



МАРС

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

ВЕРСИЯ 2.0

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва
2020

StatusPraesens
profmedia



MARC

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

ВЕРСИЯ 2.0

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва
2020

StatusPraesens
profmedia

П71 Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.

ISBN 978-5-907218-13-0

Клинический протокол отражает консенсус экспертов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по вопросам прегравидарной подготовки условно здоровых пар, женщин, имеющих гинекологические или экстрагенитальные заболевания, а также с привычным невынашиванием беременности. Протокол подготовлен на основании актуальных научных данных, с учётом клинических рекомендаций российских и ведущих зарубежных профессиональных сообществ, а также официальной позиции ВОЗ. Кроме того, представлен справочник некоторых лекарственных средств и БАД с кратким описанием результатов исследований, подтверждающих их эффективность в рамках ПП в конкретных ситуациях. Оценка уровня убедительности рекомендаций и достоверности доказательств проведена по шкалам, утверждённым Приказом Минздрава России №103н от 28 февраля 2019 года.

Клинический протокол предназначен для врачей акушеров-гинекологов; врачей других специальностей, занимающихся оказанием медицинской помощи женщинам; врачей-урологов; акушеров и фельдшеров; сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей факультетов повышения квалификации медицинских работников и после-дипломного образования, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских высших и средних специальных учебных заведений.

УДК 618.2
ББК 57.16

Научное издание

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

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместитель редакционного директора по направлению «акушерство и гинекология»:

канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Ответственные редакторы: Людмила Мартынова, Дарья Яцышина, Сергей Дьяконов

Препресс-директор: Анастасия Пушкарь. *Выпускающий редактор:* Мария Еронина

Арт-директор: Абдулатип Латипов. *Дизайнеры:* Елена Шibaева, Юлия Крестьянинова, Жанна Грачёва

Вёрстка: Юлия Скучоткина, Елена Григорьева, Галина Калинина. *Корректор:* Елена Соседова

Подписано в печать 31.08.2020. Бумага мелованная. Печать офсетная. Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 8,0. Тираж 30 000 экз.

000 «Медиабюро Статус презенс». 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1

Бизнес-центр «Платформа», этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902

E-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru

Группа ВКонтakte: vk.com/praesens. Гpynnа в Фейсбyке: facebook.com/statuspraesens

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Отпечатано в 000 «Профолиграф». 603074, г. Нижний Новгород, ул. Шаляпина, д. 2а



ОГЛАВЛЕНИЕ

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ	6
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	6
1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	8
1.1. Терминология	8
1.2. Важность прегравидарной подготовки	9
1.3. Планирование зачатия	9
1.3.1. Интергенетический интервал	9
1.3.2. «Период покоя» после выкидыша и мертворождения	10
1.3.3. Послеродовая контрацепция	10
1.3.4. Особенности прегравидарной подготовки в возрастных группах 19 лет и менее, 35 лет и более	11
2. ПРЕГВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ПАР	11
2.1. Прегравидарное консультирование	12
2.2. Первичное обследование	12
2.3. Модификация образа жизни	14
2.4. Прегравидарная вакцинация	14
2.5. Дотация витаминов и микроэлементов	14
2.5.1. Дотация фолатов	14
2.5.2. Профилактика железодефицита	15
2.5.3. Дотация йода	15
2.5.4. Дотация витамина D	15
2.5.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот	16
3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ	17
3.1. Воспалительные заболевания и дисбиозы	17
3.1.1. Заболевания, сопровождающиеся патологическими выделениями из половых путей	17
3.1.2. Воспалительные заболевания органов малого таза	18
3.1.3. Хронический эндометрит	19
3.2. Заболевания шейки матки и папилломавирусная инфекция	20
3.3. Пролиферативные заболевания	20
3.3.1. Миома матки	20
3.3.2. Эндометриоз	21
3.4. Синдром поликистозных яичников	22
3.5. Оперативные вмешательства на матке в анамнезе	23
4. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	23
4.1. Эндокринные заболевания	23
4.1.1. Ожирение и метаболический синдром	23
4.1.2. Сахарный диабет 2-го типа	25
4.1.3. Болезни щитовидной железы	26
4.1.4. Гиперпролактинемия	27
4.2. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия	29
4.3. Воспалительные заболевания почек и мочевых путей	30
4.4. Заболевания сердца и артериальная гипертензия	30
4.4.1. Артериальная гипертензия	30
4.4.2. Врождённые пороки сердца	31
4.4.3. Приобретённые пороки сердца	31
4.4.4. Кардиомиопатии	31
4.4.5. Нарушения сердечного ритма и проводимости	34
4.5. Заболевания желудочно-кишечного тракта	34
4.5.1. Запоры	34
4.5.2. Синдром мальабсорбции	34
4.6. Хронические вирусные инфекции	35
4.6.1. ВИЧ-инфекция	35
4.6.2. Вирусные гепатиты В и С	36
5. ПРЕГВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ	36
5.1. Общий план обследования	36
5.2. Генетическое обследование при наличии привычного невынашивания беременности	37
5.3. Прегравидарная тактика при недостаточности лютеиновой фазы, абсолютном или относительном дефиците прогестерона	38
5.4. Прегравидарная тактика при аномалиях развития матки как причине привычного невынашивания беременности	39
5.5. Прегравидарная тактика при антифосфолипидном синдроме	39
5.6. Прегравидарная тактика при врождённой дисфункции коры надпочечников	40
5.7. Мужской фактор привычного невынашивания беременности	41
6. МЕРОПРИЯТИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ В ПЕРИОД ПРЕГВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ	41

7. ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ	42	Справочник по доказательной базе ЛС и БАД, используемых для оздоровления женщин при подготовке к беременности	46
8. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА	43	Лекарственные средства с доказательной базой высокого уровня	46
9. ЛИТЕРАТУРА	44	БАД с доказательной базой высокого уровня	64
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СПРАВОЧНИК	45	Лекарственные средства с доказательной базой умеренного уровня	76
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И БАД ДЛЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ ПОДГОТОВКЕ К БЕРЕМЕННОСТИ	45	БАД с доказательной базой умеренного уровня	90
		Справочник ЛС и БАД, используемых для оздоровления женщин при подготовке к беременности	98



Интеллектуальная элита репродуктивной медицины

 mars-repro.ru
 info@mars-repro.ru

 spnavigator.ru



ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. **Радзинский В.Е.** (Москва), проф. **Аганезова Н.В.** (Санкт-Петербург), проф. **Артымук Н.В.** (Кемерово), проф. **Балан В.Е.** (Москва), проф. **Башмакова Н.В.** (Екатеринбург), проф. **Верижникова Е.В.** (Саратов), проф. **Волков В.Г.** (Тула), доц. **Волков Р.В.** (Новосибирск), проф. **Газазян М.Г.** (Курск), **Гайнанова Н.Н.** (Казань), 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), канд. мед. наук **Дьяконов С.А.** (Москва), доц. **Емельяненко Е.С.** (Ростов-на-Дону—Москва), докт. мед. наук **Зазерская И.Е.** (Санкт-Петербург), проф. **Замалеева Р.С.** (Казань), **Иванов А.В.** (Москва), доц. **Иловойская И.А.** (Москва), канд. мед. наук **Князев С.А.** (Москва), проф. **Крутова В.А.** (Краснодар), проф. **Кузнецова И.В.** (Москва), докт. мед. наук **Кукарская И.И.** (Тюмень), докт. мед. наук **Курмачёва Н.А.** (Саратов), проф. **Лебеденко Е.Ю.** (Ростов-на-Дону), проф. **Логутова Л.С.** (Москва), канд. мед. наук **Маклецова С.А.** (Москва), докт. мед. наук **Мальгина Г.Б.** (Екатеринбург), доц. **Мартиросян С.В.** (Екатеринбург), проф. **Мингалёва Н.В.** (Краснодар), проф. **Михайлов А.В.** (Санкт-Петербург), проф. **Михельсон А.Ф.** (Ростов-на-Дону), канд. мед. наук **Молчанова И.В.** (Барнаул), проф. **Овсянникова Т.В.** (Москва), проф. **Олина А.А.** (Санкт-Петербург), засл. деятель науки РФ, проф. **Петрухин В.А.** (Москва), засл. деятель науки РФ, проф. **Посисеева Л.В.** (Москва), канд. мед. наук **Перевозкина О.В.** (Екатеринбург), канд. мед. наук **Раевская О.А.** (Москва), проф. **Роговская С.И.** (Москва), проф. **Рымашевский А.Н.** (Ростов-на-Дону), докт. мед. наук **Савельева И.В.** (Омск), проф. **Савичева А.М.** (Санкт-Петербург), проф. **Сахаутдинова И.В.** (Уфа), **Симоновская Х.Ю.** (Москва), проф. **Синчихин С.П.** (Астрахань), проф. **Стуклов Н.И.** (Москва), проф. **Тетелютина Ф.К.** (Ижевск), 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), проф. **Шилин Д.Е.** (Москва), доц. **Шестакова И.Г.** (Москва).

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ASRM	American society for reproductive medicine, Американское общество репродуктивной медицины
ESHRE	European society of human reproduction and embryology, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
FIGO	International federation of gynecology and obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства
NICE	National institute for health and care excellence, Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании
RANZCOG	Royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists, Королевская коллегия акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии
USPSTF	US Preventive services task force, Службы по профилактическим мерам США
AB	аэробный вагинит
АГ	артериальная гипертензия
аГнРГ	агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АД	артериальное давление
АМГ	антимюллеров гормон
АРТ	антиретровирусная терапия
АФС	антифосфолипидный синдром
БВ	бактериальный вагиноз
ВДКН	врождённая дисфункция коры надпочечников
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПР	врождённый порок развития
ВТЭ	венозная тромбоэмболия
ВПС	врождённый порок сердца

ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ВУИ	внутриутробные инфекции
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДНТ	дефект нервной трубки
ЗРП	задержка роста плода
ЖДА	железодефицитная анемия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИИ	интергенетический интервал
ИМТ	индекс массы тела
КВВ	кандидозный вульвовагинит
КС	кесарево сечение
ЛЖ	левый желудочек
МАРС	Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
НФЛ	недостаточность лютеиновой фазы
ОАП	открытый артериальный проток
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ПГТ	преимплантационное генетическое тестирование
ПНБ	привычное невынашивание беременности
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПП	прегравидарная подготовка
ПР	преждевременные роды
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПЭ	преэклампсия
РАРЧ	Российская ассоциация репродукции человека
РАЭ	Российская ассоциация эндокринологов
РОАГ	Российское общество акушеров-гинекологов
СД	сахарный диабет
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ССС	сердечно-сосудистая система
УДД	уровень достоверности доказательств
УЗИ	ультразвуковое исследование
УУР	уровень убедительности рекомендаций
ФАП	фельдшерско-акушерский пункт
ФВ	фракция выброса
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Терминология

- **Прегравидарная подготовка** (ПП; от лат. *gravida* — беременная, *pre* — предшествующий) — комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку пары к успешному зачатию, нормальному течению беременности и рождению здорового ребёнка, на оценку имеющихся факторов риска и устранение/уменьшение их влияния.

Комментарий. В англоязычной литературе используют термины «pre-pregnancy care» (от англ. *pregnancy* — беременность) и «preconception care» (от англ. *conception* — зачатие). Согласно Глобальному консенсусу ВОЗ (2012)¹, первый из них — «pre-pregnancy care» — применяют для облегчения понимания проблемы населением; в то же время он предполагает, что всю ответственность за наступление и исход беременности несёт женщина (что неверно). Второй — «preconception care» — более правилен и подразумевает профилактические мероприятия в отношении пар (как состоящих, так и не состоящих в браке).

Выделяют «proximal preconception care» (в течение 2 лет до зачатия) и «distal preconception care» (без временных ограничений). Цель профилактических мероприятий (медицинских, социальных, направленных на изменение образа жизни, уменьшение влияния персональных факторов риска и вредных внешних воздействий) — улучшение состояния здоровья матери и ребёнка как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

- **Репродуктивное просвещение** — комплекс мероприятий, направленных на повышение информированности граждан о своих правах, возможностях и наиболее целесообразных тактиках для сохранения здоровья при реализации сексуальной и репродуктивной функций.

Комментарий. В англоязычной литературе используют термин «sexuality education». Согласно руководству ВОЗ (2018)², цель такого просвещения — сформировать у детей и молодёжи научно обоснованные знания, умения и ценностные установки, которые помогут ответственно относиться к своему здоровью, благополучию и личному достоинству; строить уважительные взаимоотношения; понимать, как те или иные решения влияют на благополучие себя и окружающих; осознавать и защищать свои права.

ВОЗ регулярно публикует рекомендации по повышению эффективности репродуктивного просвещения³. В 2013 году Государственная дума РФ ратифицировала Конвенцию Совета Европы о защите детей от сексуальной эксплуатации и сексуального насилия⁴, в которой сказано о необходимости включения в программы школьного образования соответствующей информации, которая предоставляется «в более широком контексте полового воспитания».

- **Планирование семьи** — комплекс мероприятий, направленных на наступление желанной беременности в сроки, повышающие вероятность нормального течения гестации и рождения здорового ребёнка, а также на предотвращение абортов с целью снижения материнской и младенческой заболеваемости и смертности.

Комментарий. Согласно руководству ВОЗ (2018)⁵, самостоятельность принятия решений, когда и сколько детей следует рожать, — одно из основных прав человека. Медицинские работники обязаны помогать людям в его реализации, в том числе содействовать в выборе метода контрацепции, оптимального для конкретной пары.

- **Интергенетический интервал** (от лат. *inter* — между и греч. *genesis* — рождение) — период времени между рождением ребёнка и наступлением следующей беременности.

Комментарий. В англоязычной литературе используют термины «birth spacing», «interpregnancy interval» и «birth to pregnancy interval». Кроме того, выделяют периоды от предыдущего живорождения до последующего («interdelivery interval», «birth to birth interval»), а также между любыми последовательными исходами беременности, включая аборт и мертворождение («inter-outcome interval»)⁶.

- **Акушерский риск** — риск гибели или патологического состояния женщины во время беременности, родов и в послеродовом периоде, а также риск смерти/тяжёлого состояния плода/новорождённого⁷.

Комментарий. Стратегия риска в акушерстве предусматривает выделение групп женщин, у которых беременность и роды могут осложниться нарушением жизнедеятельности плода, акушерскими или экстрагенитальными патологическими состояниями⁸. Оценивают как интегральный риск, так и вероятность конкретных осложнений.

- **Перинатальный риск** — риск гибели или патологического состояния плода/новорождённого в перинатальном периоде.

Комментарий. Одна из первых классификаций факторов риска для плода была предложена J. Goodwin с соавт. (1969)⁹, а в СССР — Л.С. Персианиновым и О.Г. Фроловой (1976); балльная система оценки факторов риска была утверждена Приказом Минздрава СССР от 22 апреля 1981 года №430¹⁰. В 2020 году опубликована обновлённая версия шкалы перинатального риска В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина¹¹.

1.2. Важность прегравидарной подготовки

- **Пропаганда планирования беременности и подготовки к ней** — обязанность каждого медработника, направленная на реализацию прав на охрану здоровья и медицинскую помощь, государственную поддержку семьи, материнства и детства.

Комментарий. По данным исследования под эгидой ВОЗ (2020)¹², каждая четвёртая беременность — незапланированная, что приводит к 25 млн небезопасных аборт и 47 тыс. смертей женщин ежегодно. Основной причиной эксперты считают сложность получения профессиональных услуг по планированию семьи (в результате более 56% беременных вообще не использовали противозачаточные средства в течение 5 лет до зачатия, а 10% практикуют прерванный половой акт или календарный метод).

- **Адекватная ПП позволяет значительно снизить риски для жизни и здоровья конкретной беременной/роженицы/родильницы и плода/ребёнка.**

Комментарий. Шансы на успешное зачатие (в том числе с применением ВРТ), вынашивание беременности и рождение здорового ребёнка повышаются при отказе партнёров от вредных привычек и модификации образа жизни^{13,14}, нормализации массы тела, а также проведения мероприятий с участием врача — коррекции уровня половых гормонов^{15,16}, устранения дефицита витаминов и микроэлементов^{17–22}, лечения имеющихся заболеваний^{23–25}. Объём ПП определяют индивидуально, в зависимости от результатов обследования пары, что позволяет не только избежать полипрагмазии, но и повысить комплаентность пациентов.

- **Системно проводимая ПП влияет на улучшение популяционных показателей.**

Комментарий. Увеличение охвата ПП может способствовать снижению материнской и младенческой смертности и заболеваемости; распространённости ВПР и хромосомных аномалий; частоты ПР; количества самопроизвольных абортов; осложнений беременностей, требующих госпитализации; уменьшить социальные и экономические последствия, связанные с выхаживанием и реабилитацией детей-инвалидов^{26–33}.

- **Диагностические, лечебные и профилактические мероприятия в отношении любой женщины репродуктивного возраста, которая не возражает против беременности (не будет её прерывать), должны рассматриваться с позиций ПП.**

Комментарий. Начало превентивных мероприятий, направленных на обеспечение нормального течения гестации и рождение здорового ребёнка, после установления факта беременности следует считать поздним: закладка многих органов и систем плода уже произошла, и профилактика часто оказывается неэффективной.

1.3. Планирование зачатия

1.3.1. Интергенетический интервал

- **Промежуток времени между рождением ребёнка и наступлением следующей беременности должен составлять не менее 2 лет (руководство ВОЗ, 2018)⁵.**

Комментарий. В ряде исследований^{34–37} показано, что с повышенным перинатальным риском связан ИИ менее 18 и более 59 мес. В то же время 2-летний ИИ соответствует рекомендации ВОЗ и ЮНИСЕФ³⁸ об аналогичной продолжительности грудного вскармливания. Длительность ИИ, оптимальная для конкретной пары, зависит от многих факторов: исхода и способа родоразрешения при предыдущей беременности, состояния здоровья женщины, социально-экономического положения и т.д. (так, для пациенток в возрасте 35 лет и старше ИИ может быть короче).

- **Короткий ИИ связан с повышенным риском ПРПО, ПР, низкой массы тела при рождении, малых размеров плода для гестационного возраста, ВПР, аутизма и шизофрении у ребёнка, гибели плода/новорождённого, анемии у матери, ПЭ, материнской смерти, мертворождения, разрыва матки после предшествующего КС.**

Комментарий. Понятие «короткий ИИ» не стандартизовано: разные авторы указывают в таком

качестве промежутков от 3 до 18 мес. Кроме того, на исход гестации могут влиять факторы, ассоциированные с коротким ИИ (социально-экономический статус, образ жизни, сопутствующие заболевания).

ИИ менее 6 мес ассоциирован с повышенным риском ранних ПР³⁹, низкой массы тела при рождении^{40,41}, малых размеров плода для гестационного возраста⁴², анемии у матери и кровотечения в III триместре⁴³, предлежания и отслойки плаценты^{44,45}, материнской смерти^{46,47}. При ИИ менее 12 мес у детей чаще диагностируют аутизм⁴⁸ и шизофрению⁴⁹; при любом из этих ИИ более вероятны ПР^{50,51}, заболевания в неонатальном периоде⁵², младенческая смерть⁵³. При ИИ менее 12–18 мес чаще регистрируют ПРПО⁵⁴, менее 6 — ВПР⁵⁵.

- **Длительный ИИ (5 лет и более) может быть связан с повышенным перинатальным риском.**

Комментарий. ИИ более 59 мес ассоциирован с повышенным риском ПЭ^{56,57}, дистонии плечиков⁵⁸ и неонатальной заболеваемости⁵⁹. Акушеру-гинекологу следует информировать о желательной продолжительности ИИ каждую женщину, планирующую рождение следующего ребёнка. Лечащий врач беременной с предшествующим длительным ИИ должен учитывать указанные риски при ведении пациентки.

- **При наличии ПЭ или ПР в анамнезе применяют общую рекомендацию ВОЗ: ИИ не менее 2 лет.**

Комментарий. У беременных с указанием на ПЭ в анамнезе риск повторного развития этого осложнения возрастает при ИИ менее 12 мес⁶⁰. У женщин с ПР в анамнезе риск повторного досрочного родоразрешения увеличивается при ИИ менее 6 мес⁶¹.

- **После КС применяют общую рекомендацию ВОЗ: ИИ не менее 2 лет.**

Комментарий. Риск разрыва матки у перенёсших КС возрастает при ИИ менее 6 мес, а риск предлежания и отслойки плаценты — если между родоразрешениями прошло менее 12 мес (систематический обзор, 2019)⁶².

- **Перед применением ВРТ ИИ должен быть не короче 12 мес.**

Комментарий. У пациенток, вступивших в цикл ВРТ менее, чем через 12 мес после предыдущих родов, отмечают повышенный риск ПР и низкой массы тела ребёнка при рождении⁶³. В возрасте до 35 лет применяют общую рекомендацию ВОЗ: ИИ не менее 2 лет.

- **С учётом риска снижения фертильности у пациенток в возрасте 35 лет и более рекомендованный ИИ составляет 12 мес.**

Комментарий. У женщин старше 35 лет возрастает частота ПР, рождения маловесного ребёнка, артериальной гипертензии, ГСД, предлежания и отслойки плаценты, ВПР, хромосомных аномалий плода⁶⁴. 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 лет⁶⁵. В то же время риск смерти или тяжёлой заболеваемости дополнительно увеличивается у таких пациенток при ИИ 6 мес и менее⁶⁶. С учётом снижения фертильности и большей вероятности бесплодия в этой возрастной группе рекомендованный ИИ составляет 12 мес.

1.3.2. «Период покоя» после выкидыша и мертворождения

- **После самопроизвольного или искусственного аборта не целесообразно откладывать зачатие на 6 мес и более.**

Комментарий. Ранее эксперты ВОЗ рекомендовали воздерживаться от беременности после выкидыша или искусственного аборта в течение 6 мес. Систематический обзор (2017)⁶⁷ показал, что меньший промежуток времени до зачатия не повышает риска повторного выкидыша и ПР, неразвивающейся беременности, низкой массы тела при рождении и ПЭ. В то же время следует информировать пациентку, что при ИИ менее 7 мес вероятность тревожных и депрессивных состояний возрастает⁶⁸.

- **Риск повторного мертворождения не зависит от продолжительности ИИ.**

Комментарий. В целом риск повторного мертворождения выше, чем первого, но он не зависит от продолжительности ИИ^{69,70}.

1.3.3. Послеродовая контрацепция

- **Для обеспечения необходимого ИИ консультацию по вопросам контрацепции нужно проводить до выписки из родильного дома.**

Комментарий. Надёжная контрацепция, подобранная с учётом критериев приемлемости методов ВОЗ и потребностей пациентки, — единственная гарантия соблюдения рекомендованного ИИ⁷¹.

- **При выборе метода контрацепции рекомендовано использовать Медицинские критерии приемлемости ВОЗ^{72,73}.**

Комментарий. Лактационную аменорею можно считать методом предупреждения беременности только в первые 6 мес после родов на фоне эксклюзивного грудного вскармливания (без допаивания и докорма)⁷⁴.

При несоблюдении этих условий необходимо использовать:

- барьерную контрацепцию;
- чисто прогестиновые оральные контрацептивы (сразу после родов);
- подкожные контрацептивные имплантаты (с 6 нед после родов, а при условии дополнительного наблюдения — с 3-х суток);
- внутриматочные системы с левоноргестрелом (через 4 нед после естественных родов либо через 6 нед после КС) 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 вскармливания. Если женщина не кормит грудью, она может начать использовать комбинированные препараты через 42 дня после родоразрешения; при необходимости более раннего назначения следует оценить риск ВТЭ.

Надёжные методы предохранения от нежеланной беременности, например, гормональная контрацепция, обеспечивают рекомендованный ИИ в 1,9 раза лучше, чем барьерные методы, а пролонгированная гормональная контрацепция — в 3,9 раза⁷⁵.

1.3.4. Особенности прегравидарной подготовки в возрастных группах 19 лет и менее, 35 лет и более

- Врач должен информировать подростков о нежелательности наступления беременности до 19-летнего возраста и об эффективных методах её предупреждения. Пациенток до 15 лет необходимо консультировать после получения информированного добровольного согласия законных представителей и в их присутствии.

Комментарий. В исследовании (2020)⁷⁶ была проанализирована 241 беременность у подростков до 19 лет. Осложнения были отмечены у 19,5% пациенток (ПЭ — 5,8%), КС было выполнено 44,8%, ПР произошли у 27%; дистресс плода наблюдали в 28,7% родов. 13,3% новорождённых нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии, 25,3% из них потребовалась повторная госпитализация в ОРИТН в течение 1 мес.

