2989. [PMID: 23887073]

Лактагель (молочная кислота + гликоген)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — В

На молочную кислоту, выпускаемую под торговым наименованием «Лактагель», может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к вагинальным формам молочной кислоты¹⁻⁶.

Методика закисления pH влагалища с применением геля молочной кислоты по 5 г в течение 7 дней была предложена ещё в середине 1980-х годов: эффективность метода была сопоставима с терапией метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в те же сроки^{3,4}. Местное назначение молочной кислоты 1 раз в сутки на протяжении 3 дней после окончания менструации в течение полугода после первичной терапии бактериального вагиноза позволяло существенно сократить число рецидивов — минимум вдвое^{4,7}. Авторы заключили, что локальное применение молочной кислоты восстанавливает нормальную кислотность влагалища, не наносит вреда лактобациллярной микрофлоре, не оказывает системных эффектов и потому предпочтительнее, чем противомикробная терапия, особенно на фоне беременности⁵.

Средство для коррекции биоценоза влагалища «Лактагель» содержит ключевые компоненты, необходимые для нормализации вагинального биоценоза при его нарушении: 225 мг кислоты (молочной — именно её вырабатывает нормальная лактобациллярная микробиота половых путей) и гликоген (питательная среда для лактобацилл)¹. Применение молочной кислоты сопровождается местным иммуномодулирующим эффектом, что снижает вероятность рецидива бактериального вагиноза или вагинита¹. Молочная кислота вследствие быстрой нейтрализации летучих аминов устраняет неприятный запах секрета половых путей у пациенток с бактериальным вагинозом, а также разрушает патологическую биоплёнку, снижая устойчивость патогенных микроорганизмов к действию кислой среды влагалища².

В двойном слепом контролируемом исследовании⁶ у 42 женщин с тяжёлым течением рецидивирующего бактериального вагиноза применение 5 г геля молочной кислоты на протяжении первых 3 дней каждого цикла обеспечило по завершении 6-месячного срока отсутствие каких-либо признаков заболевания у 88% участниц (в группе контроля — 10%). В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании изучены эффективность и безопасность вагинального применения орнидазола в сочетании с «Лактагелем», а также перорального применения метронидазола в сочетании с «Лактагелем» при лечении бактериального вагиноза. Через 1 мес после окончания лечения показатель pH оставался стабильным (4,5 и менее) у большинства женщин, использовавших комбинацию антибактериальной терапии и «Лактагеля», тогда как в группах монотерапии метронидазолом или орнидазолом наблюдали рецидивы. Положительную динамику после терапии наблюдали во всех группах — по уменьшению в мазках ключевых клеток, отрицательному аминному тесту, исчезновению неприятного запаха⁸. По этим причинам гель, содержащий молочную кислоту, может быть применён для восстановления нормальной вагинальной микрофлоры после лечения антибиотиками и противогрибковыми препаратами², а также для профилактики рецидивов бактериального вагиноза⁴.

Литература

1. Aldunate M. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects... // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 164. [PMID: 26082720]
2. Хамошина М.Б. Коррекция нарушений биоценоза влагалища... // *Акуш. и гин.: новости, мнения, обучение.* 2014. №3. С. 81–85.
3. Andersch B. et al. Treatment of bacterial vaginosis... // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1986. Vol. 21. №1. P. 19–25. [PMID: 3485071]

4. Andersch B. et al. Treatment of bacterial vaginosis... // *Lakartidningen.* 1990. Vol. 87. №7. P. 465–468. [PMID: 2308407]
5. Holst E. Treatment of bacterial vaginosis... // *Scand. J. Infect. Dis.* 1990. Vol. 22. №5. P. 625–626. [PMID: 2259873]
6. Andersch B. et al. Bacterial vaginosis and the effect... // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1990. Vol. 30. №2. P. 114–119. [PMID: 2245947]
7. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // *Акуш. и гин.* 2014. №4. С. 88–92.

Гексикон (хлоргексидин 16 мг), Фемилекс (молочная кислота 100 мг)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — В, С

На препараты «Гексикон» и «Фемилекс» могут быть экстраполированы данные мировых и отечественных исследований, касающихся вагинальных форм хлоргексидина и молочной кислоты¹⁻¹⁰. При ранжировании качества доказательств были дополнительно учтены экспертные мнения.

«Гексикон» широко применяют при лечении бактериального вагиноза и вагинальных инфекций, поскольку он обладает бактерицидной активностью; при этом бактерии не способны выработать устойчивость к хлоргексидину¹. При **аэробном вагините** эффективность препарата оценена как «высокая» у 90% пациенток (n=60); доказана нормализация числа лейкоцитов в вагинальном и цервикальном секрете при умеренной и выраженной лейкоцитарных реакциях¹⁰. Высокая эффективность «Гексикона» при **бактериальном вагинозе** (96,7%) подтверждена в рандомизированном исследовании, соответствующем критериям GCP (n=60)¹. При **бактериальном вагинозе, ассоциированном с *A. vaginae***, эффективность препарата (95%) сопоставима с таковой у клиндамицина и превышает эффективность метронидазола. После терапии «Гексиконом» у большинства пациенток зафиксированы нормальные показатели лактофлоры (70%), после клиндамицина — у 40%, метронидазола — у 15%². Способность препарата сохранять лактобактерии подтверждена в многоцентровом исследовании¹ и указана в инструкции по его применению. Этот эффект существенно облегчает восстановление лактофлоры, обуславливает профилактическую активность вагинальной формы хлоргексидина в отношении **рецидивов** и вторичной кандидозной инфекции.