- Пациентки 35 лет и более нуждаются в расширении программы ПП с учётом более высоких рисков для здоровья женщины и новорождённого.

У беременных в возрасте 35 лет и более в сравнении с женщинами 24–27 лет чаще регистрировали СД и АГ, выполняли экстренное КС, и у них был больший риск рождения маловесных детей (исследование с участием 24 579 испытуемых)⁷⁷.

2. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ПАР

- ПП — неотъемлемая часть первичной медико-санитарной помощи женщинам репродуктивного возраста.

Комментарий. Первичная медико-санитарная помощь включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, наблюдению за течением беременности, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения¹. Одна из функций женских консультаций — оказание услуг и консультирование по вопросам охраны и укрепления репродуктивного здоровья, применение современных методов профилактики абортов и подготовки к беременности и родам². В сельской местности проведение мероприятий по профи-

лактике заболеваний, охране семьи, материнства, отцовства и детства возложено на фельдшерско-акушерские пункты (ФАП)³.

- Мероприятия по ПП могут быть оказаны как в рамках программы государственных гарантий, так и на платной основе.

Комментарий. Перечень профилактических мероприятий, проводимых в рамках программы государственных гарантий, определён приказами Минздрава России. В то же время граждане имеют право на получение по своему желанию платных медицинских услуг¹. При заключении соответствующего договора заказчику должна быть предоставлена информация о медицинской помощи, доступной по программе государственных гарантий⁴.

2.1. Прегравидарное консультирование

- Акушеру-гинекологу и акушерке ФАП необходимо активно выяснять намерения женщины репродуктивного возраста в отношении деторождения.

Комментарий. Поскольку репродуктивные планы, состояние здоровья и факторы риска могут со временем меняться, прегравидарное консультирование нужно проводить регулярно и независимо от того, использует пациентка противозачаточные средства или нет^{5,6}.

- Цель прегравидарного консультирования — мотивировать пару на осознанную подготовку к будущей беременности, отказ от вредных привычек и модификацию образа жизни.

Комментарий. Консультирование рекомендовано начинать с вопроса «Хотели бы вы забеременеть в следующем году?». При беседе нужно обратить внимание на важность выявления у обоих половых партнёров и устранения факторов риска, которые оказывают негативное влияние на возможность зачатия, течение беременности и репродуктивные исходы, а также разъяснять порядок действий для этого^{5,7}.

- Выдача распечатанных персональных рекомендаций значительно повышает эффективность прегравидарного консультирования.

Комментарий. Информационные листовки помогают пациентам правильно понимать суть рекомендаций и порядок действий^{8,9}. Распечатанные персональные рекомендации обеспечивают более высокую комплаентность, чем типовые буклеты¹⁰.

2.2. Первичное обследование

- При сборе анамнеза необходимо выявить факторы риска, которые могут оказать влияние на реализацию репродуктивной функции.

Комментарий. Рекомендовано получить следующую информацию.

- Перенесённые острые и хронические заболевания (включая воспалительные заболевания органов малого таза и ИППП), операции, травмы, эпизоды тромбоза.
- Наличие наследственных заболеваний у родственников 1-й и 2-й степени родства (родители, дети, родные братья и сёстры, дяди и тёти, племянники), а также заболеваний с наследственной предрасположенностью (инсульт, инфаркт миокарда, тромбозы, АГ, онкологи-

ческие заболевания, эндокринопатии) у родственников 1-й степени родства (родители, дети, родные братья и сёстры).

- Наличие вредных производственных факторов.
- Бытовые условия.
- Особенности пищевого поведения.
- Наличие вредных привычек.
- Приём медикаментов, аллергические реакции.
- Менархе, длительность менструального цикла, регулярность и болезненность менструаций, обильность кровопотери, наличие олигоменореи в подростковом возрасте (фактор риска невынашивания).
- Коитархе, сексуальная активность, количество половых партнёров и их смена за последние 6 мес, применяемые методы контрацепции (вид, длительность).
- Число и исход предыдущих беременностей, факты рождения детей с ВПР, мертворождения, эктопической беременности, использования ВРТ, осложнений после аборт и во время предыдущих беременностей (ПЭ, ГСД, ПР, ЗРП, отслойки плаценты и т.д.).
- Отсутствие беременности при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции в течение 1 года, невынашивание беременности (уточнить число случаев).
- Наличие в анамнезе трансфузий крови и её компонентов; профилактики резус-изоиммунизации путём введения иммуноглобулина человека антирезус Rho; рождения детей с признаками гемолитической болезни новорождённых; наличие родов, медицинских и самопроизвольных абортов, внематочных беременностей у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови при резус-положительном партнёре.

- При физикальном обследовании необходимо в первую очередь обратить внимание на признаки заболеваний (состояний), ассоциированных со снижением фертильности и осложнениями беременности.

Комментарий. Рекомендовано оценить следующие параметры.

- ИМТ (норма: $18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$)¹¹.
- Соотношение окружности талии к объёму бёдер (норма для женщин: до 0,83)¹².
- Наличие себореи, гирсутизма, акне, стрий, гиперпигментации кожных складок, недоразвития молочных желёз, выделений из сосков.

- Рекомендовано измерять АД на первом приёме.

Комментарий. Нормальное АД: систолическое не более 130 мм рт.ст, диастолическое не более 85 мм рт.ст. АД в коридоре 130–139/85–89 мм рт.ст. считают высоким нормальным. В этой ситуации рекомендовано повторно измерить АД через 15 мин. Если АД остаётся повышенным, таких пациенток направляют на консультацию к кардиологу и рекомендуют динамическое наблюдение с ведением дневника измерений АД.

- При гинекологическом осмотре необходимы рутинная оценка pH вагинального отделяемого и забор биоматериала для лабораторных исследований.

Комментарий. Рекомендованы следующие лабораторные исследования.

- Микроскопия мазка, окрашенного по Граму.
- ПЦР-тест (качественный) для определения *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.
- Цитологическое исследование мазков с области эктоцервикса и из цервикального канала.
- ВПЧ-тест (в возрасте 30 лет и старше).

Возможна комплексная оценка микробиоценоза влагалища с помощью ПЦР-тестов.

- Рекомендовано оценить результаты лабораторных исследований, предусмотренных порядком проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации¹³.

Комментарий. Лабораторное исследование при подготовке к беременности направлено на выявление возможных заболеваний/состояний (в первую очередь, корригируемых), которые могут негативно повлиять на течение гестации.

- Общий анализ мочи.
- Определение уровня глюкозы в плазме венозной крови (норма для небеременных до 6,1 ммоль/л) или капиллярной крови (норма до 5,6 ммоль/л).
- Клинический анализ крови:
 - количество эритроцитов (RBC, норма 3,5–5,1х10¹²/л);
 - концентрация гемоглобина (Hb, норма для небеременных 120–155 г/л);
 - среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, норма 27–34 пг);
 - средний объём эритроцита (MCV, норма 79–100 фл);
 - распределение эритроцитов по объёму (показатель анизоцитоза, RDW, норма 11,6–14,8%);
 - количество тромбоцитов и лейкоцитов (нормы 150–400х10⁹/л и 4–11х10⁹/л соответственно).

- Определение группы крови и резус-фактора (при отрицательном резус-факторе женщины необходимо уточнить резус-принадлежность партнёра).
- Определение сывороточных антител к бледной трепонеме, антигенов и антител ВИЧ 1 и 2, выявление HbSAg, анти-HCV.
- Определение концентрации ТТГ.

- Рекомендовано направлять женщину на определение антител класса G (IgG) и класса M (IgM) к вирусу краснухи (*Rubella virus*).

Комментарий. Необходимо информировать пациентку о рисках, связанных с инфицированием краснухой во время беременности. Рутинное исследование всего TORCH-комплекса не рекомендовано ввиду низкой специфичности и высокой вероятности ложноположительных результатов. Однако если женщина контактирует с кошками, она должна быть предупреждена о риске заражения токсоплазмозом и информирована о мерах профилактики.

- При наличии медицинских показаний (в том числе пациенткам из групп риска) рекомендовано назначить дополнительные лабораторные исследования.

Комментарий. Перечисленные ниже лабораторные исследования пока не входят в перечень обязательных, однако выявленные отклонения результатов ассоциированы с осложнениями гестации. Эти нарушения могут быть скорректированы на прегравидарном этапе, то есть отнесены к управляемым факторам риска.

- Определение концентрации в крови гомоцистеина (норма до 10 мкмоль/л). Повышение показателя свидетельствует о критичных нарушениях фолатного цикла и высоким риске формирования ВПР и осложнений беременности (преждевременных родов, плацентарной недостаточности)^{15,16}.
- Определение в сыворотке крови уровня 25(OH)D пациенткам с ИМТ 30 кг/м² и более, с указанием на преэклампсию, гестационный сахарный диабет или невынашивание беременности в анамнезе (норма 75–150 нмоль/л или 30–60 нг/мл)^{17,18}.
- Рекомендовано направить женщину на УЗИ органов малого таза и молочных желёз, консультации терапевта и стоматолога, мужчин — на консультацию уролога.

Комментарий. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза выполняют на 5–7-й день менструального цикла, УЗИ молочных желёз — на 5–11-й день менструального цикла. Пациенткам старше 40 лет показана маммография.

Консультация уролога мужчине показана в следующих случаях (при необходимости — с анализом спермограммы):

- в возрасте более 40 лет;
- при заболеваниях репродуктивной системы, ИППП (в настоящее время или в анамнезе);
- при наличии вредных условий труда (в настоящее время или в анамнезе);
- при обследовании пары с бесплодием.

2.3. Модификация образа жизни

- Курение, пассивное вдыхание табачного дыма, злоупотребление алкоголем, применение наркотических и психотропных средств отрицательно влияют на фертильность, вынашивание и исход беременности.

Комментарий. Злоупотребление женщиной до зачатия алкоголем и кофеинсодержащими напитками значительно увеличивает риск выкидыша, а курение связано с повышением риска ЗРП и ВПС^{20–22}. Необходимо:

- при подозрении на наркотическую зависимость, хронический алкоголизм рекомендовать консультацию нарколога;
- при употреблении алкоголя при отсутствии хронического алкоголизма провести мотивационное интервью (см. Приложение №2 на сайте www.mars-repro.ru);
- при курении провести консультирование по методике «5А» (см. Приложение №3 на сайте www.mars-repro.ru).

Избыточное употребление пива оказывает неблагоприятное действие на мужскую фертильность (за счёт эстрогеноподобных соединений дайдзеина и генистеина)^{23,24}.

- Желательно снизить стрессовые нагрузки, нормализовать режим сна и бодрствования, обеспечить умеренную физическую нагрузку.

Комментарий. Для создания оптимальных условий для синтеза соматотропина и мелатонина рекомендованы отход ко сну не позднее 23.00 и его длительность 7–8 ч²⁵. Умеренные физические нагрузки ассоциированы со снижением риска невынашивания²⁶.

- Сбалансированный рацион питания и нормализация массы тела повышают вероятность зачатия и нормального течения беременности.

Комментарий. Несбалансированное питание может стать причиной дефицита витаминов, микро- и макронутриентов, повышающих перинатальный риск. Белковый компонент рациона должен со-

ставлять не менее 120 г в сутки. Не следует злоупотреблять фруктами (оптимально съедать два крупных плода в день). Целесообразно увеличить употребление рыбы и морепродуктов (более 350 г в неделю), содержащих ω -3- и ω -6-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)²⁷.

Избыточная масса тела женщины ассоциирована с повышенным риском осложнений беременности и родов²⁸, а ИМТ менее 18,5 — с ВПС плода²⁹.

- Воздействие ионизирующего и электромагнитного излучения оказывает вредное влияние на фертильность³⁰.

- Вероятность зачатия максимальна при частоте половых актов 3–4 раза в неделю.

Комментарий. Воздержание более 5 дней может отрицательно влиять на количество сперматозоидов^{31,32}.

2.4. Прегравидарная вакцинация

- Вакцинацию, согласно Национальному календарю прививок и календарю прививок по эпидемиологическим показаниям³⁴, необходимо провести до наступления беременности.

Комментарий. Вакцинацию проводят:

- против дифтерии и столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации;
- против вирусного гепатита В — не привитых ранее;
- против краснухи — женщин до 25 лет включительно, не болевших, не привитых, привитых однократно или не имеющих сведений о прививке;
- против кори — женщин до 35 лет включительно, не болевших, не привитых, привитых однократно и не имеющих сведений о прививках, а в возрасте 36 лет и старше — если они относятся к группе риска, не болели, не привиты, привиты однократно или не имеют сведений о прививках.

2.5. Дотация витаминов и микроэлементов

2.5.1. Дотация фолатов

- Необходимо назначать препараты фолиевой кислоты женщине на протяжении 3 мес до зачатия и I триместра беременности, а также рекомендовать их приём мужчине.

Комментарий. Дефицит фолатов ассоциирован с ВПР, включая ДНТ (*spina bifida*, анэнцефалии,

менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле, энцефаломиелоцеле), пороки сердечно-сосудистой системы и головного мозга (не связанные с ДНТ); аномалиями конечностей и мочевыделительной системы, расщелиной верхнего нёба, омфалоцеле, а также с синдромом Дауна^{34,35}. Нехватка фолиевой кислоты связана с повышенным риском ПЭ и преждевременной отслойки плаценты^{36–38}.

Отдалённые последствия фолатного дефицита у матери в периконцепционный период — низкий индекс психического развития, когнитивные нарушения, повышенный риск онкологических заболеваний, депрессии, аутизма и шизофрении^{39,40}.

У мужчин приём 100 мкг фолатов в день снижает долю аномальных сперматозоидов на 3,6%⁴¹.

- Для определения адекватной дозы фолатов необходимо оценить степень риска развития фолатзависимых аномалий развития плода.

Комментарий. Выделяют три группы риска фолатзависимых аномалий развития⁴².

I. **Группа низкого риска.** Женщины и мужчины без указания на фолатзависимые состояния в личном и семейном анамнезе.

II. **Группа умеренного риска.** Женщины и мужчины, для которых верно хотя бы одно из следующих утверждений.

- Наличие фолатзависимых аномалий развития (ВПС, мочевых путей, конечностей, орофациальных дефектов, врождённой гидроцефалии, но не ДНТ) в личном или семейном анамнезе.
- ДНТ у родственников 2-й степени родства.
- Алиментарные ограничения.

III. **Группа высокого риска.**

- Наличие ДНТ в личном анамнезе либо выявление ДНТ при предыдущих беременностях.
- ДНТ у родственников 1-й степени родства.
- Приём препаратов с тератогенным действием (карбамазепин, вальпроевая кислота, фенитоин, фенobarбитал, метотрексат, триамтерен, триметоприм, колестирамин и др.).
- Синдром мальабсорбции (болезнь Крона, целиакия, желудочное анастомозирование, выраженные заболевания печени, диализ, алкоголизм).
- СД 1-го или 2-го типа.
- Ожирение.
- Мутации гена 5-метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

- Рекомендованные суточные дозы фолатов составляют: в группе низкого риска — 400 мкг/сут, умеренного риска — до

1000 мкг/сут, высокого риска — до 4000–5000 мкг/сут.

Комментарий. Согласно рекомендациям ВОЗ^{43,44}, с начала попыток зачатия и до 12 нед беременности женщины должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в день; кроме того, есть данные, что профилактическая концентрация фолиевой кислоты в крови может быть достигнута за 4 нед при дотации 800 мкг в сутки⁴⁵. FIGO рекомендует более высокие дозы препарата (до 5000 мкг в сутки) женщинам из групп риска^{46–48}, а пациенткам с полиморфизмом гена *MTHFR* может быть назначен L-метилфолат⁴⁹. В то же время в систематическом обзоре (2019)⁵⁰ показано, что выводы о лучшей биодоступности L-метилфолата в общей популяции неоднозначны.

2.5.2. Профилактика железodefицита

- Если в течение последнего года пациентке не обследовали обмен железа, она не принимала препараты железа в дозах, рекомендованных ВОЗ, ей необходимо назначить 30–60 мг элементарного железа в день в течение 3 мес до зачатия.

Комментарий. Согласно рекомендациям ВОЗ (2016)⁵¹, в регионах с распространённостью анемии у женщин репродуктивного возраста и девочек-подростков 40% и более нужна дотация 30–60 мг элементарного железа ежедневно в течение 3 мес в году подряд. В регионах с распространённостью анемии 20–40% допустим интермиттирующий приём препаратов: 60 мг элементарного железа 1 раз в неделю на протяжении 3 мес, затем перерыв 3 мес⁵². Кроме того, необходимы нормализация менструального цикла, лечение воспалительных и хронических заболеваний (в том числе репродуктивных органов и ЖКТ).

2.5.3. Дотация йода

- В регионах, эндемичных по дефициту йода, в течение 3 мес до зачатия рекомендовано назначать препараты йода (женщинам — в дозе 150 мкг/сут, мужчинам — 100 мкг/сут).

Комментарий. В Кокрейновском обзоре (2017)⁵³ отмечено, что, хотя убедительных доказательств пользы рутинного приёма йода до беременности и после её наступления недостаточно, есть данные, что его назначение снижает вероятность гипертиреоза у новорождённого.

Учитывая, что вся территория Российской Федерации отнесена к зоне йододефицита, оправдана дополнительная дотация микроэлемента.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2016)⁵⁴, в целях нормального развития головного мозга и нервной системы плода⁵⁵, предотвращения случаев младенческой смерти⁵⁶ и кретинизма⁵⁷ в странах, где менее 20% домохозяйств не имеют доступа к йодированной соли, беременным необходима дополнительная дотация микроэлемента.

Следует также учитывать, что при хранении йодированной соли и термической обработке пищи йод испаряется. Суточная доза, рекомендованная FIGO (2015)⁴⁶ на прегравидарном этапе, составляет 150 мкг и должна быть повышена после наступления беременности до 220–250 мкг и в период лактации до 290 мкг.

2.5.4. Дотация витамина D

- Условно здоровым женщинам, которым не показано рутинное определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови (при ИМТ менее 30 кг/м², отсутствии в анамнезе указаний на ПЭ, ГСД и невынашивание беременности), рекомендован приём витамина D в профилактической дозе 800–2000 МЕ/сут.

Комментарий. Достаточное количество витамина D во время беременности необходимо для нормального функционирования иммунной и нервной системы женщины, а его дефицит/недостаток может привести к осложнениям гестации и негативным последствиям для плода/ребёнка: низкой массе тела при рождении, гипокальциемии, рахиту, остеопении, нарушениям в работе сердечно-сосудистой системы^{58–62}.

В соответствии с рекомендациями FIGO (2015)⁴⁶, помимо сбалансированной диеты (включающей потребление яиц, рыбы, печени), во время ПП нужна дотация витамина D в дозе 600 МЕ/сут; более высокий уровень требуется вегетарианцам и женщинам со смуглой кожей. Согласно российскому междисциплинарному руководству (2019)⁶³, профилактическая доза 800–1000 МЕ необходима всем женщинам, не входящим в группу риска D-дефицита/недостаточности и планирующим зачатие.

Рекомендации ВОЗ (2016)⁶⁴ предлагают назначать её только в осенне-зимний период, однако территория РФ расположена выше 37-й параллели. Эти географические особенности обуславливают недостаточную инсоляцию. По-

добные характеристики солнечного света не позволяют синтезировать достаточное количество витамина D в коже⁶⁵.

- При концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови 20–30 нг/мл показан приём 4000 МЕ/сут холекальциферола в течение 7 нед (или 4 нед по 7000 МЕ/сут), а менее 20 нг/мл — 4000 МЕ/сут на протяжении 14 нед (или 8 нед по 7000 МЕ/сут).

Комментарий. После окончания курса лечения концентрацию витамина D оценивают повторно: если она ниже 30 нг/мл, то лечение повторяют, если выше — переходят на дозу 800–2000 МЕ/сут.

2.5.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот

- Женщине, планирующей беременность, рекомендовано включать в рацион жирную рыбу (1 раз в неделю) либо принимать препараты с ПНЖК.

Комментарий. Достаточное потребление ω-3-ПНЖК женщиной ассоциировано с низким риском ановуляции⁶⁶, увеличивает вероятность зачатия⁶⁷, уменьшает вероятность ПЭ (у пациенток из группы низкого риска)⁶⁸, положительно влияет на формирование головного мозга плода⁶⁹, развитие иммунной системы⁷⁰, состояние здоровья⁷¹ и когнитивные функции ребёнка в будущем⁷². Данные о снижении с помощью дотации ω-3-ПНЖК в ранние сроки беременности риска ПР и массы тела при рождении менее 2500 г опубликованы в Кокрейновском обзоре (2018)⁷³.

Согласно методическим рекомендациям Роспотребнадзора⁷⁴, адекватное потребление ПНЖК составляет 11 г в сутки (верхний допустимый уровень — 20 г в сутки). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2016)⁶⁴ достаточное количество докозагексаеновой кислоты (200–300 мг в сутки) может быть обеспечено при включении в рацион рыбы (дважды в неделю), в том числе жирной — не чаще 1 раза в неделю (лосось, форель, сельдь, сардины, килька).

Учитывая, что в мясе океанической рыбы содержится ртуть, употреблять её в большом количестве не рекомендовано. Если женщина не ест рыбу, целесообразно включать в рацион яйца и молоко, а также принимать препараты, содержащие эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, рыбий жир. Во избежание гипervитаминоза А при использовании рыбьего жира не следует превышать дозы, указанные в инструкции.

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

3.1. Воспалительные заболевания и дисбиозы

3.1.1. Заболевания, сопровождающиеся патологическими выделениями из половых путей

Регламентирующие документы. Российские клинические рекомендации «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» (2019)¹, также международные гайдлайны²⁻⁴.

Влияние на фертильность и течение беременности. Дисбиозы и вагиниты не препятствуют зачатию, однако беременность, возникшая на их фоне, часто протекает с осложнениями⁵⁻⁹. Существует повышенный риск:

- заражения *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* и вирусами (ВПГ, ВПЧ и ВИЧ);
- ВЗОМТ, хориоамнионита;
- акушерских осложнений (ПРПО, ПР).

Бактериальный вагиноз

- Лечение подлежат все пациентки с симптомами БВ и с лабораторно подтверждённым диагнозом. При изменениях микробиоценоза влагалища без клинических проявлений терапии назначают только при наличии в анамнезе ПР либо поздних выкидышей³.

Комментарий. Рекомендована двухэтапная терапия БВ. Первый этап — эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов с помощью антимикробных средств (предпочтение следует отдавать топическим формам). Второй этап — восстановление достаточного количества лактобактерий путём использования пре- и пробиотиков (например, таких как *L. casei rhamnosus* и *L. acidophilus*), а также органических кислот (например, препаратов молочной кислоты, аскорбиновой кислоты для интравагинального применения)^{10,11}.

- Лечение партнёра мужского пола в отсутствие у него симптомов не рекомендовано¹².

Комментарий. Вероятность рецидива БВ не зависит от терапии половых партнёров. Желательно исключить сексуальные контакты или использовать барьерную контрацепцию (презерватив) на период элиминации патогенов.

- Пациенток с БВ следует обследовать на ИППП⁹.
- Контроль состояния пациентки следует провести через 1 мес после окончания курса лечения. В отсутствие рецидивов наблюдение не рекомендовано.

Комментарий. Следует предупреждать пациенток, что терапия БВ может провоцировать развитие/обострение КВВ.

Кандидозный вульвовагинит

- Женщинам без клинических симптомов не рекомендовано рутинное обследование на *Candida spp.*^{4,13}

Комментарий. При бессимптомном носительстве *Candida spp.* лечение не показано.

- Женщинам с симптомами КВВ и лабораторно подтверждённым диагнозом рекомендовано лечение с использованием системных или местных антимикотиков¹⁴.
- Половым партнёрам женщин с КВВ в отсутствие у них симптомов кандидозного баланита и/или баланопостита лечение не показано¹³.

- После купирования симптомов КВВ выполнение микроскопического или бактериологического исследования не рекомендовано.

Комментарий. Инфекцию считают излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений.

- Для предупреждения рецидивов КВВ рекомендована двухэтапная тактика лечения.

Комментарий. Сначала следует купировать симптомы и добиться эрадикации патогена, затем продолжить курс терапии для предотвращения избыточного роста *Candida spp.* и увеличения пула лактобактерий¹⁵. Доказано значительное (в 7 раз)⁸⁸ снижение риска рецидивов КВВ при дотации пробиотиков, содержащих *L. casei rhamnosus*; возможно также применение *L. acidophilus*.

- При рецидивирующем КВВ, резистентном к стандартной терапии, необходимы точная идентификация патогена, определение чувствительности к антимикотическим препаратам, исключение сопутствующих состояний и/или терапии, способствующей рецидивам КВВ¹⁶.

- У пациенток с рецидивирующим КВВ рекомендован гинекологический осмотр через 1 мес после окончания лечения.

Аэробный вагинит

- Всем женщинам с симптомами АВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза рекомендовано лечение антимикробными препаратами.

Комментарий. Адекватное лечение АВ снижает риск осложнений беременности, гистерэктомии и послеродового эндометрита¹⁷. Препаратами первой линии считают антибиотики широкого спектра действия.

- Предпочтительно назначать препараты для местного введения, чтобы гарантировать высокий уровень концентрации антибиотика локально и в достаточном временном интервале.
- Лечение мужчин—половых партнёров при отсутствии у них симптомов воспаления не показано.
- Профилактика рецидивов АВ — адекватная терапия при первичном возникновении.

Комментарий. При рецидиве АВ следует назначать препараты, которые ранее не применялись.

Трихомонадная инфекция

- Препараты группы нитроимидазолов — единственное средство для лечения уrogenитальной трихомонадной инфекции с доказанной эффективностью при сохранении высокой чувствительности к *T. vaginalis*¹⁸.
- Все половые партнёры должны быть обследованы на ИППП и пролечены независимо от результатов анализа на наличие *T. vaginalis*.

Комментарий. Во время лечения рекомендовано воздержаться от половых контактов до подтверждения излеченности всех половых партнёров⁴.

- Лабораторный контроль (микроскопия, культуральное исследование, метод амплификации РНК) осуществляют через 14 дней после окончания лечения; с использованием методов амплификации ДНК — не ранее чем через 1 мес. При отрицательных результатах и исчезновении признаков воспаления дальнейшего наблюдения не рекомендовано.

3.1.2. Воспалительные заболевания органов малого таза

Регламентирующие документы. Российские клинические рекомендации по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) не разработаны. Положения

протокола основаны на международных гайдлайнах^{19–21}.

Влияние на фертильность и течение беременности. Наличие ВЗОМТ в анамнезе — самостоятельный фактор риска бесплодия и внематочной беременности. Если зачатие произошло, ВЗОМТ повышают риск самопроизвольного аборта, хориоамнионита и ВУИ, плацентарной недостаточности, ПР, инфекционно-воспалительных заболеваний матери и новорождённого и др. Несмотря на всю значимость ВЗОМТ, чрезвычайно важно избегать гипердиагностики этих патологических состояний.

- Своевременное и эффективное лечение ВЗОМТ и инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), позволяет сохранить фертильность пациентки^{22,23}.
- Все пациентки с ВЗОМТ должны быть обследованы на хламидийную инфекцию, гонорею, сифилис, инфекции, вызванные *Mycoplasma genitalium*, и ВИЧ^{24,25}.
- Антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и анаэробных возбудителей, используют при терапии ВЗОМТ только при наличии показаний²⁶.
- Клиническое улучшение (облегчение лихорадки, уменьшение интенсивности тазовой боли и т.д.) обычно наблюдают в течение 3 сут после начала антибактериальной терапии²¹.

Комментарий. При отсутствии положительной динамики через 72 ч после начала лечения рекомендованы госпитализация, пересмотр антибактериальной терапии и дополнительные диагностические мероприятия (включая лапароскопию для исключения иных патологических состояний).

- Все половые партнёры (в течение последних 6 мес) женщин с ВЗОМТ должны быть обследованы на предмет гонореи, хламидийной инфекции и наличие *M. genitalium*²⁰.

Комментарий. При выявлении этих патогенов мужчинам назначают специфическую терапию одновременно с женщиной.

- Всем половым партнёрам женщин с ВЗОМТ рекомендовано назначать антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия.
- Рекомендовано избегать незащищённых половых контактов до завершения курса лечения обоими партнёрами.
- Гидросальпинкс — самостоятельное показание к удалению изменённых маточных труб перед применением ВРТ²⁷.

3.1.3. Хронический эндометрит

Регламентирующие документы. Не разработаны.

Влияние на фертильность и течение беременности. Наличие хронического эндометрита ассоциировано с ПНБ, бесплодием, неудачными попытками ЭКО, эктопической беременностью, истмико-цервикальной и плацентарной недостаточностью^{28,29}.

- «Золотой стандарт» диагностики хронического эндометрита — морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия^{30,31}.

Комментарий. Рекомендована аспирационная пайпель-биопсия. В отличие от диагностического выскабливания, этот подход не травмирует слизистую оболочку матки, а процедура не требует дилатации цервикального канала и ассоциирована с минимальным дискомфортом для пациентки.

- Первый этап лечения — этиотропная терапия с учётом лекарственной чувствительности инфекта^{32–34}.

Комментарий. При бактериальной этиологии рекомендованы антибиотики³⁵. Активность значимых при хроническом эндометрите вирусов подавляют, воздействуя на местный или общий иммунитет.

- Второй этап лечения состоит в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия — устранении вторичных повреждений и обеспечении регенерации.

Комментарий. Для второго этапа используют препараты половых гормонов, противовоспалительные и метаболические средства, физиотерапевтические методы. Такой подход повышает шансы на наступление и вынашивание беременности^{36–38}.

Для лечения хронического эндометрита в зависимости от предполагаемой этиологии процесса и клинических характеристик часто используют дополнительные виды терапии (эпигенетическую, противовирусную, метаболическую, антиоксидантную, энзимотерапию, иммуномодулирующую, физиотерапию, гормональную поддержку лютеиновой фазы менструального цикла, коррекцию вагинального биоценоза).

- Если результаты инфекционного скрининга отрицательны, но диагноз хронического эндометрита подтверждён, считают доказанным аутоиммунный характер воспалительного процесса.

Комментарий. При хроническом аутоиммунном эндометрите (по результатам гистероскопии, гистологического исследования биоптата эндометрия, УЗИ с цветовым доплеровским картированием), 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 в индивидуально подобранных дозировках) и улучшить кровоток в малом тазу (вазоактивные средства, физио- и бальнеотерапия).

3.1.3.1. Восстановление эндометрия

- В программу лечения хронического эндометрита рекомендовано включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности.

Комментарий. Хронический эндометрит часто сопровождается дисфункцией эндометрия (эндометриопатией), при которой наблюдают нарушения не только рецептивности, но и секреции гликоделина, интегринов, а также задержку в развитии пиноподий одновременно с изменениями местного иммунитета. На ультраструктурном уровне выявляют признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.

Программа лечения эндометриопатии у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности или неудачными попытками ЭКО, а также после гистероскопии с разрушением внутриматочных синехий, перегородки или удаления миоматозного узла должна включать восстановление секреторной трансформации слизистой оболочки матки и её рецептивности.

- В российской практике при толщине эндометрия менее 8 мм на 21–24-й день цикла (по данным УЗИ) назначают циклическую терапию эстрогеном и прогестероном^{39,40}.

Комментарий. Препараты эстрадиола рекомендуют назначать трансдермально в индивидуально подобранных дозировках (доза может составлять 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. раздел «Недостаточность лютеиновой фазы»).

3.2. Заболевания шейки матки и папилломавирусная инфекция

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации РОАГ «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (2017)⁴¹.

Влияние на фертильность и течение беременности. Опубликованы противоречивые данные о влиянии ВПЧ-инфекции на течение беременности. Ряд авторов полагают, что ВПЧ повышает частоту невынашивания беременности и ПР^{42,43}. Вирус может негативно влиять на процессы имплантации и плацентации. Вне зависимости от риска осложнений гестации наличие ВПЧ высокого онкогенного риска и предраковых изменений шейки матки — предрасполагающий фактор развития цервикального рака шейки матки.

Его считают самым частым злокачественным заболеванием у беременных. Этот факт обуславливает необходимость цервикального скрининга каждой пациентке в рамках ПП (см. раздел 2). Перед взятием мазков необходимо устранить любые нарушения цервикагоинального микробиоценоза (от БВ до вагинитов и цервицитов смешанной и специфической этиологии).

- При планировании беременности вакцинацию против ВПЧ надлежит отложить до её завершения.

Комментарий. Вакцинация против ВПЧ наиболее целесообразна до коитаксе, в 9–15 лет. Однако если женщина не была вакцинирована и желает иммунизироваться, вакцинировать возможно и в более старшем возрасте.

- Если зачатие наступило после начала вакцинации, введение оставшейся дозы откладывают на послеродовой период.

- При аномальной картине типа ASCUS, LSIL и отрицательном результате ВПЧ-теста рекомендовано повторное обследование после беременности (через 6 нед после родов).

- При аномальной картине типа ASCUS, LSIL и положительном ВПЧ-тесте выполняют кольпоскопию и при необходимости биопсию.

- При аномальной картине типа HSIL вне зависимости от ВПЧ-статуса и возраста необходима кольпоскопия.

Комментарий. При полной видимости зоны трансформации придерживаются подхода «смотри и лечи» (see and treat): при выявлении очагов поражённой ткани выполняют эксцизию с диагностической и лечебной целью одновременно. Если

визуализация затруднена, ограничиваются радиоволновой петлевой эксцизией или конизацией. Деструкция очагов поражения недопустима.

- При атипии эндоцервикального эпителия необходима кольпоскопия с выскабливанием цервикального канала. У женщин старше 35 лет обязательно берут аспират из полости матки для исключения поражения эндометрия.

3.3. Пролиферативные заболевания

3.3.1. Миома матки

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации РОАГ «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» (2015)⁴⁴.

Влияние на фертильность и течение беременности. Миома матки — часто встречающаяся доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы (заболевание может протекать бессимптомно). Влияние на фертильность зависит от размеров узлов, расположения, скорости роста. Небольшие одиночные миомы могут никак не препятствовать зачатию, субмукозные узлы ассоциированы с невынашиванием беременности или бесплодием, локализация в теле матки чаще провоцирует выкидыши. Доказана связь миомы с ПР, аномалиями прикрепления плаценты и её преждевременной отслойкой. Наличие опухоли сопряжено с риском маловесных плодов, а при значительных размерах миомы могут возникать деформации плода.

- При бессимптомной миоме небольших размеров рекомендовано динамическое наблюдение⁴⁵.

Комментарий. Если у пациентки обнаружена миома небольших размеров (размер матки до 12 нед беременности), при этом не наблюдают роста узлов, нет аномальных маточных кровотечений и болевого синдрома, медикаментозное и хирургическое лечение не показано.

- При нарушении репродуктивной функции рекомендовано оперативное лечение.

Комментарий. Невынашивание беременности в анамнезе и бесплодие (после исключения других причин) служат показанием для миомэктомии. Предпочтение отдают малоинвазивным вмешательствам, а доступ определяют, исходя из клинической ситуации. Следует помнить, что любое оперативное вмешательство на матке чревато риском разрыва её в родах (см. раздел 3.5 «Оперативные вмешательства на матке в анамнезе»).

- Не рекомендовано выполнять эмболизацию маточных артерий пациенткам с миомой матки, планирующим беременность⁴⁶.

Комментарий. После эмболизации маточных артерий отмечают более низкую частоту наступления беременности и снижение овариального резерва (особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста), а также высокую частоту выкидышей⁴⁷.

- При подслизистом расположении миоматозных узлов в сочетании с необъяснимым бесплодием рекомендовано их удаление^{48,49}.

Комментарий. Субмукозная миома может нарушить процесс имплантации, увеличивает частоту выкидышей, аномального расположения плаценты или её преждевременной отслойки. Миомэктомия повышает шанс на наступление спонтанной беременности⁵⁰.

- Удаление интактных субсерозных узлов при бесплодии не рекомендовано⁴⁹.
- При необъяснимом бесплодии и интрамуральном расположении узлов (интактный эндометрий должен быть подтверждён гистероскопически) миомэктомия не рекомендована⁵¹.

3.3.2. Эндометриоз

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации «Эндометриоз» (2016)⁵²; Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом (2013)⁵³; рекомендации ESHRE^{54–56} и NICE⁵⁷.

Междисциплинарность. Диагностику и лечение эндометриоза осуществляет акушер-гинеколог⁸⁶. При вовлечении в патологический процесс смежных органов в ведении пациентки участвуют общий хирург, уролог, колопроктолог и другие специалисты.

Влияние на фертильность и течение беременности. Эндометриоз часто ассоциирован с бесплодием, его диагностируют у 25–50% бездетных пар. Патогенез infertility до конца не изучен, предполагают несколько механизмов нарушения репродуктивной функции: снижение овариального резерва и ановуляцию, трубно-перитонеальный фактор, иммунную дисфункцию, выраженную воспалительную реакцию, нарушение рецептивности эндометрия⁸⁷.

- Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не следует назначать гормональное лечение для подавления функции яичников⁵⁸.
- Перед вступлением пациентки с эндометриозом в цикл ЭКО назначение агНПГ с add-back-терапией в течение 3–6 мес коррелирует с увеличением частоты наступивших беременностей⁵⁹.
- Пациенткам с генитальным эндометриозом

при наличии условий и отсутствии противопоказаний рекомендовано хирургическое лечение (преимущественно с использованием лапароскопического доступа)⁶⁰.

Комментарий. Не нужно противопоставлять хирургический и медикаментозный методы лечения. Преимущества и недостатки каждого вмешательства необходимо оценивать до начала лечения с учётом индивидуальных особенностей женщины.

- Лапароскопическое лечение эндометриоза лёгкой или средней тяжести улучшает показатели беременности независимо от метода лечения⁶¹.
- Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не рекомендовано назначать предоперационное гормональное лечение в целях улучшения фертильности⁶².
- Пациенткам с бесплодием при эндометриозе I–II стадий (AFS/ASRM) необходимо в целях улучшения фертильности выполнить иссечение или абляцию очагов (включая адгезиолизис), не ограничиваясь диагностической лапароскопией⁵⁴.

Комментарий. Полное хирургическое удаление очагов рассматривают как возможный вариант улучшения исходов ВРТ, хотя преимущества этого подхода недостаточно подтверждены⁵⁴.

- У пациенток с бесплодием при эндометриозе I–II стадий (AFS/ASRM) клинически может применять CO₂-лазерную вапоризацию очагов эндометриоза, поскольку этот метод ассоциирован с повышением кумулятивной частоты наступления спонтанных беременностей⁵⁴.
- При хирургическом лечении бесплодия и эндометриоза рекомендовано восстановление нормальных анатомических взаимоотношений органов малого таза и удаление эндометриом, коагуляция очагов, расположенных вблизи мочеочника, сосудов и на стенках полых органов без их тотального иссечения⁵².

Комментарий. Во время оперативного вмешательства необходимо проверить проходимость маточных труб. Целесообразно использовать противоспаечные барьеры для предотвращения развития трубно-перитонеального бесплодия. При планировании ВРТ хирургическое лечение, предусматривающее удаление эндометриом и сальпингэктомию при необратимых изменениях маточных труб, осуществляют в качестве подготовки.

При хирургическом лечении необходимо использовать лапароскопический доступ; исключением могут быть только тяжёлые формы эндометриоза либо экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к лапароскопии.

- Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в особенности при наличии глубокого инфильтративного эндометриоза, при лапароскопии рекомендовано рассчитывать индекс EFI (Endometriosis Fertility Index)⁵⁶.

- Рекомендована энуклеация стенки эндометриомы после её опорожнения и промывания полости с использованием лапароскопического доступа (при возможности)⁵².

Комментарий. Энуклеация капсулы кисты позволяет минимизировать риск рецидива эндометриоза, способствует сохранению овариального резерва и, соответственно, увеличению вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Эвакуация эндометриоидной ткани в контейнере снижает риск рецидивов⁶³.

- Энуклеация эндометриоидных кист ассоциирована с повышением частоты спонтанной беременности по сравнению с дренированием/коагуляцией эндометриомы при размерах образования 3–4 см и более⁶⁴.

Комментарий. Удаление небольших эндометриом перед ЭКО не рекомендовано (особенно в случае повторных операций или двусторонних кист). Тем не менее операция необходима при умеренном и выраженном синдроме тазовых болей, а также при подозрении на злокачественный характер новообразования.

Как выжидательная, так и хирургическая тактика при эндометриоме у планирующих ВРТ женщин имеет потенциальные преимущества и риски. Пациентку надлежит проинформировать о потенциальных негативных последствиях оперативного лечения, включая снижение овариального резерва и опасность потери яичника, а также о возможности криоконсервировать ооциты перед вмешательством (особенно двусторонним). При планировании оперативного лечения у пациенток с эндометриомой необходимы определение АМГ и подсчёт количества антральных фолликулов^{55,57}.

- Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не рекомендовано назначать дополнительное гормональное лечение после операции в целях улучшения фертильности⁶⁵.

- Женщинам с эндометриозом III–IV стадий (AFS/ASRM) и нарушением проходимости маточных труб независимо от возраста пациентки и фертильности мужа следует рекомендовать программы ВРТ при неэффективности хирургического и консервативного лечения в течение 6–12 мес⁶⁶.

- Различия в эффективности протоколов с агНГР и антагонистами ГнРГ (антГнРГ) в программах ВРТ при эндометриозе не доказаны⁵⁷.

Комментарий. Сверхдлинный протокол ЭКО с агНГР может обладать преимуществами при инфильтративном, распространённом эндометриозе⁵⁷.

- Дополнительное лечение пациенток с аденомиозом I–II стадий перед применением ВРТ не требуется⁶⁷.

Комментарий. При аденомиозе III–IV стадий назначение агНГР в течение 3–4 мес увеличивает частоту наступления беременности в программах ВРТ⁵³.

3.4. Синдром поликистозных яичников

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации РОАГ «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)» (2015)⁶⁸, РОАГ и РАРЧ «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» (2019)⁶⁹, а также гайдлайны ESHRE и ASRM (2018)⁷⁰.

Влияние на фертильность и течение беременности. Снижение фертильности при СПКЯ обусловлено ановуляцией^{68,71}. У женщин с СПКЯ нередко диагностируют первичное ановуляторное бесплодие, а около 40% беременностей у таких пациенток заканчиваются самопроизвольным прерыванием. 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^{72,73}.

- Недопустимо выполнять индукцию овуляции у пациенток с СПКЯ до коррекции ожирения и метаболических нарушений⁷⁴.

Комментарий. Первый этап лечения бесплодия — терапевтическая модификация образа жизни, снижение массы тела, коррекция инсулинорезистентности (см. раздел «Ожирение и метаболический синдром»).

- На период лечения ожирения и метаболического синдрома возможно назначение КОК с гестагенным компонентом, оказывающим антиандрогенное действие⁷⁵.

Комментарий. 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)⁷⁴.

- Учитывая высокий риск ДНТ, обусловленный нарушениями обмена фолатов, на прегравидарном этапе пациенткам с СПКЯ рекомендовано назначать препараты фолиевой кислоты в дозе 4000–5000 мкг/сут на протяжении 3 мес⁷⁶.

- Пациенткам с СПКЯ рекомендован скрининг на дефицит витамина D⁷⁷.

Комментарий. У пациенток с СПКЯ дефицит витамина D — дополнительный фактор риска инсулинорезистентности даже при отсутствии ожирения. Рекомендована дотация витамина D в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении 12 нед.

- Первая линия терапии бесплодия — не прямые индукторы овуляции (кломифена цитрат)⁷⁵.

Комментарий. Стимуляцию овуляции кломифена цитратом продолжают в течение шести циклов. Необходим мониторинг с помощью гинекологического исследования и УЗ-фолликулометрии.

- При неэффективности кломифена цитрата рекомендована стимуляция овуляции гонадотропинами⁶⁹.

Комментарий. Предпочтение отдают наиболее безопасному и доступному step-up-протоколу («протоколу повышающихся доз»). Длительность терапии не должна превышать 6 мес.

- Хирургическое лечение (лапароскопический дреллинг) допустимо при неэффективности индукторов овуляции⁷⁸.

Комментарий. К хирургическому лечению прибегают при наличии сопутствующих заболеваний: эндометриоза, спаечной болезни, миомы матки и др. Однако у пациенток с СПКЯ, готовящихся к ВРТ, операций нужно избегать⁷⁹. Не рекомендуют также подвергать какой-либо травматизации визуально не изменённые и мультифолликулярные яичники.

- При неэффективности стимуляции овуляции, наличии мужского фактора бесплодия, непроходимости маточных труб пациенткам с СПКЯ показано ВРТ⁶⁹.

3.5. Оперативные вмешательства на матке в анамнезе

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации не разработаны. Положения протокола основаны на зарубежных гайдлайнах⁸⁰.

Влияние на фертильность и течение беременности. Оперативные вмешательства на матке в анамнезе могут привести к разрывам или расслоению матки во время последующей беременности или в родах через естественные родовые пути. Возможно образование сосудистых мальформаций, повышающих риск кровотечения, особенно вращающаяся плаценты.

- УЗИ с контрастом позволяет визуализировать дефекты рубцовой ткани^{81,82}.

Комментарий. Результаты трансвагинального УЗИ небеременных женщин с оперативными вмешательствами на матке в анамнезе подтверждают корреляцию жалоб (абдоминальная боль в нижней части живота, дисменорея, аномальные маточные кровотечения) с признаками несостоятельности рубца на матке, диагностированной при выполнении исследования⁸³.

- Возможно выполнение реконструктивных операций по восстановлению передней стенки матки с резекцией дефекта стенки матки (с гистологическим подтверждением рубцовой ткани)^{84,85}.

Комментарий. На этапе ПП возможно выполнение метропластики. Однако убедительные данные о необходимости хирургической коррекции рубца на матке вне беременности отсутствуют⁸⁶. Решение принимают коллегиально с учётом индивидуальных особенностей и факторов риска.

4. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

4.1. Эндокринные заболевания

4.1.1. Ожирение и метаболический синдром

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации РАЭ — Российской ассоциации

эндокринологов и Общества бариатрических хирургов «Лечение морбидного ожирения у взрослых» (2016), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и профильной комиссии по кардиологии «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013), а также зарубежные гайдлайны.

Междисциплинарность. Диагностику и лечение ожирения, а также связанных с ним метаболических нарушений осуществляет эндокринолог. Однако зачастую первый (а иногда и единственный) врач, к которому обратится пациентка, — акушер-гинеколог. Именно он должен своевременно выявить какие-либо отклонения и направить женщину к смежному специалисту. Кроме того, последствия ожирения и метаболического синдрома (сердечно-сосудистые заболевания, СД 2-го типа, злокачественные опухоли) манифестируют обычно в более старшем возрасте, а у молодых пациенток нарушения реализуются в неблагоприятный репродуктивный сценарий.

Влияние на фертильность и течение беременности. На фоне ожирения (особенно абдоминального) и метаболических нарушений часто развиваются ановуляция и бесплодие. Даже если у такой пациентки наступило зачатие, беременность протекает с осложнениями. Своевременно корректируя массу тела и устраняя обменные нарушения, можно снизить риск ПР, ГСД, замершей беременности и самопроизвольного аборта, тромбозов, ПЭ и эклампсии, макросомии и ВПР, ЗРП, родовых травм, асфиксии и перинатальной гибели плода/ребёнка.

Обследование

- ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² трактуют как избыток массы тела, от 30 кг/м² — как ожирение (I степени — 30–34,9; II — 35–39,9; III — 40 и более)¹.

Комментарий. Окружность талии 80 см и более свидетельствует об абдоминальном типе ожирения. Нигроидный акантоз, выявленный при общем осмотре пациентки, — клинический маркер инсулинорезистентности.

- При планировании беременности рекомендовано выполнять оральный глюкозотолерантный тест пациенткам с ожирением и избыточной массой тела, а также страдающим СПКЯ (даже с нормальной массой тела)^{2–5}.

Комментарий. Оральный глюкозотолерантный тест — наиболее простой и информативный метод диагностики нарушения толерантности к глюкозе.

- Женщинам с ожирением рекомендовано определить уровень витамина D в сыворотке крови⁶.

Комментарий. Пациенткам высокого риска (к которым относят женщин с ожирением) необходимо определять концентрацию витамина D⁷; целесообразность популяционного скрининга не доказана.

Лечение

- Лечение ожирения рекомендовано начинать с немедикаментозных методов^{8–10}.

Комментарий. Комплекс мероприятий включает физические упражнения и соблюдение диеты («терапевтическая модификация образа жизни»). Снижение массы тела способствует нормализации менструального цикла, восстановлению овуляции и улучшению ряда метаболических показателей (в первую очередь углеводного обмена), что ассоциировано с уменьшением риска осложнений последующей гестации.

- При неэффективности немедикаментозных методов (снижение массы тела менее 5% в течение 3 мес) и пациенткам с сопутствующими патологическими состояниями (артериальной гипертензией, дислипидемией, синдромом обструктивного апноэ сна, СД 2-го типа) применяют фармакотерапию^{8,11}.