Для снижения численности условно-патогенных микроорганизмов и более быстрого восстановления нормальной лактофлоры разработана **схема**: 1 вагинальная таблетка или свеча «Гексикон» утром и 1 вагинальная свеча «Фемилекс» на ночь на протяжении 10 дней. Доказан синергизм действия препаратов: угнетение БВ-ассоциированных микроорганизмов при сохранении лактофлоры («Гексикон») и достоверное увеличение пула лактобактерий сразу после окончания лечения и спустя 1 мес («Фемилекс»). Кроме того, подтверждено, что полиэтиленоксид, входящий в состав препаратов «Гексикон» и «Фемилекс» в качестве основы, эффективно разрушает бактериальную плёнку и обладает собственной противомикробной активностью⁴. Эффективность указанной схемы — 96,4%; нежелательные явления зафиксированы не были³.

Доказано, что присоединение «Фемилекса» к противомикробным средствам в программах лечения вагинальных инфекций позволяет устранить условно-патогенную микрофлору и **одновременно нормализовать биоценоз**, что сокращает сроки лечения³. Подкисление влагалищной среды с помощью «Фемилекса» позволяет восстановить пул лактобактерий естественным путём и предотвращает рецидивы вагинальных инфекций. **Противорецидивный эффект** препарата подтверждён в группе женщин с БВ (n=42). Пациентки I группы получали только антибактериальную терапию, женщинам II группы был дополнительно назначен «Фемилекс». В течение года во II группе количество рецидивов оказалось в 2 раза меньше, чем в I группе (20 против 44%). Непосредственно эффективность лечения была в 1,5 раза выше (95,8 против 83,4%); средний титр лактобактерий составил 10⁶ против 10³ КОЕ/мл⁵.

8. Кира Е.Ф. и др. Применение молочной кислоты... // Гинекология.

2015. Т. 17. №2. С. 93–96.

9. Cottier F. et al. MGI1 Regulates Resistance of *Candida albicans*... // Eukaryot. Cell. 2015. Vol. 14. №10. P. 1054–1061. [PMID: 26297702]

Литература

1. Кира Е.Ф. Результаты рандомизированного исследования // Акуш. и гин. 2010. №6.
2. Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*... // Акуш. и гин. 2012. №3. С. 88–92.
3. Кира Е.Ф. Современные подходы // Акуш. и гин. 2012. №7. С. 60–67.
4. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // Акуш. и гин. 2014. №4. С. 88–92.
5. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // Акуш. и гин. 2014. №4. С. 88–92.
6. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гин. 2005. №4. С. 15–18.
7. Aldunate M. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects... // Front Physiol. 2015. Vol. 6. P. 164.
8. Exterkate R.A. et al. The effects of propidium monoazide treatment... // Caries Res. 2014. Vol. 48. №4. P. 291.
9. Verstraelen H. et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis... // BMC Infect. Dis. 2012. Vol. 12. P. 148–158.
10. Касихина Е.И. Хлоргексидин: Обзор лечебных возможностей... // Акуш. и гин. 2013. №4.

ФЕМИЛЕКС®

Физиологичный компонент в комплексном лечении негрибкового дисбиоза

- Обеспечивает оптимальный уровень pH влагалища
- Способствует росту и восстановлению собственных лактобактерий
- Оказывает стимулирующее влияние на факторы местного иммунитета

Молочная кислота 100 мг



Лечение и профилактика инфекций в гинекологии

реклама

ГЕКСИКОН®

*Антисептик № 1 в акушерстве и гинекологии**

- Обладает широким спектром действия в отношении аэробов, анаэробов, вируса герпеса и др.
- Сохраняет эндогенные лактобактерии, позволяя быстрее достичь нормализации микробиоценоза.
- Отсутствует риск формирования резистентности у патогенных микроорганизмов.
- Разрешен с I триместра беременности и во время лактации.



Междисциплинарная ассоциация специалистов
репродуктивной медицины (МАРС)

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА
Клинический протокол

Генеральный координатор проекта: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Исполнительный арт-директор: Лина Разгулина

Ответственные редакторы: Хильда Юрьевна Симоновская, Надежда Юрьевна Маркевич,

Людмила Алексеевна Мартынова, Татьяна Юрьевна Мителёва,
Евгения Владимировна Розенберг, Татьяна Анатольевна Добрецова,

Юлия Альбертовна Бриль, Татьяна Евгеньевна Рыжова

Препресс-директор: Наталья Левкина

Выпускающий редактор: Марина Зайкова

Вёрстка: Дмитрий Амплеев

Корректор: Елена
Соседова

Подписано в печать 30.06.2016. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60х90 1/16. Объём 5 п.л. Тираж 25 000 экз.

ООО «Медиабюро Статус презентс».
105082, Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2.
Бизнес-центр Post&Plaza, оф. 613. Тел.: +7 (499) 346 3902.
E-mail: info@praesens.ru, www.praesens.ru.
Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.
Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.
Профиль в Инстаграме: Instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «А2».



9 785990 873407
107076, Москва, пер. Колодезный, д. 14.



ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов¹
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода²
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР²

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Полиштаммы с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемент. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения малой беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и минералах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов при планировании беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщины, желающие планировать беременность, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуются принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциемия, головная головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптеки.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Основываясь на исследованиях S. Bramswig, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergest, H. K. Berthold, K. Pietzlik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2009, № 79(2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л. Эндрико Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр. 437–449.