Комментарий. В настоящее время в России зарегистрированы лекарственные препараты орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз), сибутрамин (средство центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью), лираглутид 3 мг (агонист глюкагоноподобного пептида-1). Все они противопоказаны во время беременности. Согласно хронологии оогенеза (рис. 1), в активную стадию роста (с формированием преантрального фолликула) ооциты вступают в среднем за 85 дней до итоговой овуляции (65 дней стадия роста + 10 дней селекции + 10 дней созревания), таким образом, отмена препаратов должна произойти за 3 мес до предполагаемого зачатия.

- На фоне медикаментозной терапии ожирения рекомендовано использовать надёжную контрацепцию.

Комментарий. Потеря массы тела может увеличить фертильность за счёт возобновления спонтанных овуляций.

- При неэффективности терапевтической модификации образа жизни и медикаментозной терапии рекомендовано хирургическое лечение^{8,12}.

Комментарий. Выполнение бариатрических операций показано пациенткам при ИМТ выше 40 кг/м² или при ИМТ выше 35 кг/м² и наличии тяжёлых заболеваний, течение которых может усугубляться на фоне ожирения⁸. Хирургическое лечение снижает смертность, способствует потере массы тела и ремиссии СД 2-го типа.

- Для коррекции метаболического синдрома назначают препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину^{13,14}.

Комментарий. Чувствительность тканей к инсулину повышает метформин; его не рекомендуют использовать для лечения ожирения, не связанного с инсулинорезистентностью. Следует учитывать, что метформин может повышать уровни гомоцистеина (необходим дополнительный приём фолатов).

- На прегравидарном этапе пациенткам с ожирением рекомендованы высокие дозы фолатов^{15–17}.

Комментарий. Учитывая корреляцию между гипергомоцистеинемией и избыточной массой тела, в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) пациенткам с ожирением следует назначать фолаты в дозе 4000 мкг/сут на протяжении 1 мес до зачатия¹⁵. RANZCOG рекомендует ещё более высокие дозы — 5000 мкг¹⁸.

- Пациенткам с ожирением рекомендованы высокие дозы витамина D (6000–10 000 ME/сут)^{7,19,20}.

Комментарий. При ожирении витамин D депонируется в адипоцитах, а инсулинорезистентность усугубляет недостаток 25(OH)D. Во время терапии рекомендовано контролировать уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

4.1.2. Сахарный диабет 2-го типа

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации РАЭ «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» (2019)²¹.

Междисциплинарность. Дифференциальную диагностику и лечение состояний, сопровождающихся гипергликемией, осуществляет эндокринолог в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями²¹.

Влияние на течение беременности. Компенсированный СД 2-го типа практически не влияет на прогноз беременности, тогда как некомпенсированный значительно повышает риск самопроизвольного аборта, ПР, макросомии плода. В сочетании с другими факторами риска, свойственными этому заболеванию (избыточная масса тела, АГ, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз), прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребёнка ухудшается²². При наличии у женщины СД тяжёлой степени решение о возможности вынашивания плода с учётом пожеланий пациентки принимают коллегиально.

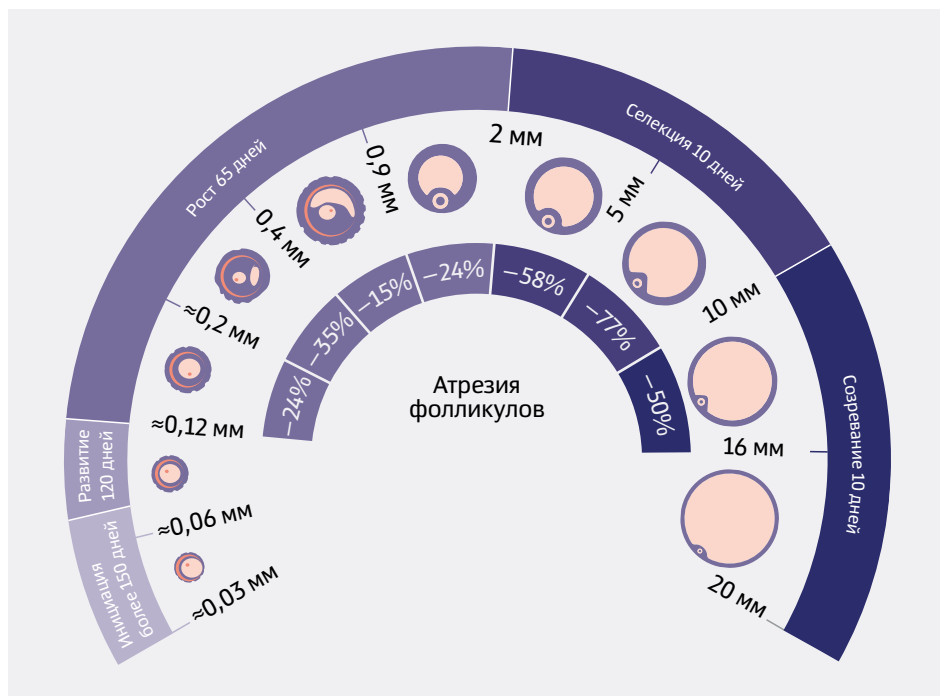


Рис. 1. Хронология фолликулогенеза в яичниках.

Лечение

- При планировании беременности рекомендовано добиться стойкой компенсации СД за 3–4 мес до предполагаемого зачатия для профилактики ВПР плода и снижения рисков для матери и плода^{23,24}.

Комментарий. Необходимо использовать надёжные методы контрацепции на этапе компенсации СД. 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 в норме составляет 6% и менее²⁵.

- На прегравидарном этапе рекомендовано перевести пациентку с СД на инсулинотерапию для обеспечения стойкой эугликемии^{26,27}.

Комментарий. Препараты инсулина не проникают через плацентарный барьер и обеспечивают стабильную компенсацию углеводного обмена. Если пациентка забеременела на фоне приёма сахароснижающих препаратов, их необходимо отменить и назначить инсулинотерапию.

- На прегравидарном этапе пациенткам с СД, получающим инсулинотерапию, рекомендованы высокие дозы фолатов для профилактики ДНТ^{15,28,29}.

Комментарий. Учитывая высокий риск ДНТ³⁰, рекомендованы более высокие дозы фолатов — 5000 мкг^{18,31}.

4.1.3. Болезни щитовидной железы

Руководящие документы. Клинические рекомендации РАЭ «Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом» (2014), клинические рекомендации РАЭ по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых (2013). При подготовке протокола использованы также гайдлайны Американской тиреоидной ассоциации (American thyroid association)³².

Междисциплинарность. Дифференциальную диагностику и лечение заболеваний щитовидной железы осуществляет эндокринолог. В рамках ПП акушер-гинеколог назначает анализ на ТТГ, а при отклонении от нормы направляет пациентку к эндокринологу.

Влияние на фертильность и течение беременности. Нарушение функций щитовидной железы ассоциировано с хронической ановуляцией, бесплодием, акушерскими и перинатальными осложнениями.

Гипотиреоз у большинства женщин протекает в субклинической форме. Гипофункция щитовидной железы повышает риск самопроизвольных выкидышей, ПР, нейрокогнитивных расстройств у новорождённого. Распространённость гипотиреоза у беременных составляет около 2%³³.

У женщин с гиперфункцией щитовидной железы при концентрации ТТГ менее 0,1 мЕд/л в сочетании с высоким показателем свободного тироксина (T_4) повышен риск самопроизвольного выкидыша, ПР, ПЭ, ЗРП, увеличиваются показатели перинатальной смертности и заболеваемости³⁴.

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.

Скрининговый метод исследования функций щитовидной железы — определение концентрации ТТГ в плазме крови. У здоровых небеременных женщин при использовании высокочувствительных иммунометрических методов уровень ТТГ составляет 0,4–4 мЕд/л³⁵.

При наступлении беременности под действием эстрогенов уровень ТТГ постепенно нарастает. Если в лаборатории нет собственных триместр-специфичных диапазонов для интерпретации уровней ТТГ (рассчитанных с учётом региональных, этнических и популяционных особенностей), рекомендовано использовать во время беременности в качестве верхней границы референсных значений уровень ТТГ на 0,5 мкМЕ/мл ниже показателя для небеременных³². Исключение могут составить только женщины с «высоконормальным» уровнем ТТГ, у которых есть признаки тиреопатий: зоб и/или АТПО в высоких концентрациях.

- Планирование беременности требует обязательной компенсации гипотиреоза³⁶.

Комментарий. У женщин с гипотиреозом, планирующих беременность, на фоне лечения левотироксином целевой уровень ТТГ — менее 2,5 мЕд/л. Достижение этих показателей на этапе ПП позволяет избежать значительного увеличения дозы препарата при наступлении беременности и ассоциировано с такой же частотой живорождения при применении ВРТ, как и у женщин без заболеваний щитовидной железы³⁷.

- При наступлении беременности дозу левотироксина необходимо увеличить на 20–30%^{32,38,39}.

Комментарий. Акушер-гинеколог должен информировать женщину с гипотиреозом, что при наступлении беременности (положительный мочевой тест на β -ХГЧ) она должна принимать дважды в неделю двойную суточную дозу левотироксина. При этом пациентка должна безотлагательно обратиться к эндокринологу для коррекции заместительной терапии⁴⁰.

- Планирование беременности у пациенток с гипертиреозом целесообразно только после радикального лечения: тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом³².

Комментарий. Осложнения беременности при гиперфункции щитовидной железы обусловлены не только самим заболеванием, но и терапией тиреостатиками, поскольку они обладают тератогенным действием^{41,42}.

- При выявлении антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунного тиреоидита необходимо направить пациентку на консультацию к эндокринологу для исследования функций щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного T_4 в крови) до зачатия³².

Комментарий. Наличие антител в высоких титрах ассоциировано с повышением риска невынашивания и недонашивания беременности, развитием гипотиреоза и послеродового тиреоидита у матери, но они связаны в большей степени с аутоиммунными, а не с эндокринологическими факторами. Необходимость терапии и подбор дозы левотироксина осуществляет эндокринолог. Заместительная терапия левотироксином при наличии антител и уровне ТТГ менее 2,5 мЕд/л не показана; целесообразно назначение гестагенов на прегравидарном этапе и во время беременности. Концентрация ТТГ свыше 10 мЕд/л — показание для назначения полной заместительной дозы левотироксина (2,3 мкг на 1 кг массы тела). При уровне ТТГ больше 2,5, но меньше 10 мЕд/л терапия левотироксином возможна; начальная доза в этом случае 50 мкг/сут^{43,44}.

4.1.4. Гиперпролактинемия

Руководящий документ. Клинические рекомендации РАЭ «Гиперпролактинемия» (2016)⁴⁵.

Междисциплинарность. Диагностику и лечение причин гиперпролактинемии проводит эндокринолог. Акушер-гинеколог может самосто-

тельно назначить обследование для исключения гиперпролактинемии при нарушениях менструального цикла, аменорее и бесплодии, а также подобрать терапию функциональной гиперпролактинемии и микропролактиномы. Макропролактинома — сфера ответственности эндокринолога и нейрохирурга.

Влияние на фертильность и течение беременности. Повышение синтеза пролактина неблагоприятно сказывается на возможности зачатия, поскольку оно часто ассоциировано с нарушениями менструального цикла и ановуляцией. Гиперпролактинемия может также сочетаться с другими гормонально детерминированными заболеваниями — СПКЯ, задержкой полового созревания, ожирением, доброкачественной дисплазией молочных желёз, первичным гипотиреозом. Вне зависимости от причины при высоком уровне пролактина отмечают снижение выработки ФСГ и ЛГ; как следствие, развиваются гипогонадизм и бесплодие. До наступления беременности концентрация пролактина необходимо нормализовать (и добиться сокращения макропролактиномы в размерах при её наличии), поскольку гиперпролактинемия ассоциирована с невынашиванием, замершей беременностью, ПЭ, а также со спазмом сосудов плаценты и голов-ного мозга плода⁴⁶.

Обследование

- Рутинное исследование уровня пролактина при отсутствии жалоб на нарушения менструальной и репродуктивной функций не рекомендовано.

- Для обеспечения точности измерений уровня пролактина его нужно определять как минимум двукратно⁴⁵.

Комментарий. Зарубежные эксперты допускают однократное определение пролактина при условии, что соблюдены правила подготовки к исследованию, а забор крови осуществлён без излишнего стресса для пациентки⁴⁷.

- Лабораторно подтверждённое стойкое повышение пролактина требует исключения физиологических причин стимуляции секреции гормона⁴⁵.

Комментарий. Самая частая причина гиперпролактинемии — беременность, поэтому в первую очередь надо выполнить тест для определения β -ХГЧ⁴⁸. Кроме того, врач также должен убедиться, что пациентка правильно подготовилась к исследованию. При стрессе, физической нагрузке, после приёма белковой пищи, сна, коитуса, куре-

ния отмечают транзиторное повышение уровня гормона.

- При повышении концентрации пролактина необходимо исключить медикаментозную гиперпролактинемию⁴⁹.

Комментарий. При опросе важно уточнить, какие препараты принимает пациентка, а также какой метод контрацепции она использует⁵⁰. Повышение уровня пролактина могут вызвать нейролептики, противорвотные средства, эстрогены, КОК, опиаты, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов и др. ВМК может стимулировать внепитуитарный синтез пролактина.

- При гиперпролактинемии необходимо исключить заболевания щитовидной железы (определить уровень ТТГ)⁴⁵.

Комментарий. Первичный гипотиреоз нередко вызывает умеренное повышение пролактина; коррекция гипотиреоза нормализует выработку пролактина^{51,52}.

- При небольшом повышении концентрации пролактина рекомендовано исключить феномен макропролактинемии^{53–55}.

Комментарий. Пролактин обладает молекулярной гетерогенностью. Если у пациентки преобладает макропролактин, а уровень мономерного пролактина не превышает референсных значений, это биохимический феномен, который не требует никакого лечения.

- После подтверждения стойкой гиперпролактинемии рекомендована МРТ головного мозга^{45,53}.

Комментарий. Исследование выполняют после исключения вторичных причин гиперпролактинемии для визуализации микро- и макропролактинем. МРТ может назначить акушер-гинеколог.

Лечение

- Для медикаментозной коррекции гиперпролактинемии (функциональной и опухолевой генеза) используют агонисты дофамина⁵⁶.

Комментарий. Лечение может назначить акушер-гинеколог. Вне зависимости от выбранного препарата дозу дофаминомиметика подбирают индивидуально. Титрование осуществляют под контролем уровня пролактина с интервалом в 4 нед до тех пор, пока концентрация гормона не достигнет физиологических значений. Врач должен предупредить пациентку о гипотензивном действии агонистов дофамина, особенно на старте терапии. Для уменьшения выраженности побочных эффектов рекомендуют приём препарата в вечернее время с небольшим количеством пищи.

- На время лечения агонистами дофамина рекомендованы барьерные методы контрацепции^{57,58}.

- Планировать зачатие целесообразно при нормализации уровня пролактина или уменьшении размеров макропролактиномы до 10 мм и менее⁴⁵.

Комментарий. При функциональной гиперпролактинемии и микропролактиномах обычно рекомендуют планировать беременность через несколько месяцев после старта терапии и восстановления двухфазного менструального цикла (условно — 6 мес для функциональной гиперпролактинемии и 12 мес для микропролактиномы). Риск увеличения микропролактином во время гестации минимален (ниже 2%).

При макропролактиномах перед зачатием необходимо убедиться в значимом уменьшении размеров опухоли на фоне лечения, чтобы свести к минимуму риск роста опухоли во время беременности. Критерии уменьшения опухоли — сокращение её объёма на 50% или снижение вертикального размера менее 10 мм; конкретные цели ставят индивидуально в зависимости от исходных данных. Вопрос о планировании беременности следует решать после контрольной МРТ, но не ранее 6–12 мес лечения⁵⁹.

- Если у пациентки с пролактиномой на максимально разрешённых дозах каберголина (4,5 мг в неделю) в течение 12 мес и более не восстанавливается менструальный цикл и сохраняется выраженная гиперпролактинемия, а также при непереносимости медикаментозной терапии женщину направляют на нейрохирургическое лечение^{47,60}.

Комментарий. Оперативное лечение пролактином не относят к методу выбора. Трансфеноидальная аденомэктомия может провоцировать послеоперационный гипопитуитаризм, что ставит под угрозу дальнейшее деторождение, поэтому перед вмешательством надлежит тщательно взвесить риски и потенциальную пользу. Рост макропролактином во время беременности наблюдают у 20–30% пациенток⁵⁹; при этом после операции риск прогрессирования снижается до 2,8–4,3%.

- При наступлении беременности терапию агонистами дофамина отменяют⁴⁷.

Комментарий. Продолжение терапии агонистами возможно только у пациенток с макропролактиномами, если беременность наступила до уменьшения размеров опухоли, особенно при расположении объёмного образования вблизи хиазмы или кавернозных синусов.

4.2. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации Национального гематологического общества, Национального общества детских гематологов и онкологов и Федерации лабораторной медицины «Железодефицитная анемия» (2014)⁶¹.

Междисциплинарность. При выявлении анемии пациентке показана консультация врача-терапевта (врача общей практики), при необходимости более углублённого обследования — врача-гематолога. Почти у 80% женщин с анемией основной причиной выступает железодефицит. Недостаток железа лидирует в ряду других микроэлементных дефицитов у беременных (до 75%)^{62,63}. 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 ЖДА.

Влияние на течение беременности. Угнетение иммунной системы на фоне ЖДА существенно повышает риск перинатальной инфекции как у матери, так и у плода. Тяжёлая анемия, диагностированная в I триместре, увеличивает вероятность ЗРП, ПР, низкой оценки новорождённого по Апгар⁶⁴; в III триместре тяжёлая анемия ассоциирована с чрезвычайно высоким уровнем материнской смертности (6,2%) и перинатальной гибели плода (60%)⁶⁵.

Дефицит железа ассоциирован также с риском ряда осложнений во время родов и в пuerперии⁶⁵: ПЭ и эклампсией (21%); послеродовыми кровотечениями (26%); гипогалактией (6,9%); гнойно-септическими заболеваниями (32%).

Обследование

- Диагноз ЖДА устанавливают на основании клинического анализа крови.

Комментарий. Снижение концентрации гемоглобина, MCH, MCV, увеличение RDW (иногда и количества тромбоцитов) свидетельствует о ЖДА.

- Для подтверждения диагноза ЖДА и выявления латентного дефицита железа рекомендовано использовать сывороточные показатели метаболизма железа (сывороточный ферритин, насыщение трансферрина железом)^{61,66}.

Комментарий. Исследование сывороточного железа и общей железосвязывающей способности

крови не рекомендовано, так как не даёт дополнительной информации.

Лечение

- Цель лечения ЖДА — введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120–155 г/л) и восполнения тканевых запасов этого элемента (сывороточный ферритин 40–60 мкг/л). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты солей железа.
- Всем пациенткам с ЖДА рекомендовано назначение пероральных лекарственных средств железа. Дозы препаратов и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учётом возраста, массы тела пациентки и терапевтического плана лечения^{66,67}.

Комментарий. В соответствии с рекомендациями ВОЗ оптимальная доза железа для лечения тяжёлой ЖДА составляет 120 мг/сут, для профилактики — 60 мг/сут. Эффективность двух- и трёхвалентных препаратов железа для лечения ЖДА одинакова. Примерно у 20% пациенток на фоне терапии наблюдают жидкий стул или запор, которые купируют симптоматическими средствами.

Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая дозу. Применение высокодозированных средств сопряжено с увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ.

- Длительность лечения зависит от выраженности железодефицита и может варьировать от 1 до 3 мес. Лечение целесообразно сочетать с назначением поливитаминов для полноценного обеспечения пластических процессов⁶¹.
- В случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению пероральных лекарственных препаратов железа назначают средства для парентерального введения. Длительность терапии рассчитывают индивидуально с учётом возраста, массы тела пациента и степени ферродефицита^{61,68}.
- Рекомендовано оценивать эффективность терапии ЖДА путём мониторинга показателей гемограммы и сывороточных показателей обмена железа^{61,68}.

Комментарий. Эффективность лечения пациенток с ЖДА определяют по динамике клинических и лабораторных показателей. Самочувствие на-

чинает улучшаться через 5–6 дней после начала терапии, содержание ретикулоцитов повышается через 8–12 дней, содержание гемоглобина возрастает через 2,5–3 нед и нормализуется в большинстве случаев через 1 мес или позже.

4.3. Воспалительные заболевания почек и мочевых путей

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации Российского общества урологов «Хронический пиелонефрит у взрослых» (2016)⁶⁹.

Междисциплинарность. Обследование и лечение хронических воспалительных заболеваний почек и мочевых путей проводит терапевт, при необходимости — нефролог либо уролог в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями Российского общества урологов «Хронический пиелонефрит у взрослых» (2016)⁶⁹.

Влияние на течение беременности. По данным Европейского общества урологов, половина женщин в мире по меньшей мере раз в жизни переносят инфекцию мочевых путей⁷⁰. У 25–50% заболевших в течение ближайших 6–12 мес происходит рецидив⁷¹. Существует корреляция между наличием экстрагенитальных очагов хронической инфекции (в первую очередь в мочевых путях) и ухудшением маточно-плацентарного кровообращения. Кроме того, воспалительная реакция служит триггером ПР и ПЭ^{72,73}. При отсутствии прегравидарной коррекции у каждой второй пациентки с хроническим пиелонефритом происходит обострение во время беременности⁷⁴.

Лечение

- При наличии хронического пиелонефрита рекомендовано поддерживать достаточный диурез^{69,75}.

Комментарий. Пациентке рекомендуют обильное питьё (объём жидкости — 2–2,5 л). Можно использовать чистую воду, витаминизированные отвары (клюквенные морсы).

- Вне обострения рекомендована длительная терапия фитиуролитиками⁷⁶.

Комментарий. Поддерживающая терапия фитосборами и растительными препаратами снижает частоту рецидивов. Рекомендовано также избегать переохлаждения.

- На прегравидарном этапе рекомендовано лечение очаговых инфекционных процессов.

Комментарий. Ликвидация очагов хронической инфекции, в том числе восстановление микробиотоза влагалища и зубиоза кишечника, снижает частоту рецидивов инфекций мочевыделительной системы^{77–79}.

- Антибактериальная терапия показана при выявлении одного и того же микроорганизма в количестве 10^5 КОЕ/мл и выше при двукратном бактериологическом исследовании мочи с интервалом не менее 24 ч, но не более 7 дней^{70,80,81}.

Комментарий. Антибактериальная терапия хронического пиелонефрита имеет ведущее значение для эрадикации возбудителей. Поскольку обострение инфекции могут вызвать различные микроорганизмы, рекомендовано определять чувствительность патогена к антимикробным средствам.

- При осложнённом течении, развитии нефросклероза, хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии и др. коллегиальное решение о возможности вынашивания беременности принимает перинатальный консилиум.

4.4. Заболевания сердца и артериальная гипертензия

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации РОАГ и Российской ассоциации кардиологов «Артериальная гипертония у беременных» (2016)⁸² и национальные рекомендации Российского кардиологического общества «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» (2018)⁸³.

Междисциплинарность. При хронической АГ следует обеспечить диспансерное наблюдение и ПП с привлечением лечащего врача-терапевта (кардиолога), невролога, офтальмолога, эндокринолога.

4.4.1. Артериальная гипертензия

Обследование

- Женщины с хронической АГ при планировании беременности должны пройти комплексное клиничко-лабораторное обследование (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование АД, исследование сосудов глазного дна, УЗИ почек; при необходимости мониторирование ЭКГ по Холтеру, нагрузочные тесты).
- Необходимо оценивать факторы риска ПЭ при сборе анамнеза и осмотре⁸⁴.

Комментарий. Нужно проинформировать пациентку и членов семьи о повышенном риске ПЭ, особенностях диспансерного наблюдения во время беременности, важности ранней первой явки, противопоказаниях к приёму некоторых антигипертензивных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде при кормлении грудью.

Лечение

- На прегравидарном этапе рекомендовано выделять категорию пациенток с «высоким нормальным» АД — САД 130–139 мм рт.ст. и/или ДАД 85–89 мм рт.ст., что служит показанием для консультации кардиолога⁸².

Комментарий. Пациенткам с АГ необходимо отменить препараты, противопоказанные при беременности, такие как атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона (спиронолактон), антагонисты рецепторов к минералокортикоидам (эплеренон), резерпин, недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем и фелодипин). Если женщина принимала статины, то на этапе ПП или при наступлении беременности эти препараты необходимо отменить.

- При неосложнённой хронической АГ цель антигипертензивной терапии — уровень АД ниже 150/100 мм рт.ст.⁸⁵

Комментарий. Не следует снижать ДАД ниже 80 мм рт.ст.

- Всем пациенткам с АГ независимо от тяжести заболевания и лекарственной терапии рекомендована модификация образа жизни.

Комментарий. Модификация образа жизни включает соблюдение принципов здорового питания, снижение потребления соли и кофеинсодержащих продуктов, исключение курения и злоупотребления алкоголем⁸⁶.

4.4.2. Врождённые пороки сердца

У пациенток с ВПС рекомендовано использовать модифицированную классификацию ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных с кардиоваскулярными нарушениями (табл. 1)⁸⁷. Беременность не рекомендована женщинам, включённым в IV группу риска.

4.4.3. Приобретённые пороки сердца

- Планирование беременности у пациенток с тяжёлым митральным стенозом без пред-

варительной хирургической коррекции не рекомендуется.

- Недостаточность митрального клапана при отсутствии клинических симптомов сердечной недостаточности не увеличивает риск осложнений при беременности.

- Недостаточность аортального клапана при отсутствии клинических проявлений не ухудшает течение беременности. В случае выраженной дилатации ЛЖ (конечный диастолический размер более 5,5 см по данным эхокардиографического исследования) беременность не рекомендована.

- Все беременные с искусственными клапанами сердца относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ВОЗ III)⁸⁷.

Комментарий. Вопрос о возможности вынашивания беременности у пациенток решают коллегиально. Антикоагулянтную терапию у женщин с механическими протезами клапанов подбирают индивидуально с учётом эмбриотоксического эффекта антагонистов витамина К.

- В подавляющем большинстве случаев беременность у женщин с пролапсом митрального клапана протекает благоприятно и заканчивается нормальными родами. Тактика ведения пациенток зависит от выраженности гемодинамических расстройств и осложнений.

4.4.4. Кардиомиопатии

- Беременностьотягощает течение дилатационной кардиомиопатии и способствует возникновению осложнений.

Комментарий. Если это диффузное поражение миокарда диагностировано на этапе ПП, беременность нежелательна даже при отсутствии клинических симптомов. Пациентки должны быть проинформированы о высоком риске ухудшения состояния во время вынашивания или после родов.

- При планировании беременности пациенткам с гипертрофической кардиомиопатией и обструкцией выносящего тракта ЛЖ с наличием синкопальных состояний и/или сложных аритмий целесообразно решить вопрос о хирургической коррекции заболевания. Беременность, как правило, не усугубляет гемодинамические расстройства.
- Беременность настоятельно не рекомендована при рестриктивной кардиомиопатии.

Таблица 1. Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных с кардиоваскулярными нарушениями по ВОЗ

Параметры	Группы риска		
	I	II	II–III
Диагноз	Неосложнённый, незначительный или умеренно выраженный стеноз лёгочной артерии, ОАП. Успешно оперированный порок сердца (ДМПП, ДМЖП, ОАП, аномальный дренаж лёгочных вен). Редкие предсердные или желудочковые экстрасистолы	Неоперированный ДМПП или ДМЖП. Корригированная тетрада Фалло. Большинство аритмий (суправентрикулярные аритмии). Синдром Шерешевского–Тёрнера без дилатации аорты	Умеренно выраженное поражение ЛЖ (ФВ более 45%). Гипертрофическая кардиомиопатия. Заболевания клапанного аппарата, не соответствующее ВОЗ I или IV (незначительный митральный стеноз, умеренный аортальный стеноз). Синдром Марфана без дилатации аорты. Диаметр аорты менее 45 мм в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном. Оперированная коарктация аорты. Открытый атриовентрикулярный канал
Риск материнской смертности	Не повышен	Незначительно повышен	Умеренно повышен
Вероятность осложнения со стороны ССС у матери	2,5–5%	5,7–10,5%	10–19%
Медицинское учреждение для наблюдения беременной	I уровня	I уровня	II уровня
Частота наблюдений профильным специалистом (кардиологом)	1–2 раза в течение беременности	1 раз в триместр	1 раз в 2 месяца

Группы риска	
III	IV
Значительное поражение ЛЖ (ФВ 30–45%). Предшествующая перипартальная кардиомиопатия без резидуального поражения ЛЖ. Механический искусственный клапан. Системный правый желудочек без нарушения или с незначительным нарушением функции. Операция Фонтена. Неоперированные пороки сердца с цианозом. Другие сложные ВПС. Митральный стеноз средней степени. Выраженный аортальный стеноз без клинических проявлений. Умеренная дилатация аорты средней степени (40–45 мм при синдроме Марфана; 45–50 мм при двустворчатом аортальном клапане, индекс размера аорты 20–25 мм/м² при синдроме Шерешевского–Тёрнера, менее 50 мм при тетраде Фалло). Желудочковая тахикардия	Все случаи лёгочной гипертензии. Выраженная дисфункция системного желудочка (ФВ менее 30%). Предшествующая перипартальная кардиомиопатия с резидуальным поражением ЛЖ. Выраженный митральный стеноз, выраженный аортальный стеноз с клиническими симптомами. Системный правый желудочек с выраженным или тяжёлым нарушением функции. Дилатация аорты средней степени (более 45 мм при синдроме Марфана; более 50 мм при двустворчатом клапане аорты, индекс размера аорты более 25 мм/м² при синдроме Шерешевского–Тёрнера, более 50 мм при тетраде Фалло). Синдром Элерса–Данлоса. Тяжёлая (ре)коарктация. Операция Фонтена в сочетании с другими нарушениями
Значительно повышен	Чрезвычайно высокий
19–27%	40–100%
Специализированное учреждение	Специализированное учреждение
1 раз в месяц или 1 раз в 2 мес	1 раз в месяц

4.4.5. Нарушения сердечного ритма и проводимости

При ведении пациенток с нарушениями сердечного ритма на этапе планирования беременности необходимо провести диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания, дисфункции щитовидной железы, а также коррекцию электролитных нарушений и других патологических состояний, способствующих развитию аритмий.

Во время терапии следует обеспечить применение надёжных методов контрацепции (в связи с возможным негативным влиянием антиаритмических препаратов на плод). Для предотвращения нарушений сердечного ритма необходимо выявить и устранить факторы, которые могут провоцировать её: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки (ощущение беспокойства, тревоги, страха и т.д.). Во многих случаях выполнение вышеперечисленных мер оказывается достаточным для профилактики или купирования ряда аритмий либо для существенного снижения выраженности их клинических проявлений.

- Синоатриальные блокады в подавляющем случае бессимптомны и не требуют специального лечения.
- Синоатриальные блокады с симптомной брадикардией (пресинкопе, синкопе) служат показанием для имплантации искусственного водителя ритма.
- Атриовентрикулярные блокады, как правило, протекают бессимптомно и не осложняют течение беременности и родов.
- При приобретённых блокадах II и III степени показана профилактическая имплантация электрокардиостимулятора до гестации.

4.5. Заболевания желудочно-кишечного тракта

Междисциплинарность. Обследование и лечение женщин с болезнями ЖКТ проводит терапевт, при необходимости — гастроэнтеролог в соответствии с действующими профильными клиническими рекомендациями. Общая тактика ПП пациенток с заболеваниями ЖКТ предусматривает следующие пункты.

- Оценка факторов риска нарушений всасывания белка, витаминов, железа.
- При тяжёлом течении заболевания рекомендовано коллегиально решать вопрос о воз-

можности вынашивания беременности — с привлечением перинатального консилиума или комиссии после выведения пациентки в ремиссию по основному заболеванию.

4.5.1. Запоры

Констипация (запоры) — патологический симптом нарушения функций ЖКТ, чрезвычайно значимый в патогенезе невынашивания беременности, притом весьма часто диагностируемый до и во время гестации (до 50%). Ситуацию усугубляют погрешности в питании, стресс, малоподвижный образ жизни.

Лечение

- **Коррекция рациона благоприятно отражается на эвакуаторной функции ЖКТ⁸⁸.**
Комментарий. Мероприятия, рекомендованные на прегравидарном этапе: диетотерапия, увеличение доли растительной клетчатки, отрубей, пектина, кисломолочных продуктов. Приём пищи 5–6 раз в день дробно, ежедневное количество принимаемой жидкости — 1,5–2 л.
- **На прегравидарном этапе рекомендованы дозированные физические нагрузки^{89,90}.**
Комментарий. Повышение физической активности способствует улучшению кровоснабжения органов таза и брюшной полости и усиливает перистальтику кишечника.
- **При неэффективности немедикаментозных методов фармакотерапию запоров назначает терапевт или гастроэнтеролог.**
Возможно назначение слабительных средств, меняющих состав и характеристики каловых масс, но не влияющих на сократительную активность гладкой мускулатуры органов брюшной полости (препараты лактулозы, глицериновые свечи, размягчающие микроклизмы и др.) после консультации с гастроэнтерологом.

4.5.2. Синдром мальабсорбции

Заболевания, возникающие вследствие врождённого или приобретённого нарушения полостного, пристеночного или мембранного пищеварения, объединены в синдром мальабсорбции. В результате этих патологических состояний возникает дефицит пищевых ингредиентов, в первую очередь витаминов и минералов. Диагностика и лечение этих заболеваний — компетенция терапевта и гастроэнтеролога, однако акушер-гинеколог при планировании беременности должен выяснить

или заподозрить их наличие для своевременной коррекции микронутриентной недостаточности.

Лечение

- Пациентки с доказанной непереносимостью тех или иных пищевых продуктов нуждаются в пожизненной диете⁹¹.

Комментарий. В зависимости от причины нарушения всасывания и переваривания пищи гастроэнтеролог рекомендует различные диеты. Строгая безглютеновая диета — единственный эффективный метод коррекции целиакии, способный предотвратить развитие грозных осложнений; низкобелковая диета показана при фенилкетонурии и т.п.^{92,93} Задача акушера-гинеколога — акцентировать внимание женщины на важности соблюдения рекомендаций для предотвращения осложнений беременности.

- На прегравидарном этапе пациенткам с синдромом мальабсорбции рекомендованы высокие дозы фолатов для профилактики ДНТ¹⁵.

Комментарий. Учитывая высокий риск ДНТ, ассоциированных с дефицитом фолатов, пациенткам рекомендованы более высокие дозы фолиевой кислоты — 5000 мкг^{18,31}.

- Пациенткам с синдромом мальабсорбции рекомендованы высокие дозы витамина D (6000–10 000 МЕ/сут) ежедневно^{7,94}.

Комментарий. Нарушения всасывания питательных веществ и микронутриентов усугубляет недостаток 25(ОН)D, что требует дотации витамина D. Во время терапии рекомендовано контролировать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови для коррекции дозы.

4.6. Хронические вирусные инфекции

4.6.1. ВИЧ-инфекция

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2017)⁹⁵.

Междисциплинарность. При оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность, врач-инфекционист, врач акушер-гинеколог и врач-педиатр центра профилактики и борьбы со СПИД (либо уполномоченной медицинской организации) консультируют пациентку по вопросам рисков передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку, обяза-

тельности соблюдения схемы антиретровирусной терапии (АРТ) и приверженности ей.

Влияние на течение беременности. В конце 2019 года в России было зарегистрировано свыше миллиона ВИЧ-инфицированных, родилось больше 200 тыс. детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Задача акушера-гинеколога — выявить все случаи заражения и предотвратить вертикальную передачу ВИЧ. Во время беременности и родов существует риск заражения новорождённых, однако его можно нивелировать, используя АРТ.

- Рекомендовано продолжить АРТ женщинам, планирующим беременность или забеременевшим на её фоне, если схема лечения эффективна и не имеет противопоказаний для применения во время гестации⁹⁶.

Комментарий. АРТ до зачатия служит наиболее эффективным методом предотвращения передачи ВИЧ от матери ребёнку.

Если в схему лечения входят препараты, не рекомендуемые для применения у беременных или недостаточно изученные, вопрос об их замене решают в индивидуальном порядке на основе оценки риска и пользы для матери и плода.

- При планировании беременности в серодискордантных парах рекомендована АРТ ВИЧ-инфицированному мужчине-партнёру ВИЧ-серонегативной женщины с целью исключения (минимизации) риска заражения партнёрши⁹⁷.

Комментарий. В дискордантных парах для профилактики передачи ВИЧ-инфекции консультацию по возможностям использования ВРТ проводят инфекционисты, эпидемиологи, акушеры-гинекологи и медицинские психологи центра СПИД.

- ВИЧ-инфекция не служит противопоказанием к отбору пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ. По эпидемиологическим показаниям ВРТ используют в дискордантных парах с целью снижения риска инфицирования партнёра при попытке зачатия^{98,99}.

Комментарий. Пациенткам с ВИЧ-инфекцией в стадии инкубации (стадия 1) и острой стадии (2А, 2Б, 2В) рекомендуют отсрочить использование ВРТ до перехода заболевания в субклиническую стадию (стадия 3). Женщинам в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) в фазе прогрессирования также рекомендовано отсрочить проведение ВРТ до перехода заболевания в фазу ремиссии, продолжительность ремиссии — не менее 6 мес.

ВРТ рекомендовано выполнять при достижении неопределяемого уровня РНК ВИЧ в крови

в двух последовательных исследованиях, сделанных с интервалом не менее 3 мес. При отсутствии полного подавления РНК ВИЧ в ходе АРТ вопрос о возможности ВРТ решает консилиум врачей.

- Женщинам с ВИЧ-инфекцией перед ВРТ и во время стимуляции овуляции рекомендована АРТ независимо от наличия клинических и лабораторных показаний к их назначению.

4.6.2. Вирусные гепатиты В и С

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит В у взрослых» (2014) и «Хронический вирусный гепатит С у взрослых» (2018)^{100,101}.

Междисциплинарность. Обследование и лечение пациенток, инфицированных вирусом гепатита В или С, осуществляет врач-инфекционист согласно действующим клиническим рекомендациям.

- С женщинами репродуктивного возраста до начала терапии HBV- или HCV-инфекции следует обсудить вопросы планирования семьи. Пациентка должна получить информацию о безопасности препаратов в случае их приёма во время беременности¹⁰².

Комментарий. При подготовке к беременности необходима коррекция доз лекарственных препаратов (при нарушении функции печени).

- Возможна отсрочка терапии до родоразрешения у женщин с HBV-инфекцией без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем¹⁰².
- В случае наступления беременности во время терапии HBV-инфекции схема лечения должна быть пересмотрена¹⁰².
- Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому на протяжении лечения и в течение 6 мес после его окончания рекомендовано избегать беременности, используя надёжные методы контрацепции¹⁰³.

5. ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Регламентирующие документы. В настоящее время (2020) в России не разработаны клинические рекомендации по ПНБ. При подготовке протокола использованы клинические рекомендации РООГ «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016)¹; РООГ и РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» (2019)²; гайдлайны ESHRE (2018)³ и ASRM (2012)⁴.

Междисциплинарность. Диагностику ПНБ и устранение её причин выполняет акушер-гинеколог, при необходимости с привлечением смежных специалистов — медицинского генетика, эндокринолога, гематолога, уролога-андролога и др.

Определение термина «ПНБ». Международный консенсус по определению термина «ПНБ» не достигнут. Согласно российским клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения»¹, ПНБ диагностируют после трёх спонтанных прерываний беременности в срок до 22 нед. ASRM и ESHRE характеризуют это состояние как два и более эпизодов самопроизвольных прерываний беременности. Российские клинические рекомендации по

ВРТ² также используют определение ПНБ как два и более выкидышей подряд.

Эксперты MAPC считают целесообразным обследовать и лечить пару уже после двух выкидышей. При настойчивом желании пациентки и в старшем репродуктивном возрасте супругов возможно начинать обследование и после спорадического выкидыша.

Из-за отсутствия определения ПНБ оценить частоту сложно. Предполагают, что у 1–3% супружеских пар регистрируют привычный выкидыш. Каждый последующий выкидыш ассоциирован с ухудшением репродуктивного прогноза. По итогам проспективных исследований вероятность живорождения у не получающих лечения женщин с ПНБ варьирует от 41 до 72% при двух эпизодах, от 42 до 86% — при трёх и от 23 до 51% — при пяти эпизодах и более⁵.

5.1. Общий план обследования

- Врач самостоятельно определяет объём диагностических мероприятий с учётом индивидуальных особенностей пациентки.

Комментарий. Консенсуса об объёме диагностических процедур при ПНБ нет. Диагностика этиоло-

гии ПНБ подразумевает последовательное исключение всех возможных причин, начиная с более распространённых и используя сначала наиболее доступные и дешёвые методы. Однако даже полное обследование пары не всегда приносит результаты. Причина 50% ПНБ остаётся неизвестной («идиопатический выкидыш»)⁴.

- **Диагностический поиск при ПНБ подразумевает последовательное исключение известных этиологических факторов ПНБ⁶.**

Комментарий. Этиологические факторы ПНБ подразделяют на генетические; анатомические (аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность); иммунные, в том числе АФС; инфекционные; эндометриальные; эндокринные (в том числе НЛФ); пролиферативные заболевания репродуктивных органов (эндометриоз, миома, полип); аномалии спермы.

- **Обследование начинают со сбора анамнеза и оценки независимых факторов риска ПНБ.**

Комментарий. Необходимо выявить возможные негативные факторы внешней среды, особенности образа жизни, наличие привычных интоксикаций, индивидуальных рисков, которые включают:

- старший репродуктивный возраст;
- курение;
- хроническую алкогольную интоксикацию;
- употребление наркотических средств;
- низкий социально-экономический статус;
- дефицит массы тела или ожирение.

Пациенткам дают рекомендации по изменению образа жизни, борьбе с вредными привычками и коррекции питания при аномальном ИМТ.

- **Схема обследования при привычном выкидыше включает нижеследующие мероприятия.**

- Трансвагинальное УЗИ для выявления анатомических нарушений, оценки эндометрия в разные фазы менструального цикла, подсчёта антральных фолликулов.
- Исключение эндокринных нарушений (заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия и др.).
- Диагностику инфекционных заболеваний, исключение ИППП.
- Соногистерографию, гистеросальпингографию и гистероскопию.
- Кариотипирование пары.
- Генетическое исследование остатков плодного яйца; биопат должен быть получен под визуальным контролем (гистероскопия и эмбриофетоскопия).
- Скрининг АФС.

- Рутинные исследования таких параметров иммунной системы, как HLA-типирование пары, определение антиспермальных или антиовариальных АТ и цитокинового профиля, в программе ПП излишни.
- Рутинный скрининг для определения тромбофилических нарушений не выполняют ввиду недоказанной целесообразности подобных мероприятий. Определение концентрации гомоцистеина в крови также не обязательно.
- Определение концентрации D-димера не рекомендовано, так как его повышение не свидетельствует о наличии тромбофилического состояния.

5.2. Генетическое обследование при наличии привычного невынашивания беременности

- Хромосомные нарушения плода чаще приводят к спорадическому невынашиванию, а не к привычному. Они ассоциированы в первую очередь с возрастом беременной.

Комментарий. С повышением количества самопроизвольных потерь беременности вероятность анеуплоидии эмбриона снижается (за ПНБ чаще ответственны другие механизмы). Тем не менее у 2–5% пар с ПНБ при кариотипировании выявляют структурные перестройки хромосом (чаще всего — транслокации, инверсии и инсерции)⁴.

- При ПНБ рекомендовано кариотипирование абортуса.

Комментарий. Результаты кариотипирования абортуса не определяют прогноз в отношении последующей беременности, но выяснение причины выкидыша — важный аргумент в пользу определения хромосомного набора. Отказ от него ведёт к неполноценной диагностике и чреват ошибками в выборе тактики лечения. Знание этиологии репродуктивной потери имеет не только медицинское значение: устранение неизвестности крайне важно и для морально-психического состояния пары с ПНБ⁷.

- При замершей в I триместре беременности рекомендовано использование эмбриофетоскопии — метода, обеспечивающего визуализацию и доступ к эмбриону/плоду *in utero*.

Комментарий. Трансцервикальная эмбриофетоскопия обеспечивает морфологическую оценку эмбриона, получение материала для цитогенетического исследования и позволяет избежать контаминации исследуемого образца материнскими тканями.

- Согласно рекомендациям ESHRE (2018), кариотипирование пар с привычной потерей беременности следует рекомендовать лишь после индивидуальной оценки рисков³. При выявлении структурных аномалий хромосом показано медико-генетическое консультирование пары.

Комментарий. Вероятность выявления сбалансированной транслокации в паре низка (2%), а частота рождения живого ребёнка с генетическими аномалиями при этом состоянии ещё ниже, поэтому кариотипирование всех пар с ПНБ нецелесообразно.

- При выявлении генетических аномалий у будущих родителей или эмбриона рекомендована консультация генетика для оценки шансов рождения здорового потомства.

Комментарий. Если вероятность рождения ребёнка с той или иной генетической аномалией велика, можно предложить ЭКО с ПГТ или донорство ооцитов и спермы.

- Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) в рамках ЭКО показано носителям таких аномалий, как числовые и структурные aberrации хромосом⁸.

Комментарий. Если единственное показание к ЭКО — исключение эмбрионов с хромосомными нарушениями, в индивидуальном порядке можно рекомендовать ПГТ. Однако ПГТ не должны выполняться рутинно. Решение о целесообразности ЭКО с ПГТ принимают после консультирования пары специалистом в области репродуктивной медицины и генетиком.

5.3. Прегравидарная тактика при недостаточности лютеиновой фазы, абсолютном или относительном дефиците прогестерона

Неполноценная секреторная трансформация эндометрия, более позднее возникновение «окна имплантации» или неадекватная реакция на прогестерон со стороны органов-мишеней — распространённые причины самопроизвольного аборта в I триместре.

Проявление сложного, своевременно не диагностированного синдрома НЛФ нередко наблюдают только на ранних сроках гестации и у пациенток с ПНБ⁹.

- НЛФ — эндокринное нарушение функций яичников, для которого характерно снижение

синтеза прогестерона жёлтым телом в лютеиновой фазе менструального цикла⁹.

Комментарий. Основные методы диагностики НЛФ перечислены ниже.

- УЗ-мониторинг роста и созревания фолликула, произошедшей овуляции и состояния эндометрия.
- Сравнительная оценка содержания прогестерона в крови с морфологической картиной эндометрия, взятого при гистероскопии в середине лютеиновой фазы (на 21–25-й день цикла в зависимости от его продолжительности).
- Измерение базальной температуры, рекомендованное ведущими руководствами многие годы, однозначно признано недостоверным диагностическим тестом.

Комментарий. Базальная температура может быть нормальной в течение нескольких менструальных циклов при отсутствии какого-либо лечения; кроме того, возможны отклонения у женщин с сохранённой репродуктивной функцией.

- Пациенткам с ПНБ рекомендована рутинная дотация гестагенов на этапе ПП. Приём препаратов необходимо продолжать как минимум на протяжении I триместра беременности.

Комментарий. Истинный дефицит прогестерона обнаруживают не более чем у 12% женщин с ПНБ. Гораздо чаще ПНБ становится следствием нарушения рецептивности эндометрия на фоне хронического эндометрита и гипопластически-апластического синдрома.

Микронизированный прогестерон и дидрогестерон (в отличие от других прогестинов) по схеме, рекомендованной для ПП, не угнетают овуляцию¹⁰ и не препятствуют наступлению беременности.

- 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 или 200–600 мг/сут перорально. В РФ микронизированный прогестерон разрешён до 34-й недели гестации включительно (продолгация терапии после 22 нед показана женщинам с высоким риском ПР).
- 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.

- Поддержку лютеиновой фазы гестагенами необходимо проводить каждой пациентке с ПНБ как в стимулированных циклах, так и на ранних сроках беременности^{11,12}.

Комментарий. Применение гестагенов при привычном выкидыше снижает частоту репродуктивных потерь по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, не увеличивая при этом частоту послеродовых кровотечений, гестационной АГ, врождённых аномалий у плода^{11,13,14}.

- Необходимо придерживаться принципа монотерапии гестагенами, не допуская одновременного назначения двух, трёх и более препаратов прогестерона.

Комментарий. Выбор конкретного препарата зависит от клинической ситуации. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон доказали эффективность не только при ПНБ, но и при угрожающем аборте^{15–18}. При наличии факторов риска досрочного родоразрешения (в первую очередь при наличии ПР в анамнезе) с прегравидарного периода предпочтительно назначать микронизированный прогестерон, поскольку профилактика ПР предусматривает длительный приём препарата. Согласно инструкции, терапию микронизированным прогестероном можно продолжать вплоть до 34-й недели гестации. Оба средства хорошо зарекомендовали себя в программах поддержки беременности, достигнутой в исходе ВРТ¹⁹.

5.4. Прегравидарная тактика при аномалиях развития матки как причине привычного невынашивания беременности

- Частота ВПР матки в общей популяции составляет около 1%, но в группе женщин с ПНБ этот показатель приблизительно втрое выше.

Комментарий. Врождённые аномалии развития матки, ассоциированные с ПНБ, включают такие состояния, как частичная или полная внутриматочная перегородка, седловидная матка, двурогая матка, однорогая матка, полное удвоение матки. Взаимосвязь седловидной матки и ПНБ к настоящему времени убедительно не доказана.

- Пациенток с внутриматочной перегородкой рекомендовано относить к группе риска осложнений беременности^{4,20}, поэтому целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении гистероскопической метропластики.

Комментарий. Несколько исследований продемонстрировали снижение частоты невынашивания беременности после гистероскопической метропластики у пациенток с внутриматочной перегородкой²⁰. Тем не менее проспективных контролируемых исследований эффективности этого подхода нет.

- Метропластика при двурогой матке может увеличивать вероятность успешного вынашивания беременности, однако ESHRE не рекомендует это вмешательство.
- При использовании ВРТ у пациенток с двурогой маткой рекомендован перенос одного эмбриона в наиболее приспособленный для вынашивания беременности рог (по данным УЗИ) или же в тот, который обеспечивает более лёгкий доступ для катетера с эмбрионами^{2,21}.
- Однорогая матка не служит показанием для хирургической коррекции²².
- При использовании ВРТ у пациенток с однорогой маткой рекомендован селективный перенос одного эмбриона²³.
- Хирургическая коррекция при полном удвоении матки не рекомендована.

Комментарий. Полное удвоение матки не связано с нарушением фертильности, повышенным риском потери беременности в I или II триместре, но сопряжено с ростом частоты ПР и интранатальных осложнений²².

5.5. Прегравидарная тактика при антифосфолипидном синдроме

Регламентирующие документы. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению антифосфолипидного синдрома (2013)²⁴; рекомендации ESHRE по лечению ПНБ (2018)³ и Международный консенсус по обновлению классификационных критериев определения АФС (2006)²⁵.

Влияние на фертильность и течение беременности. АФС — аутоиммунное заболевание, которому присуще сочетание неблагоприятных исходов беременности или тромбозов (венозных или артериальных) с повышением титра антифосфолипидных АТ (волчаночного антикоагулянта, АТ к кардиолипину и β_2 -гликопротеину-1). АФС считают одной из наиболее важных корригируемых причин ПНБ.

- Согласно Сиднейским диагностическим критериям АФС²⁵, о наличии этого заболевания можно говорить только в случае сочетания по

меньшей мере одного из клинических и одного из лабораторных критериев АФС.

Комментарий. К клиническим критериям АФС относят следующие.

- Сосудистый тромбоз. Один или более клинических эпизодов тромбоза артерий, вен или мелких сосудов в любых тканях или органах. Тромбоз должен быть объективно подтверждён бесспорными результатами визуализирующих методов исследования (или гистологически, в последнем случае в отсутствие выраженного воспаления сосудистой стенки).
- Потери беременности:

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода на сроке 10 нед гестации и позднее (нормальное морфологическое строение документировано при УЗИ или непосредственном исследовании абортуса); или

б) один или более случаев ПР морфологически нормальным плодом на сроке до 34 нед гестации вследствие тяжёлой ПЭ, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности; или

в) три или более последовательных случаев самопроизвольной потери беременности на сроке до 10 нед гестации после исключения анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских или отцовских хромосомных нарушений.

Лабораторные критерии АФС следующие.

- Волчаночный антикоагулянт, выявленный в плазме крови при двух исследованиях или более с промежутком не менее 12 нед согласно рекомендациям Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (International society on thrombosis and haemostasis, ISTH).
- Антитела к кардиолипину изотипов IgG и/или IgM, выявленные в сыворотке или плазме крови в средних или высоких титрах при двух исследованиях или более с промежутком не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
- Антитела к β_2 -гликопротеину-1 изотипов IgG и/или IgM, выявленные в сыворотке или плазме крови в высоких титрах при двух исследованиях или более с промежутком не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

• Между эпизодами, отвечающими условиям клинических и лабораторных критериев АФС, не должно пройти 12 нед и более (но меньше

5 лет). Изолированного выявления антифосфолипидных АТ для вынесения диагноза АФС недостаточно.

- Квалифицированную медицинскую помощь при АФС оказывают совместно ревматолог, гематолог и акушер-гинеколог.
- При обнаружении антифосфолипидных АТ пациентке с тремя эпизодами невынашивания и более на прегравидарном этапе назначают профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты. После положительного теста на беременность дополнительно используют профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина²⁶.

Комментарий. Глюкокортикоиды не улучшают исходы беременности при АФС и повышают вероятность АГ и ГСД.

5.6. Прегравидарная тактика при врождённой дисфункции коры надпочечников

Регламентирующий документ. Клинические рекомендации РАЭ «Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врождённой дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте» (2016)²⁷.

Влияние на фертильность и течение беременности. В рутинной практике акушер-гинеколог обычно встречает пациенток с неклассической формой ВДКН. Квалифицированную медицинскую помощь при ВДКН оказывают совместно эндокринолог и акушер-гинеколог.

При неклассической форме ВДКН обычно зачатие происходит самопроизвольно, однако характерно невынашивание беременности на ранних сроках⁹.

- Для диагностики ВДКН рекомендуют определять уровень 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови в ранние утренние часы, исследование выполняют строго вне беременности.

Комментарий. Базальные концентрации этого гормона менее 6 нмоль/л (менее 2 нг/мл) исключают ВДКН, базальные концентрации 17-ОН-прогестерона 30 нмоль/л (10 нг/мл) и более — подтверждают диагноз^{9,27}. При получении «пограничных результатов» базальных концентраций (6–30 нмоль/л, или 2–10 нг/мл) целесообразно выполнить пробу с аналогом АКГТ (в РФ зарегистрирован только препарат тетракозактида пролонгированного действия «Синактен депо» для внутримышечного введения). Стимулированные

концентрации 17-ОН-прогестерона 30 нмоль/л (10 нг/мл) и более также подтверждают диагноз ВДКН.

- Назначать пациенткам с ВДКН глюкокортикоиды следует только по строгим показаниям. Наличие в анамнезе ПНБ — одно из них⁹.

Комментарий. Женщинам назначают глюкокортикоиды с наиболее физиологическим профилем действия — гидрокортизон или преднизолон. Метилпреднизолон или дексаметазон как препараты с более длительным периодом полувыведения и усиленными противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами в настоящее время не используют.

- Цель лечения пациенток с ВДКН — поддержание концентрации андрогенов в пределах «высоко нормальных» референсных значений; при этом уровень 17-ОН-прогестерона может оставаться повышенным. Средние дозы преднизолона для компенсации гиперандрогении составляют 2,5–5 мг/сут²⁸.

Комментарий. После подбора дозы глюкокортикоидов женщина принимает их постоянно. Если на этом фоне наступит беременность, дозу не меняют. Пациентку наблюдают совместно акушер-гинеколог и эндокринолог; решение о возможной отмене глюкокортикоидов во второй половине гестации принимают коллегиально.

- При планировании беременности у пациенток с бесплодием и ВДКН рекомендован перевод на глюкокортикоиды.

Комментарий. Основным критерий компенсации у пациенток с бесплодием и ВДКН — восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После зачатия дозу глюкокортикоидов обычно не меняют. Дополнительных лабораторных тестов не используют.

- Если до беременности пациентке не требовалась заместительная терапия глюкокортикоидами, назначать её в I триместре не рекомендовано.

5.7. Мужской фактор привычного невынашивания беременности

- В супружеских парах с ПНБ обследование мужчин и коррекцию диагностированных у них нарушений осуществляет уролог-андролог.

Комментарий. При отказе или недоступности медицинской помощи врач акушер-гинеколог может самостоятельно рекомендовать одновременное обследование пары на ИППП, а также спермограмму²⁹. При выявленной ИППП показано одновременное лечение обоих партнёров³⁰.

У мужчин из пар с невынашиванием беременности ранних сроков резко снижено содержание гликоделина в сперме; оценку этого параметра можно считать перспективной.

Примерно в половине случаев ПНБ его причины остаются невыясненными. Исследователи полагают, что значительная доля таких ПНБ связана с мужским фактором (поскольку источник 50% генетического материала эмбриона и плаценты — мужская гамета). Хромосомные аномалии и фрагментация ДНК сперматозоидов могут препятствовать как зачатию, так и нормальному течению беременности³¹.

Мужские факторы риска репродуктивных потерь в паре включают^{6,29}:

- бесплодие и неудачи ЭКО в анамнезе;
- наличие в паре перенесённых и имеющихся в настоящее время заболеваний половых органов (прежде всего таких инфекций, как ВПГ, ВПЧ, рецидивирующий кандидоз);
- наличие в анамнезе травм и операций на половых органах;
- редкую половую жизнь;
- потери беременности у различных партнёров;
- внематочную беременность, тяжёлую ПЗ в анамнезе женщины;
- перинатальные репродуктивные потери.

6. МЕРОПРИЯТИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ В ПЕРИОД ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

При подготовке пары к беременности необходимо придерживаться принципа минимальной достаточности и целесообразности.

Избегать избыточных медицинских вмешательств и консультаций специалистов. 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.

Не допускать полипрагмазии. При одномоментном назначении пяти наименований лекарственных препаратов и более (или десяти наименований и более при курсовом лечении) лечащий врач обязан направить пациента на консультацию к клиническому фармакологу.

Не назначать противомикробную терапию с профилактической целью, в том числе необоснованную санацию влагалища.

Не рекомендован профилактический приём витаминно-минеральных комплексов и БАД на фоне сбалансированного питания, без учёта реальной потребности в конкретных микронутриентах. Подобные нарушения могут спровоцировать у пациентов гипervитаминоз и набор избыточной массы тела, повышающие перинатальные риски и вероятность осложнений гестации.

7. ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Наступление беременности — важное событие в жизни каждой женщины. Кто-то планирует его заранее, а у многих просто «так получилось» — и тогда решение вынашивать ребёнка или делать аборт принимают уже после зачатия. Вместе с тем искусственное прерывание беременности наносит серьёзный вред женскому организму и не должно восприниматься как замена противозачаточным средствам. Ответ на вопрос **«Хочу ли я ребёнка в ближайшем будущем?»** нужно знать всегда.

Безусловно, все, кто отвечает на него «да», надеются, что беременность будет протекать нормально, роды пройдут без осложнений, а ребёнок родится здоровым. Однако не все знают, что к ней нужно готовиться — это называется **«прегравидарная подготовка»**. Современная наука доказала, что **шансы на успех будут гораздо выше**, если заранее следовать нескольким простым правилам.

Первое: нужно **рассказать своему врачу, что вы хотели бы родить ребёнка** в течение ближайшего года или двух. Этого времени вполне достаточно, чтобы пройти необходимое обследование и выявить так называемые «факторы ри-

ска», провести лечение имеющихся заболеваний и скорректировать образ жизни (это касается **как самой женщины, так и мужчины**).

Второе: **стоит серьёзно отнестись к рекомендациям в отношении питания, физической активности, курения, употребления алкоголя и некоторых лекарств.** Все это действительно влияет на возможность зачатия, ход беременности и здоровье будущего ребёнка.

Третье: **нужно провести лечение имеющихся заболеваний и сделать прививки** от тех болезней, которые могут повлиять на исход беременности. **На это время стоит подобрать надёжный и удобный для вас метод контрацепции.** Это поможет сделать акушер-гинеколог.

Четвёртое: **не нужно покупать в аптеке различные «витамины для беременных» и пищевые добавки** — далеко не все они могут принести реальную пользу. Не стоит ориентироваться на рекламу или советы на интернет-форумах: потребности в минералах и витаминах могут быть разными. **Подобрать по-настоящему эффективный препарат** может только врач.

8. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА

Целевая аудитория: врачи акушеры-гинекологи; врачи других специальностей, занимающиеся оказанием медицинской помощи женщинам; врачи-урологи; акушерки и фельдшера.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности [исходы] являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности [исходы] являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация, отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности [исходы] являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Порядок обновления клинического протокола.

Клинический протокол пересматривается не реже 1 раза в 3 года и не чаще 1 раза в 6 мес.

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Литература к разделу 1

1. Meeting to develop a global consensus on pre-conception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva: WHO, 2012. 67 p. — URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78067/9789241505000_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Международное техническое руководство по сексуальному образованию / ЮНЕСКО, Секретариат ЮНЭЙДС, ЮНФПА, ЮНИСЕФ, «ООН-Женщины», ВОЗ. 2018. — URL: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260770_rus.
3. Sexuality education in Europe and Central Asia: state of the art and recent developments. An overview of 25 countries (2018). — URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/379054/BZgA_IP-PFEN_ComprehensiveStudyReport_Online.pdf.
4. Council of Europe convention on the protection of children against sexual exploitation and sexual abuse/ CETS No. 201. Lanzarote, 25.10.2007. — URL: <https://www.coe.int/ru/web/conventions/full-list/-/conventions/webContent/8616916>.
5. Family Planning. A global handbook for providers. Updated 3rd ed. WHO, 2018. — URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf;jsessionid=9FCE120789E38CB-D7180182E22F8E0E0?sequence=1>.
6. Shachar B.Z. et al. Interpregnancy interval and obstetrical complications // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2012. [PMID: 22990461]
7. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Князев С.А. Акушерский риск. Максимум информации — минимум опасности для матери и младенца. М.: Эксмо-Пресс, 2009.
8. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, в. 2.0. М.: StatusPraesens, 2017. 870 с.
9. Goodwin J.W., Dunne J.T., Thomas B.W. Antepartum identification of the fetus at risk // *Can. Med. Assoc. Jv.* 1969. Oct 18. Vol. 101. №8. [PMID: 5348484]
10. Об утверждении инструктивно-методических указаний по организации работы женской консультации: Приказ Минздрава СССР от 22 апреля 1981 года №430.
11. Радзинский В.Е. и др. Женская консультация. М.: ГЭОТАР-медиа, 2020.
12. Bellizzi S. et al. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries // *Contraception.* 2020. Jan. [PMID: 31655068]
13. Lassi Z.S. et al. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/ radiation exposure // *Reprod Health.* 2014. Sep 26. [PMID: 25415846]
14. Van Elten T.M. et al. Preconception lifestyle and cardiovascular health in the offspring of overweight and obese women // *Nutrients.* 2019. Oct. [PMID: 31615021]
15. Legro R.S. et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Jul. Vol. 101. №7. P. 2658–2666. [PMID: 27172435]
16. Marchi J. et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes. Rev.* 2015. Aug. [PMID: 26016557]
17. Dean S.V. et al. Preconception care: nutritional risks and interventions // *Reprod. Health.* 2014. Sep 26. [PMID: 25415364]
18. 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]
19. 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]
20. 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]
21. 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]
22. 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]
23. Lassi Z.S. et al. Preconception care: preventing and treating infections // *Reprod. Health.* 2014. Sep 26. [PMID: 25415557]
24. Lassi Z.S. et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health // *Reprod. Health.* 2014. Sep 26. [PMID: 25415675]
25. Blom K. et al. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Manage-

- ment Guidelines // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Nov 7. [PMID: 28522651]
26. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоєдов 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.
27. 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]
28. 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]
29. 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]
30. 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>.
31. Liu L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 2151–2161. [PMID: 22579125]
32. 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/.
33. 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]
34. Chen I., Jhangri G.S., Lacasse M et al. Relationship Between Interpregnancy Interval and Adverse Perinatal and Neonatal Outcomes in Northern Alberta // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37. №7. P. 598–605. [PMID: 26366816]
35. Conde-Agudelo A. et al. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis // JAMA. 2006. Apr 19. Vol. 295. №15. P. 1809–1823. [PMID: 16622143]
36. Conde-Agudelo A. et al. Effect of the interpregnancy interval on perinatal outcomes in Latin America // Obstet. Gynecol. 2005. Aug. Vol. 106. №2. P. 359–366. [PMID: 16055588]
37. Emily A DeFranco E.A. et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity // Am J Obstet Gynecol. 2015. Mar. Vol. 212. №3. P. 386.e1–9. [Epub 2014 Nov 15] [PMID: 25460837]
38. Zhu B.P. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005. Apr. Vol. 89. Suppl. 1. P. S25–33. [PMID: 15820365]
39. Infant and young child feeding. 2020. — URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
40. Rodrigues T., Barros H. Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. Feb. [PMID: 17490802]
41. Conde-Agudelo A. et al. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis // JAMA. 2006. Apr 19. Vol. 295. №15. P. 1809–1823. [PMID: 16622143]
42. De Weger F.J. et al. Advanced maternal age, short interpregnancy interval, and perinatal outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. May. Vol. 204. №5. P. 421.e1–9. [Epub 2011 Feb 2] [PMID: 21288503]
43. Salihi H.M. et al. The impact of birth spacing on subsequent fetot-infant outcomes among community enrollees of a federal healthy start project // J. Community Health. 2012. Feb. Vol. 37. №1. P. 137–142. [PMID: 21656254]
44. Conde-Agudelo A., Belizán J.M. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study // BMJ. 2000. Nov 18. [PMID: 11082085]
45. Darios Getahun D. et al. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption // Obstet. Gynecol. 2006. Apr. [PMID: 16582111]
46. Blumenfeld Y.J. et al. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Aug. [PMID: 24631707]
47. Conde-Agudelo A. et al. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Apr. Vol. 196. №4. P. 297–308. [PMID: 17403398]
48. A Conde-Agudelo A., Belizán J.M. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study// BMJ. 2000. Nov 18. [PMID: 11082085]
49. Cheslack-Postava K. et al. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births // Pediatrics. 2011. Feb. Vol. 127. №2. P. 246–253. [Epub 2011 Jan 10] [PMID: 21220394]
50. Gunawardana L. et al. Pre-conception inter-pregnancy interval and risk of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2011. Oct. Vol. 199. №4. P. 338–339. [Epub 2011 Aug 4] [PMID: 21816866]

51. Conde-Agudelo A. et al. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis // *JAMA*. 2006. Apr 19. Vol. 295. №15. P. 1809–1823. [PMID: 16622143]
52. Regan A.K. et al. A population-based matched-sibling analysis estimating the associations between first interpregnancy interval and birth outcomes // *Am. J. Epidemiol.* 2019. Jan 1. [PMID: 30188970]
53. DeFranco E.A. et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Mar. Vol. 212. №3. P. 386.e1–9. [Epub 2014 Nov 15] [PMID: 25460837]
54. McKinney D. et al. The influence of interpregnancy interval on infant mortality // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Mar. Vol. 216. №3. P. 316.e1–316.e9. [Epub 2016 Dec 27] [PMID: 28034653]
55. Getahun D. et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Jun. Vol. 202. №6. P. 570.e1–6. [Epub 2010 Feb 4] [PMID: 20132922]
56. Chen I. et al. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Jun. Vol. 210. №6. P. 564.e1–8. [Epub 2014 Feb 6] [PMID: 24508646]
57. Skjaerven R. et al. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* 2002. Jan 3. Vol. 346. №1. P. 33–38. [PMID: 11778000]
58. Mostello D. et al. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Aug. Vol. 187. №2. P. 425–459. [PMID: 12193937]
59. Zhu B.-P. et al. Labor dystocia and its association with interpregnancy interval // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Jul. Vol. 195. №1. P. 121–128. [Epub 2006 Apr 25] [PMID: 16635468]
60. DeFranco E.A. et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Mar. Vol. 212. №3. P. 386.e1–9. [Epub 2014 Nov 15] [PMID: 25460837]
61. Trostad L.I. et al. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia // *Int. J. Epidemiol.* 2001. Dec. Vol. 30. №6. P. 1317–1322. [PMID: 11821338]
62. Rodrigues T., Barros H. Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Feb. Vol. 136. №2. P. 184–188. [Epub 2007 May 9] [PMID: 17490802]
63. Ye L. et al. Systematic review of the effects of birth spacing after cesarean delivery on maternal and perinatal outcomes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019. Oct. Vol. 147. №1. P. 19–28. [Epub 2019 Jul 9] [PMID: 31233214]
64. Quinn M.M. et al. Interpregnancy interval and singleton live birth outcomes from in vitro fertilization // *Obstet. Gynecol.* 2018. Jul. Vol. 132. №1. P. 115–121. [PMID: 29889753]
65. 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]
66. 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]
67. Schummers L. Association of short interpregnancy interval with pregnancy outcomes according to maternal age // *JAMA Intern Med.* 2018. Dec 1. Vol. 178. №12. P. 1661–1670. [PMID: 30383085]
68. Kangatharan C., Labram S., Bhattacharya S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2017. Mar 1. Vol. 23. №2. P. 221–231. [PMID: 27864302]
69. Gong X. et al. Pregnancy loss and anxiety and depression during subsequent pregnancies: data from the C-ABC study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Jan. Vol. 166. №1. P. 30–36. [Epub 2012 Nov 10] [PMID: 23146315]
70. DaVanzo J. et al. Effects of interpregnancy interval and outcome of the preceding pregnancy on pregnancy outcomes in Matlab, Bangladesh // *BJOG*. 2007. Sep. Vol. 114. №9. P. 1079–1087. [Epub 2007 Jul 6] [PMID: 17617195]
71. Regan A.K. et al. Association between interpregnancy interval and adverse birth outcomes in women with a previous stillbirth: an international cohort study // *Lancet*. 2019. Apr 13. Vol. 393. №10180. P. 1527–1535. [Epub 2019 Feb 28] [PMID: 30827781]
72. 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/>.
73. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. ВОЗ, 2017. — URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf?ua=1.
74. Contraceptive eligibility for women at high risk of HIV. World Health Organization, 2019. — URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326653/9789241550574-eng.pdf?ua=1>.
75. Berens P., Labbok M. ABM clinical protocol №13: contraception during breastfeeding, Revised 2015 // *Breastfeed Med*. 2015. Vol. 10. №1. P. 3–12. [PMID: 25551519]

76. 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]

77. Baş E.K. et al. Maternal Characteristics and Obstetric and Neonatal Outcomes of Singleton Pregnancies Among Adolescents // *Med Sci Monit*. 2020. Feb 22. Vol. 26. P. e919922. [PMID: 32087083]

78. Schimmel M.S. et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Apr. Vol. 291. №4. P. 793–798. [Epub 2014 Sep 17] [PMID: 25227657]

Литература к разделу 2

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ.

2. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Проект приказа Минздрава России. — URL: <https://regulation.gov.ru/projects#departments=11&StartDate=3.8.2020&EndDate=3.8.2020&npr=106754>.

3. Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению: Приказ Минздравсоцразвития России от 15 мая 2012 года №543н.

4. Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг: Постановление Правительства РФ от 4 октября 2012 года №1006.

5. Berghella V. *Obstetric Evidence Based Guidelines 3rd edition*. CRC Press, 2017. P. 1–11.

6. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling // *Obstet. Gynecol.* 2019. Jan. Vol. 133. №1. P. e78–e89. [PMID: 30575679]

7. 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]

8. Adepu R., Swam M.K. Development and evaluation of patient information leaflets (PIL) usefulness // *Ind. J. Pharm. Scien.* 2012. Vol. 74. №2. P. 174–178. [PMID: 23326002]

9. 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]

10. Young A. et al. What do patients want? Tailoring medicines information to meet patients' needs // *Res. Social. Adm. Pharm.* 2017. Nov. Vol. 13. №6. P. 1186–1190. [Epub 2016 Oct 26] [PMID: 27818214]

11. Body mass index — BMI. WHO. — URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.

12. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, 8–11 December 2008. — URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1.

13. Артериальная гипертензия у беременных: Клинические рекомендации. М., 2016.

14. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения: Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года №124н.

15. Соловьёва А.В. Анемии и репродуктивное здоровье. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2019.

16. 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]

17. 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]

18. 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]

19. 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]

20. Lassi Z.S. et al. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure // *Reprod Health.* 2014. Sep 26. Vol. 11. Suppl. 3. P. S6. [Epub 2014 Sep 26] [PMID: 25415846]

21. 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/>.

22. 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.

23. 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]

24. Gavalier J.S. Alcoholic beverages as a source of estrogens // *Alcohol Health Res World.* 1998. Vol. 22. №3. P. 220–227. [PMID: 15706799]

25. 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]
26. 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]
27. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд., испр. и доп. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 798 с.
28. Obesity in Pregnancy. Practice Bulletin №156 ACOG. 2015. — URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2015/12/obesity-in-pregnancy>.
29. Yuan X. et al. Association between prepregnancy body mass index and risk of congenital heart defects in offspring: an ambispective observational study in China // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Aug 4. Vol. 20. №1. P. 444. [PMID: 32753039]
30. 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]
31. Levitas E. et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples // *Fertil. Steril.* [Internet]. 2005. Vol. 83. №6. P. 1680–1686.
32. Elzanaty S., Malm J., Giwercman A. Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory sex gland secretions and their relationship to sperm motility // *Hum Reprod* [Internet]. 2005. Vol. 20. №1. P. 221–225.
33. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 года №125н.
34. 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]
35. 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]
36. 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]
37. 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]
38. 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]
39. 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]
40. 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]
41. 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. 1014–1022. [PMID: 18353905.]
42. 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]
43. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. — URL: https://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/en/.
44. De-Regil L.M. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Systematic Review.* 2015. — URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007950.pub3/full>.
45. Brämstig 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]
46. Hanson M.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First» // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. Oct. Vol. 131. Suppl. 4. P. S213–253. [PMID: 26433230]
47. Wang M. et al. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects // *Acta Paediatr.* 2013. Vol. 102. №9. P. 908–913.
48. Blumer I. et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 98. №11. P. 4227–4249.
49. Greenberg J.A. et al. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Preven-

- tion // *Rev. Obstet. Gynecol. Summer*. 2011. Vol. 4. №2. P. 52–59. [PMID: 22102928]
50. Bayes J. et al. The Bioavailability of Various Oral Forms of Folate Supplementation in Healthy Populations and Animal Models: A Systematic Review // *J. Altern. Complement. Med.* 2019. Feb. Vol. 25. №2. P. 169–180. [Epub 2018 Jul 16] [PMID: 30010385]
51. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: WHO. — URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204761/9789241510196_eng.pdf?sequence=1/
52. Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. WHO. — URL: https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iron_women/en/.
53. Harding K.B. et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Mar 5. Vol. 3. Iss. 3. Art. №CD011761. [PMID: 28260263]
54. WHO. Iodine supplementation in pregnant and lactating women. Geneva: World Health Organization; 2016. — URL: https://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/.
55. De-Regil L.M. et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period // *Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
56. Cobra C. et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation // *Journal of Nutrition*. 1997. Vol. 127. P. 574–578.
57. Zimmermann M.B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. 108–117.
58. Rosen C.J. et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement // *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33. №3. P. 456–492. [PMID: 22596255]
59. Lucas R.M. et al. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status // *Nutr. Rev.* 2008. Vol. 66. №12. P. 710–720. [PMID: 19019040]
60. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C., USA: The National Academies Press, 1997.
61. Leffelaar E.R. et al. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multiethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. №1. P. 108–117. [PMID: 20193097]
62. Gernand A.D. et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D and Measures of Newborn and Placental Weight in a U.S. Multicenter Cohort Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. №1. P. 398–404 [PMID: 23162094]
63. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов. М., 2020.
64. Мейя Л., Резеберга Д. Надлежащее питание при планировании беременности и во время беременности — основа здорового начала жизни: Рекомендации для специалистов в области здравоохранения. Европейское бюро ВОЗ, 2016. — URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/337565/Latvia-nutrition-during-pregnancy_RUS-with-cover.pdf.
65. Robert M. Greenhagen R.A. et al. Serum vitamin D and diabetic foot complications // *Diabet Foot Ankle*. 2019. Vol. 10. №1. P. 1579631. [PMID: 30815231]
66. Mumford S.L., Chavarro J.E., Zhang C. et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103. №3. P. 868–877. [PMID: 26843151]
67. Stanhiser J. et al. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability // *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 3. P. e28.
68. Bakoui F. et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020. Jan. Vol. 59. №1. P. 8–15. [PMID: 32039806]
69. Innis S.M. Fatty acids and early human development // *Early Hum. Dev.* 2007. Vol. 83. №12. P. 761–766. [PMID: 17920214]
70. 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]
71. 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]
72. 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]
73. Middleton P. et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. [PMID: 30480773]
74. Рекомендательные уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2 апреля 2004 года).

75. 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]
76. Leitch H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007 Jun. Vol. 21. №3. P. 375–390. Epub 2007 Jan 22] [PMID: 17241817]
77. Bothuyn-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]
78. Hillier S.L. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Dec 28. Vol. 333. №26. P. 1737–1742. [PMID: 7491137]
79. Kahwati L.C. et al. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA.* 2020. Apr 7. Vol. 323. №13. P. 1293–1309. [PMID: 32259235]
80. Owens D.K. et al. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force // *JAMA.* 2020. Apr 7. Vol. 323. №13. P. 1286–1292. [PMID: 32259236]
81. Van Oostrum N. et al. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* 2013. Jul. 28. №7. P. 1809–1815. [Epub 2013 Mar 29] [PMID: 23543384]
- transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS.* 2018. Vol. 29. №13. P. 1258–1272. [PMID: 30049258]
5. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2019. Vol. 38. №2. P. 233–239. [PMID: 30467614]
6. Hočevár K., Maver A., Vidmar Šimic M. et al. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery // *Front Med (Lausanne).* 2019. Vol. 6. P. 201. [PMID: 31552254]
7. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // *BMC Infect Dis.* 2011. [PMID: 21223574]
8. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G. et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility // *Sex Transm Infect.* 2016. Vol. 92. №6. P. 441–446. [PMID: 26825087]
9. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O. et al. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2020. Vol. 39. №7. P. 1221–1230. [PMID: 32036466]
10. 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.
11. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. и др. Двухэтапная терапия при остром вагините: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования «ДеФиле» // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2019. №5 (61). С. 51–54.
12. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 10. Iss. 10. Art. №CD011701. [PMID: 27696372]
13. Güdücü N., Gönenç G., Işçi H. et al. Clinical importance of detection of bacterial vaginosis, trichomonas vaginalis, candida albicans and actinomyces in Papanicolaou smears // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 39. №3. P. 333–336. [PMID: 23157037]
14. Pramanick R., Mayadeo N., Warke H. et al. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? // *Microb. Pathog.* 2019. Vol. 134. P. 103599. [PMID: 31212037]

Литература к разделу 3

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019. С. 57.
2. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS.* 2018. Vol. 29. №13. P. 1258–1272.
3. Diseases characterized by vaginal discharge: 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. — URL: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/vaginal-discharge.htm>.
4. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually

15. Crouss T., Sobel J.D., Smith K., Nyirjesy P. Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2018. Vol. 22. №4. P. 382–386. [PMID: 29975334]
16. Maraki S., Mavromanolaki V.E., Stafylaki D. et al. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis // *Mycoses.* 2019. Vol. 62. №8. P. 692–697. [PMID: 31132175]
17. Hassan M.F., Rund N.M.A., El-Tohamy O. et al. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study // *Infect Dis Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 2020. P. 5842150. [PMID: 32395067]
18. Ghosh A.P., Aycok C., Schwebke J.R. In Vitro Study of the Susceptibility of Clinical Isolates of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole and Secnidazole // *Antimicrob Agents Chemother.* 2018. Vol. 62. №4. P. e02329 17. [PMID: 29439963]
19. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. — URL: http://www.fasgo.org.ar/images/2017_European_guideline_for_the_management_of_pelvic_inflammatory_disease.pdf.
20. Pelvic Inflammatory Disease (PID). — URL: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>.
21. ACOG. Pelvic Inflammatory Disease (PID). — URL: <https://www.acog.org/store/products/patient-education/pamphlets/gynecologic-problems/pelvic-inflammatory-disease>.
22. Trent M., Bass D., Ness R.B., Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study // *Sex Transm. Dis.* 2011. Vol. 38. №9. P. 879–881. [PMID: 21844746]
23. Ah-Kit X., Hoarau L., Graesslin O., Brun J.L. Suivi et conseils après infection génitale haute. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF [Follow-up and counselling after pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2019. Vol. 47. №5. P. 458–464. [PMID: 30878686]
24. Herzog S.A., Heijne J.C., Althaus C.L., Low N. Describing the progression from *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies // *Sex Transm. Dis.* 2012. Vol. 39. №8. P. 628–637. [PMID: 22801346]
25. Cina M., Baumann L., Egli-Gany D. et al. Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis // *Sex Transm. Infect.* 2019. Vol. 95. №5. P. 328–335. [PMID: 31055469]
26. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Sex Transm. Infect.* 2019. Vol. 95. №1. P. 21–27. [PMID: 30341232]
27. Noventa M., Gizzo S., Saccardi C. et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review // *J Ovarian Res.* 2016;9(№1):74. Published 2016. [PMID: 27809927]
28. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M. et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. №1. P. 103–112.e1. [PMID: 29908776]
29. McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. №4. P. 927–931. [PMID: 26207958]
30. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty éndometrial'noí disfunktsii, obuslovlénnoí khronicheskím éndometritóm [Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects] // *Arkh Patol.* 2017. Vol. 79. №6. P. 22–29. [PMID: 29265074]
31. Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure [published correction appears in *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):411] // *Fertil Steril.* 2018;109(№5):832–839. [PMID: 29778382]
32. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 78. №5. P. 10.1111/aji.12719. [PMID: 28608596]
33. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y. et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series // *BMC Womens Health.* 2018. Vol. 18. №1. P. 197. Published 2018 [PMID: 30518370]
34. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30. №2. P. 323–330. [PMID: 25385744]
35. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 79. №1. P. 10.1111/aji.12782. [PMID: 29135053]
36. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N. et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient

- with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis // *In Vivo*. 2019. Vol. 33. №2. P. 515–521. [PMID: 30804135]
37. Kovaleva Y.V. Primenenie nizkochastotnogo ul'trazvuka v kompleksnoy terapii i reabilitatsii patsientok s khronicheskim éndometritom [The application of low-frequency ultrasound for the comprehensive treatment and rehabilitation of the patients presenting with chronic endometritis] // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech Fiz. Kult.* 2017. Vol. 94. №3. P. 32–38. [PMID: 28884736]
38. Skoropatskaya O.A., Remneva O.B., Yavorskaya S.D., Levchenko I.M. Pregravidarnaia podgotovka patsientok s khronicheskim éndometritom: otsenka éffektivnosti fito- i fizioterapii [The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy] // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech Fiz. Kult.* 2018. Vol. 95. №4. P. 41–47. [PMID: 30168513]
39. Реабилитация эндометрия после потери беременности // *Гинекология*. 2009. Т. 11. №4. С. 55–58.
40. Деликатному эндометрию деликатный подход. Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2014. №4 (21). С. 55–60.
41. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации. М., 2017. С. 53.
42. Pandey D., Solleti V., Jain G. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications // *Infect Dis Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 2019. P. 4376902. [Published 2019] [PMID: 31019362]
43. Xiong Y.Q., Mo Y., Luo Q.M. et al. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018. Vol. 83. №5. P. 417–427. [PMID: 29649818]
44. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации. М., 2015. С. 49.
45. Socg clinical practice guideline. The Management of Uterine Leiomyomas // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015. Vol. 37. №2. P. 157–178. — [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30338-8/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30338-8/pdf).
46. Karlsen K., Hrobjartsson A., Korsholm M. et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review // *Arch Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297. №1. P. 13–25. [PMID: 29052017]
47. URL: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-018-0420-1>.
48. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence // *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(№8):483–491 [PMID: 11496160]
49. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. №4. P. 1215–1223. [PMID: 18339376]
50. Ahdad-Yata N., Fernandez H., Nazac A. et al. Fertilité après résection hystéroscopique de myomes sous-muqueux chez des patientes infertiles [Fertility after hysteroscopic resection of submucosal myoma in infertile women] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016. Vol. 45. №6. P. 563–570. [PMID: 26321611]
51. Metwally M., Farquhar C.M., Li T.C. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? // *Reprod. Biomed Online*. 2011. Vol. 23. №1. P. 2–14. [PMID: 21549642]
52. Эндометриоз: Российские клинические рекомендации. М., 2016. — URL: <https://spnavigatork.ru/document/6a12b701-cc27-4708-abc5-89299e770bbc>.
53. Johnson N.P., Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. №6. P. 1552–1568. [PMID: 23528916]
54. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. №3. P. 400–412. [PMID: 24435778]
55. Saridogan E., Becker C.M. et al.; Working group of ESGE, ESHRE, and WES. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma // *Gynecol Surg.* 2017. Vol. 14. №1. P. 27. [PMID: 29285022]
56. Keckstein J., Becker C.M. et al.; Working group of ESGE, ESHRE, and WES. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis // *Hum. Reprod. Open*. 2020. Vol. 2020. №1. P. hoaa002. [PMID: 32064361]
57. Endometriosis: diagnosis and management. 2017. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
58. Hughes E., Brown J., Collins J.J. et al. Ovulation suppression for endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 3. Art. №CD000155. [PMID: 17636607]
59. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 1. Art. №CD004635. [PMID: 16437491]
60. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. Art. №CD011031. [PMID: 24696265]
61. Alborzi S., Zahiri Sorouri Z., Askari E. et al. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Reprod. Med. Biol.* 2019. Vol. 18. №4. P. 312–322. [Published 2019] [PMID: 31607791]

62. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Vol. 3. Art. №CD009590. [Published 2014] [PMID: 24610050]
63. Hwang H., Chung Y.J., Lee S.R. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018. Sep. Vol. 61. №5. P. 553–564.
64. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2. Art. №CD004992. [PMID: 18425908]
65. Yap C., Furness S., Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 3. Art. №CD003678. [PMID: 15266496]
66. Somigliana E., Garcia-Velasco J.A. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. №4. P. 764–770. [PMID: 26342244]
67. Benaglia L., Cardellicchio L., Leonardi M. et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles // *Reprod Biomed Online.* 2014. Vol. 29. №5. P. 606–611. [PMID: 25246118]
68. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации. М., 2015. С. 22.
69. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации М., 2019.
70. 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]
71. 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]
72. 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]
73. Balen A.H., Morley L.C., Misso M. et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22. №6. P. 687–708. [PMID: 27511809]
74. Morgante G., Cappelli V., Troia L., De Leo V. Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2020. Vol. 25. №3. P. 176–181. [PMID: 32191532]
75. Asemi Z., Karamali M., Esmailzadeh A. Metabolic response to folate supplementation in overweight women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Mol. Nutr. Food Res.* 2014. Vol. 58. №7. P. 1465–1473. [PMID: 24828019]
76. Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2016. — URL: https://rae.org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf.
77. Melo A.S., Ferriani R.A., Navarro P.A. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice // *Clinics (Sao Paulo).* 2015. Vol. 70. №11. P. 765–769. [PMID: 26602525]
78. Очерки эндокринной гинекологии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и др.; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 576 с.
79. RCOG Green-top Guideline No. 45, Oct. 2015. — URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg45/>.
80. Osser O.V., Jokubkiene L., Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 35. №1. P. 75. [PMID: 20034000]
81. Vikhareva Osser O., Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. №3. P. 525. [PMID: 21343754]
82. Schepker N., Garcia-Rocha G.J., Von Versen-Höyneck F. et al. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women // *Arch Gynecol. Obstet.* 2015. Jun. Vol. 291. №6. P. 1417–1423. [PMID: 25516174]
83. Klemm P., Koehler C., Mangler M. et al. Laparoscopic and vaginal repair of uterine scar dehiscence following cesarean section as detected by ultrasound // *J. Perinat. Med.* 2005. Vol. 33. №4. P. 324. [PMID: 16207118]
84. Donnez O., Jadoul P., Squifflet J., Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. №4. P. 974 [PMID: 17624346]
85. Landon M.B., Frey H. MSCI Uterine rupture: After previous cesarean delivery, UpToDate, Jul. 2020.

Литература к разделу 4

1. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

2. Schummers L., Hutcheon J.A., Bodnar L.M. et al. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform pre-pregnancy weight loss counseling // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. №1. P. 133–143. [PMID: 25560115]
3. Abell S., Nankervis A., Kha, K., Teede H. Type 1 and Type 2. Diabetes Preconception and in Pregnancy: Health Impacts, Influence of Obesity and Lifestyle, and Principles of Management // *Seminars in Reproductive Medicine.* 2016. Vol. 34. №02. P. 110–120. [PMID: 26854707]
4. Celik C., Tasdemir N., Abali R. et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. №4. P. 1123–8.e1. [PMID: 2450289]
5. Ng N.Y.H., Jiang G., Cheung L.P. et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study // *PLoS Med.* 2019. Vol. 16. №10. P. e1002953. [PMID: 31652273]
6. Rafiq S., Jeppesen P.B. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. №9. P. 1182. [Published 2018 Aug 28] [PMID: 30154381]
7. Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2016. С. 39. — URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf.
8. Лечение морбидного ожирения у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2016. С. 39. — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klin_rek_mo_2016.pdf.
9. Peirson L., Douketis J., Ciliska D. et al. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ Open.* 2014. Vol. 2. №4. P. E306–E317. [PMID: 25485258]
10. Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence // *Hum. Reprod Update.* 2017. Vol. 23. №6. P. 681–705. [PMID: 28961722]
11. Khera R., Murad M.H., Chandar A.K. et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA.* 2016. Sep 6. Vol. 316. №9. P. 995. [PMID: 27299618]
12. O'Brien P.E., Hindle A., Brennan L. et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding // *Obes. Surg.* 2019. [PMID: 30293134]
13. Lentferink Y.E., Knibbe C.A.J., Van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review // *Drugs.* 2018. Vol. 78. №18. P. 1887–1901. [PMID: 30511324]
14. Ning H.H., Le J., Wang Q. et al. The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis // *Endocrine.* 2018. Vol. 62. №3. P. 528–534. [PMID: 30151735]
15. FIGO committee reports «Best practice in maternal–fetal medicine». — URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jjgo.2014.10.011>.
16. O'Malley E.G., Reynolds C.M.E., Cawley S. et al. Folate and vitamin B12 levels in early pregnancy and maternal obesity // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 231. P. 80–84. [PMID: 30336308]
17. Gao L.J., Wang Z.P., Lu Q.B. et al. Maternal overweight and obesity and the risk of neural tube defects: a case-control study in China // *Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2013. Vol. 97. №3. P. 161–165. [PMID: 23483719]
18. Planning for Pregnancy. — URL: <https://ranzcg.edu.au/womens-health/patient-information-resources/planning-for-pregnancy>.
19. Cefalo C.M.A., Conte C., Soric G.P. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // *Obesity (Silver Spring).* 2018. Vol. 26. №4. P. 651–657. [PMID: 29504254]
20. Subih H.S., Zueter Z., Obeidat B.M. et al. A high weekly dose of cholecalciferol and calcium supplement enhances weight loss and improves health biomarkers in obese women // *Nutr. Res.* 2018. Vol. 59. P. 53–64. [PMID: 30442233]
21. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2019. С. 228. — URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf.
22. Gutaj P., Zawiejska A., Wender-Ożegowska E., Brzert J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013. Vol. 123. №1–2. P. 21–28. [PMID: 23302725]
23. Mackin S.T., Nelson S.M., Wild S.H. et al. Factors associated with stillbirth in women with diabetes // *Diabetologia.* 2019. Vol. 62. №10. P. 1938–1947. [PMID: 31353418]
24. Morikawa M., Kato-Hirayama E., Mayama M. et al. Glycemic control and fetal growth of women with diabetes mellitus and subsequent hypertensive disorders of pregnancy // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. №3. P. e0230488. [PMID: 32176740]

25. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 7-1 вып. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2015. №18. С. 1–112.
26. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S114–S119. [PMID: 27979900]
27. Ekpebegh C.O., Coetzee E.J., Van der Merwe L., Levitt N.S. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents // *Diabet Med*. 2007. Vol. 24. №3. P. 253–258. [PMID: 17305787]
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). February 2015. [PMID: 25950069]
29. Mahmud M., Mazza D. Preconception care of women with diabetes: a review of current guideline recommendations // *BMC Women's Health*. 2010. Vol. 10. P. 5. — URL: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-10-5>.
30. Macintosh M.C., Fleming K.M., Bailey J.A. et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study // *BMJ*. 2006. Vol. 333. №7560. P. 177. [PMID: 16782722]
31. WHO. Periconceptual daily folic acid (400 µg) supplementation for prevention of neural tube defects. — URL: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Folic_acid.pdf.
32. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Sep;27(№9):1212] // *Thyroid*. 2017. Vol. 27. №3. P. 315–389. [PMID: 28056690]
33. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность // Поликлиника. 2014. №2. С. 1–5.
34. King J.R., Lachica R., Lee R.H. et al. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: A Review // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016. Vol. 71. №11. P. 675–685. [PMID: 27901552]
35. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мелниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 598 с.
36. Shinohara D.R., Santos T.D.S., De Carvalho H.C. et al. Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2018. Vol. 73. №4. P. 219–230. [PMID: 29701867]
37. Беременность ранних сроков. От прерваивающей подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. 800 с.
38. Yassa L., Marqusee E., Fawcett R., Alexander E.K. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. №7. P. 3234–3241. [PMID: 20463094]
39. Sullivan S.D., Downs E., Popoveniuc G. et al. Randomized Trial Comparing Two Algorithms for Levothyroxine Dose Adjustment in Pregnant Women With Primary Hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. №9. P. 3499–3507. [PMID: 28911144]
40. Женская консультация: Руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 472 с.
41. Andersen S.L., Olsen J., Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. №4. P. 1606–1614. [PMID: 26815881]
42. Andersen S.L., Olsen J., Wu C.S., Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. №11. P. 4373–4381. [PMID: 24151287]
43. Очерки эндокринной гинекологии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и др.; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 576 с.
44. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак / Под ред. В.Е. Радзинского, Р.Н. Аляутдина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 672 с.
45. Гиперпролактинемия: Клинические рекомендации. М., 2016. С. 30. — URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr85_giperprolaktinemiya.pdf.
46. Жукова Э.В., Романцова Т.И., Дзеранова Л.К. и др. Особенности течения беременности и родов у больных с синдромом гиперпролактинемии. — URL: http://www.voed.ru/giperprolakt_sindr_berem.htm.
47. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 273–288. [PMID: 21296991]
48. Hu Y., Ding Y., Yang M., Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals // *Clin. Chem. Lab Med.* 2018. Vol. 56. №5. P. 803–880. [PMID: 29194037]
49. Pacchiarotti I., Murru A., Kotzalidis G.D. et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25. №8. P. 1045–1059. [PMID: 25937241]
50. Soto-Pedre E., Newey P.J., Bevan J.S. et al. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS) //

- Clin. Endocrinol. (Oxf). 2017. Vol. 86. №1. P. 60–67. [PMID: 27434534]
51. Sharma L.K., Sharma N., Gadpayle A.K., Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism // Eur. J. Intern Med. 2016. Vol. 35. P. 106–110. [PMID: 27473607]
52. Goel P. et al. Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism // J. Clin. Diagn. Res. 2015. Vol. 9. №1. P. BC15–BC17. [PMID: 25737975]
53. Donadio F., Barbieri A., Angioni R. et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // Eur. J. Clin. Invest. 2007. Vol. 37. №7. P. 552–557. [PMID: 17576206]
54. Beda-Maluga K., Pisarek H., Komorowski J. et al. The detection of macroprolactin by precipitation and ultrafiltration methods // Endokrynol Pol. 2011. Vol. 62. №6. P. 529–536. [PMID: 22144220]
55. Šostarić M., Bokulić A., Marijančević D., Zec I. Optimizing laboratory defined macroprolactin algorithm // Biochem. Med (Zagreb). 2019. Vol. 29. №2. P. 020706. [PMID: 31223260]
56. Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A. et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis // Syst. Rev. 2012. Vol. 1. P. 33. [PMID: 22828169]
57. O'Sullivan S.M., Farrant M.T. et al. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2020. Vol. 60. №3. P. 405–411. [PMID: 31583693]
58. Sant' Anna B.G., Musolino N.R.C., Gadelha M.R. et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas // Pituitary. 2020. Vol. 23. №2. P. 120–128. [PMID: 31728906]
59. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006. Vol. 65. №2. P. 265–273. [PMID: 16886971]
60. Zamanipoor Najafabadi A.H., Zandbergen I.M., De Vries F. et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105. №3. P. e32–e41. [PMID: 31665485]
61. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2014. 16 с.
62. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц: Учебное пособие / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Протопоповой. М.: Системные решения, 2009. 80 с.
63. Horowitz K.M., Ingardia C.J., Borgida A.F. Anemia in pregnancy // Clin. Lab. Med. 2013. Vol. 33. №2. P. 281–291. [PMID: 23702118]
64. 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. №12. P. 283. [PMID: 19242589]
65. Patra S., Pasrija S., Trivedi S.S., Puri M. Maternal and perinatal outcome in patients with severe anemia in pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005. Vol. 91. №2. P. 164–165. [PMID: 16125707]
66. Стуклов Н.И. Проблема скрытых железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. — URL: <https://spnavigators.ru/document/1cecdcf1-0102-4aa4-8c4b-cd4d9f881802#fn:4>.
67. Breyman C., Honegger C., Hösli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum // Arch Gynecol. Obstet. 2017. Vol. 296. №6. P. 1229–1234. [PMID: 28940095]
68. BC Guidelines. Iron Deficiency — Diagnosis and Management. — URL: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/iron-deficiency/oral-iron>.
69. Хронический пиелонефрит у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2016. — URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-pielonefrit-u-vzroslykh_14026/.
70. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020. — URL: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#6>.
71. Anger J., Lee U., Ackerman A.L., et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline // J. Urol. 2019. Vol. 202. №2. P. 282–289. [PMID: 31042112]
72. Farkash E., Weintraub 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. №1. P. 24–27. [PMID: 22381037]
73. Kaduma J., Seni J., Chuma C. et al. Urinary Tract Infections and Pre-eclampsia among Pregnant Women Attending Two Hospitals in Mwanza City, Tanzania: A 1:2 Matched Case-Control Study // Biomed Res Int. 2019. [PMID: 31032344]
74. Юнусова Л.Н. и др. Эпидемиологические особенности заболевания хроническим пиелонефритом у женщин в период гестации // Современные проблемы науки и образования. 2015. №3. С. 106–106.
75. Lotan Y., Daudon M., Bruyère F. et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2013. Vol. 22. Suppl. 1. P. S1–S10. [PMID: 23673384]

76. Mantzourou M., Giaginis C. Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical State-of-the-Art and Future Perspectives // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018. Vol. 19. №13. P. 1049–1063. [PMID: 30520372]
77. Falah F., Vasiee A., Behbahani B.A. et al. Evaluation of adherence and anti-infective properties of probiotic *Lactobacillus fermentum* strain 4-17 against *Escherichia coli* causing urinary tract infection in humans // *Microb. Pathog.* 2019. Vol. 131. P. 246–253 [PMID: 30974159]
78. Atassi F., Pho Viet Ahn D.L., Lievin-Le Moal V. Diverse Expression of Antimicrobial Activities Against Bacterial Vaginosis and Urinary Tract Infection Pathogens by Cervicovaginal Microbiota Strains of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* // *Front Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 2900. [Published 2019] [PMID: 31921075]
79. Sumati A.H., Saritha N.K. Association of urinary tract infection in women with bacterial vaginosis // *J. Glob. Infect. Dis.* 2009. Vol. 1. №2. P. 151–152. [PMID: 20300409]
80. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases.* 2019. 15 May. Vol. 68. №10. P. e83–e110.
81. Олина А.А., Галинова И.В. Современные особенности ведения беременных женщин с бессимптомной бактериурией в практике акушера-гинеколога // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. №12. С. 36–41.
82. Артериальная гипертония у беременных: Клинические рекомендации. М., 2016. С. 30.
83. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Национальные рекомендации. М., 2018. С. 44.
84. Jääskeläinen T., Heinonen S., Kajantie E. et al. Cohort profile: the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. №11. P. e013148. [PMID: 28067621]
85. Atkins E.R., Rodgers A. More Versus Less Blood Pressure Lowering: An Update // *Clin. Ther.* 2016. Vol. 38. №10. P. 2135–2141. [PMID: 27633256]
86. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // *Системные гипертензии.* 2019. №16 (1). С. 6–31.
87. Modified World Health Organization classification of maternal cardiovascular risk. — URL: <https://academic.oup.com/view-large/186437995>.
88. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. — URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)01545-4/fulltext#articleInformation](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)01545-4/fulltext#articleInformation).
89. Tantawy S.A., Kamel D.M., Abdelbasset W.K., Elgohary H.M. Effects of a proposed physical activity and diet control to manage constipation in middle-aged obese women // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2017. Vol. 10. P. 513–519. [Published 2017] [PMID: 29276399]
90. Shen Q., Zhu H., Jiang G., Liu X. Nurse-Led Self-Management Educational Intervention Improves Symptoms of Patients With Functional Constipation // *West J. Nurs. Res.* 2018. Vol. 40. №6. P. 874–888. [PMID: 28395593]
91. Saccone G., Berghella V., Sarno L. et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. №2. P. 225–234. [PMID: 26432464]
92. Парфёнов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // *Терапевтический архив.* 2017. №03. С. 94–107. — URL: <http://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2017/3/downloads./ru/1004036602017031094>.
93. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии и нарушений обмена тетрагидробиоптерина. М.: Академиздат, 2014. 70 с. — URL: <http://med-gen.ru/docs/recomend-fenilketonuriya.pdf>.
94. Narula N., Cooray M., Anglin R. et al. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohns Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study // *Dig Dis Sci.* 2017. Vol. 62. №2. P. 448–455. [PMID: 27975236]
95. ВИЧ-инфекция у взрослых: Клинические рекомендации. М., 2017. С. 65.
96. Uthman O.A., Nachega J.B., Anderson J. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet HIV.* 2017. Vol. 4. №1. P. e21–e30. [PMID: 27864000]
97. Anglemyer A., Rutherford G.W., Horvath T. et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples // *Cochrane Database Syst. Rev.* [PMID: 23633367]
98. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Минздрава России от 30 августа 2012 года №107н (зарег. в Минюсте России 12 февраля 2013 года №27010; ред. от 1 февраля 2018 года).
99. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: Клинические рекомендации. М., 2018. С. 170.
100. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. М., 2014. — URL: <http://rsls.ru/files/HBV-Clinical-Guidelines-2014.pdf>.

101. Хронический вирусный гепатит С у взрослых: Клинические рекомендации. М, 2018. С. 90.
102. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 67. P. 370–398.
103. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Рибавирин-ЛИПИИТ». ГРЛС, 2015. — URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=70f3c526-aa21-4caa-933c-9be6863d8cdb&t=.

Литература к разделу 5

1. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: Клинические рекомендации. — URL: <https://spnavigator.ru/document/29064492-5ed8-4496-a582-1968e9bce450>.
2. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: Клинические рекомендации. М., 2018. С. 170.
3. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al. recurrent pregnancy loss: ESHRE guideline // Hum. Reprod. Open. 2018. Vol. 2018. №2. P. hoy004. [PMID: 31486805]
4. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion / Practice committee of the American society for reproductive medicine // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. №5. P. 1103–1111. [PMID: 22835448]
5. Recurrent pregnancy loss causes, controversies, and treatment / Ed. J.A. Howard. 3rd ed. Boca Raton: Carp. CRC press Taylor & Francis group. 300 p.
6. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 800 с.
7. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Раевская О.А., Дьяконов С.А. Генетические исследования при невынашивании беременности // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2018. №5. С. 121–124.
8. Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: Национальное руководство. Краткое изд. М.: ГЭОТАР-Мед, 2017. 464 с.
9. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 576 с.
10. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // Практикующий врач. 2004. №3. С. 5.
11. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 11. Art. №CD003511. [PMID: 31745982]
12. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 7. Art. №CD009154. [PMID: 26148507]
13. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Al Zeidan R.A. Progestogen for treating threatened miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 12. Art. №CD005943. [PMID: 22161393]
14. Симоновская Х.Ю., Алеев И.А. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности: Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
15. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: A critical evaluation of randomized evidence // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol. 223. №2. P. 167–176. [PMID: 32008730]
16. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31. №6. P. 422–430. [PMID: 25765519]
17. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. №12. P. 983–990. [PMID: 22794306]
18. Siew J.Y.S., Allen J.C., Hui C.Y.Y. et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. Vol. 228. P. 319–324. [PMID: 30077119]
19. Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G. A phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization // Hum. Reprod. 2017. Vol. 32. №5. P. 1019–1027. [PMID: 28333318]
20. Venetis C.A., Papadopoulos S.P., Campo R. et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies // Reprod. Biomed. Online. 2014. Vol. 29. №6. P. 665–683. [PMID: 25444500]
21. Letterie G.S. Management of congenital uterine abnormalities // Reprod. Biomed. Online. 2011. Vol. 23. №1. P. 40–52. [PMID: 21652266]
22. Bhagavath B., Ellie G., Griffiths K.M. et al. Uterine malformations: An update of diagnosis, management, and outcomes // Obstet. Gynecol. Surv. 2017. Vol. 72. №6. P. 377–392. [PMID: 28661551]

23. Chen X., Liu P., Sheng Y. et al. The impact of unicornuate uterus on perinatal outcomes after IVF/ICSI cycles: A matched retrospective cohort study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019. Vol. 32. №15. P. 2469–2474. [PMID: 29649918]
24. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по лечению Антифосфолипидного синдрома. М., 2013.
25. 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]
26. Hamulyák E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C. et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 5. Art. №CD012852. [PMID: 32358837]
27. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врождённой дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте: Клинические рекомендации. М., 2016. 28 с.
28. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: У-нот, 2013. С. 546–548.
29. Соловьёва А.В., Лищук О.В. Для зачатия нужны двое. Что должен знать акушер-гинеколог о диагностике мужского бесплодия: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. 16 с.
30. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019. 57 с.
31. Ibrahim Y., Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss // *Transl. Androl. Urol.* 2018. Vol. 7. №3. P. S317–S327. [PMID: 30159238]

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИНФОРМАЦИЯ

О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

И БАД ДЛЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН

ПРИ ПОДГОТОВКЕ К БЕРЕМЕННОСТИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Дивигель

Действующее вещество: эстрадиола гемигидрат (гель для наружного применения).

УУР А, Q, УДД 2. Препараты эстрадиола у пациенток с тонким эндометрием позволяют увеличить его толщину при подготовке к зачатию.

В обзоре 2019 года¹ (1268 статей) были проанализированы варианты терапии бесплодия у пациенток с тонким эндометрием. Отмечено, что эстрогены играют ключевую роль в обеспечении его нормального роста во время фолликулярной фазы. Рассмотрено несколько вариантов решения проблемы, в том числе корректировка дозы и продолжительности лечения эстрадиолом, пути его введения и типа препарата (синтетический или натуральный).

Авторы одного из исследований, включённых в обзор, сообщали о значительном увеличении толщины эндометрия после продолжительной терапии эстрогенами (в среднем 30 дней) и гораздо более частом наступлении беременности, чем в контрольной группе (38,5 vs 4,3% женщин). В других работах отмечено, что парентеральный путь введения был ассоциирован с большим приростом толщины эндометрия по сравнению с пероральным, а накожное использование позволяло достичь этого быстрее.

УУР В, Q, УДД 4. Терапия трансдермальным гелем с эстрадиолом корректирует дефицит эстрогенов и приводит к увеличению толщины эндометрия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

В исследовании 2015 года² были включены 115 пациенток 18–45 лет: с СПКЯ (n=38); синдромом резистентных яичников (n=40); синдромом преждевременного истощения яичников (n=38); синдромами Шерешевского–Тёрнера и Шихана (n=11). Участницы применяли трансдермальный 0,1% гель с эстрадиолом (по 1–2 г геля в сутки в течение 3–6 менструальных циклов): 77 — с целью прегравидарной подготовки, 23 — в рамках программ ЭКО, 15 — для восстановления двухфазности цикла. К окончанию курса терапии концентрация ФСГ снизилась с $8,19 \pm 0,83$ до $6,86 \pm 0,64$ МЕ/л,

а уровень ЛГ — с $8,74 \pm 0,70$ до $7,63 \pm 1,28$ МЕ/л. Концентрация E_2 к 3-му месяцу приёма препарата увеличилась более чем втрое (с $46,0 \pm 6,36$ до $158,98 \pm 25,7$ пмоль/л), толщина эндометрия — с $3,55 \pm 0,21$ до $8,43 \pm 0,38$ мм. У 68,8% пациенток, проводивших прегравидарную подготовку, и у 30,4% включённых в программу ЭКО через 3 мес после лечения наступила беременность.

УУР С, Q, УДД 4. Трансдермальный гель с эстрадиолом рекомендован при подготовке к ВРТ пациенток после оперативных вмешательств на яичниках.

В исследовании 2014 года³ были включены 150 пациенток с бесплодием в течение 5 лет и более. 114 женщин с оперированными яичниками были разделены на две подгруппы: в первую (А) вошли 84 испытуемые с трубным фактором бесплодия (n=44), с нарушением овуляции (n=24) и с эндометриозом (n=16); во вторую (В) — 30 участниц с мужским фактором бесплодия. Контрольную группу составили 36 пациенток с интактными яичниками и инфертильным партнёром. При подготовке к ВРТ назначали трансдермальный гель с эстрадиолом (по 1 мг 1 раз в сутки с 1-го по 28-й день цикла); кроме того, с 16-го по 25-й день цикла применяли дидрогестерон (20 мг) или микронизированный прогестерон (200 мг). Во втором этапе всех пациенток (n=150) включили в программу ЭКО и ПЗ с использованием низких и средних доз эстрадиола. Препарат «Дивигель» способствовал повышению концентрации эстрадиола (на 145–170 пмоль/мл в первые 5 дней и на 150–350 пмоль/мл в последующие дни), также увеличивалась толщина эндометрия. Среднее количество полученных ооцитов составило $3,1 \pm 2,1$ на цикл стимуляции, эмбрионов — $2,5 \pm 1,4$, доля зрелых ооцитов — 80,2%. Оплодотворение произошло у 86,6% пар; беременность наступила в группе А — у 26% пациенток, В — у 30%, С — у 41,7%.

Литература

1. Ranišavljević N., Raad J., Anahory T. et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review // J. Assist. Reprod. Genet. — 2019. — Vol. 36. — №11. — P. 2217–2231. (PMID: 31502111)
2. 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.
3. Сребренникова К.Г. и др. Подготовка эндометрия к программам ВРТ // Проблемы репродукции. — 2014. — №4. — С. 62–67.

Действующие вещества: трава золототысячника, корни любистока лекарственного, листья розмарина.

 **УУР В, УДД 2.** Профилактика и лечение неосложнённых форм инфекций нижних мочевых путей с помощью «Канефрона Н» может быть альтернативой антибиотикам и эффективным компонентом терапии этих заболеваний (в том числе при прегравидарной подготовке).

В систематическом обзоре 2019 года¹ были проанализированы данные об эффективности профилактики и лечения неосложнённых инфекций мочевых путей (ИМП) без антибиотиков (за 1999–2019 годы). Сделан вывод, что, хотя полная замена на фитопрепараты невозможна, включение их в терапевтические схемы может быть успешным (в том числе чтобы избежать лекарственной устойчивости патогенов). Так, в одном из исследований женщины с факторами риска ИМП получали фосфомицин (однократно) или «Канефрон Н» (в течение 1 нед). Авторы пришли к выводу, что профилактика с помощью фитосредства может быть хорошей альтернативой антибиотикам.

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 2018 года² женщины с симптомами острых ИМП были распределены в две группы: 325 пациенткам были назначены «Канефрон Н» (по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней) и плацебо в виде гранул (аналогично фосфомицину), 334 — фосфомицин (3 г однократно) и плацебо в таблетках, имитирующих «Канефрон Н». В течение всего исследования (38 дней) в дополнительном назначении антибиотиков не нуждались

83,5% получавших фитопрепарат и 89,8% пациентов из второй группы. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, но в группе «Канефрон Н» побочных эффектов со стороны ЖКТ было меньше (4 и 6,6% соответственно).

Сходные результаты были получены в проспективном рандомизированном исследовании 2018 года³, в котором сравнивали эффективность «Канефрона Н» и ципрофлоксацина при лечении лёгких форм острого неосложнённого цистита (n=160). В группе А (n=80) был назначен фитопрепарат (по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней), В (n=80) — антибиотик (по 0,5 г 2 раза в день в течение 3 дней). Результаты оценивали через 3, 6 и 30 дней и через год после начала терапии. Монотерапия «Канефроном Н» привела к заметному улучшению на 30-й день (показатель клинической эффективности — 93,75%, бактериологической — 91,3%). Рецидив цистита в течение года наблюдался у 5% больных, никаких побочных эффектов зарегистрировано не было. В группе В симптомы и бактериурия купировались быстрее, но через 30 дней результаты клинической и бактериологической эффективности не отличались от таковых в группе А. Побочные эффекты и рецидивы цистита были отмечены у 18,8 и 12,5% пациентов соответственно.

Литература

1. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T. et al. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systematic review // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 300. — №4. — P. 821–828. [PMID: 31350663]
2. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BN0 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial // Urol. Int. — 2018. — Vol. 101. — №3. — P. 327–336. [PMID: 30231252]
3. Davidov M.I., Bunova N.E. Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women // Urologia. — 2018. — №4. — P. 24–32. [PMID: 30761786]

Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л

Действующие вещества: метронидазол, миконазол нитрат, лидокаин (в составе «Нео-Пенотран Форте Л»).

 **УУР В, УДД 2.** Использование препаратов «Нео-Пенотран Форте» и «Нео-Пенотран Форте Л» значительно увеличивает частоту выздоровления при БВ, а также повышает эффективность терапии кандидоза и трихомонадной инфекции.

В систематический обзор 2020 года¹ были включены 13 клинических исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности использования препаратов «Нео-Пенотран Форте» и «Нео-Пенотран Форте Л» для лечения пациенток с БВ (n=833). Препараты назначали по 1 влагалищному суппозиторию 1 раз в день в течение 7 сут (в одной работе использовали по 2 суппозитория в день).

В результате терапии было достигнуто снижение частоты патологических вагинальных выделений в 20 раз, неприятного запаха — в 25 раз, зуда — в 17 раз, определения ключевых клеток при микроскопии мазка — в 20 раз (препарат «Нео-Пенотран Форте Л» позволял быстрее купировать болезненные ощущения в области вульвы и влагалища, чувство жжения и зуд). По сравнению с группой контроля лечение комбинированными препаратами повышало шансы клинического выздоровления при БВ в 17 раз, результативность терапии кандидоза — в 14 раз, трихомониаза — в 5 раз. Умеренные побочные эффекты (металлический вкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, транзиторная диарея, дисменорея, боли в животе) отмечали 8% участниц, что не приводило к необходимости отмены препарата.

 **УУР В, УДД 2.** Профилактика БВ с помощью вагинального метронидазола и миконазола позволяет снизить риск рецидивов.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании² изучали высокие дозы метронидазола и миконазола у ВИЧ-отрицательных женщин. Участницы (n=234) с установленными при предварительном скрининге диагнозами БВ, КВВ и трихомонадного вагинита были распределены в группы, в одной из которых назначали комбинацию 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, а в другой — плацебо. Из исследования были исключены те, у кого в течение года было зарегистрировано четыре случая симптоматических вагинальных инфекций и более. Препараты применяли интравагинально 5 ночей подряд каждый месяц в течение 1 года.

По сравнению с плацебо ежемесячное терапевтическое вмешательство уменьшило относительный риск развития БВ по критериям Ньюджента на 35% и любой вагинальной инфекции (БВ, КВВ или трихомонадного вагинита) на 30%. В то же время риск КВВ был одинаков в обеих группах.

Сходные результаты были получены ещё в одном исследовании³ (n=231), в котором изучали изменение вагинального микробиома при периодической профилактике БВ метронидазолом и миконазолом (дозы и схема приёма препаратов были аналогичны использованному в работе, описанной выше). Ежемесячная терапия позволила уменьшить колонизацию влагалища бактериями, ассоциированными с рецидивирующим БВ (в том числе *A. vaginae*, *Leptotrichia/Sneathia spp.* и *Megasphaera spp.*).

Литература

1. Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №19(1). — С. 1–13.
2. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women // The Journal of Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 211. — №12. — P. 1875–1882. [PMID: 25526757]
3. Balkus J.E., Srinivasan S., Anzala O. et al. Impact of Periodic Presumptive Treatment for Bacterial Vaginosis on the Vaginal Microbiome among Women Participating in the Preventing Vaginal Infections Trial // The Journal of Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 215. — №5. — P. 723–731. [PMID: 28007924]

Действующие вещества: неомицина сульфат, полимиксина В сульфат, нистатин.

 **УУР А,  УДД 2.** «Полижинакс» высоко эффективен при лечении неспецифического, смешанного и кандидозного вагинита и может быть использован для терапии пациенток с такими диагнозами при подготовке к беременности.

В ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования¹ (n=640) оценивали эффективность лечения пациенток с аэробным вагинитом и КВВ препаратом «Полижинакс» по 1 вагинальной капсуле на ночь в течение 12 дней (n=320) по сравнению с плацебо (n=320). Все участницы предъявляли жалобы на бели, жжение, зуд, дискомфорт и диспареунию. Диагноз КВВ был лабораторно подтвержден в основной группе в 38% случаев, в контрольной — в 27%, кроме того, у всех женщин выявляли полимикробные ассоциации.

К 9-му дню терапии «Полижинаксом» субъективное улучшение отметили 96% участниц. По окончании курса противомикробной терапии частота обнаружения в вагинальных мазках *Candida spp.* снизилась с 38 до 4%, стафилококков — с 73,3 до 30%, коринебактерий — с 50 до 43,3%, стрептококков — с 46,7 до 40%, энтеробактерий — с 53,3 до 10%. Были отмечены и другие изменения: сократилось количество лейкоцитов (более 12 лейкоцитов в поле зрения — со 100 до 10%), а частота выявления лактобактерий в физиологических титрах увеличилась с 76,7 до 86,3%. В группе плацебо 20% испытуемых указали на ухудшение самочувствия; динамика лабораторных показателей была отрицательной.

По результатам исследования был сделан вывод, что использование «Полижинакса» привело к выздоровлению всех женщин с аэробным вагинитом, 92,3% пациенток со смешанным и 87,6% — с кандидозным.

 **УУР В,  УДД 3.** Микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста, обладают высокой чувствительностью к компонентам препарата «Полижинакс». Исключение составляют лактобактерии, резистентные к этому лекарственному средству.

В исследовании 2012 года оценивали чувствительность к «Полижинаксу»² 163 штаммов микроорганизмов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста (*Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Lactobacillus spp.*). Содержимое капсул «Полижинакса» растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида в различных соотношениях. При концентрации 1:1000 препарат подавлял рост *Candida albicans*. При значении 1:10 прекращалось размножение всех грамотрицательных и 96,61% грамположительных бактерий. Авторы отметили, что лактобациллы резистентны к данному лекарственному средству в любой концентрации.

Литература

1. Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов «Полижинаксом» // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2001. — №1. — С. 64–67.
2. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия «Полижинакса» на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте *in vitro* // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — №4. — С. 104–107.

Действующее вещество: лираглутид.

 **УУР В, Q УДД 2.** Лираглутид способствует эффективному снижению избыточной массы тела и риска сахарного диабета 2-го типа. Использование препарата на фоне надёжной контрацепции позволяет таким пациентам заблаговременно подготовиться к беременности.

В двойном слепом рандомизированном исследовании¹ в рамках программы SCALE (Satiety and clinical adiposity — liraglutide evidence in nondiabetic and diabetic individuals) 3731 пациента с ИМТ более 27 (при наличии артериальной гипертензии или дислипидемии) или более 30 распределили в две группы: в первой (n=2487) был назначен лираглутид (3 мг подкожно 1 раз в день), во второй (n=1244) — плацебо. Через 56 нед после начала терапии в первой группе зафиксировали снижение массы тела на $8,4 \pm 7,3$ кг (во второй — на $2,8 \pm 6,5$ кг); на долю тех, у кого потеря веса составила как минимум 5 и 10%, пришлось 63,2 и 33,1% соответственно (в группе контроля — 27,1 и 10,6%). В целом похудели 92% участников, получавших лираглутид, и 65% — плацебо. Частота предиабета в первой когорте уменьшилась с 61,4 до 30,8%, а во второй выросла с 60,9 до 67,3%.

В следующей работе² (n=2254) анализировали итоги 3-летнего наблюдения за пациентами с диагностированным предиабетом. К 160 нед терапии сахарный диабет 2-го типа развился лишь у 2% участников, получавших лираглутид (3 мг в день), и у 6% из группы плацебо (что свидетельствует о снижении риска на 80%); о побочных эффектах сообщили 15 и 13% участников соответственно. Ещё одно исследование³ (n=422) программы SCALE подтвердило, что после снижения массы тела с помощью низкокалорийной диеты (на 6%) лираглутид (3 мг в день) позволил уменьшить её ещё на 6,2% (против 0,2% в группе плацебо). Кроме того, препарат способствовал небольшим, но статистически значимым улучшениям кардиометаболических показателей.

 **УУР А, Q УДД 1.** Лираглутид уменьшает массу тела и количество висцерального жира лучше, чем орлистат и метформин.

В систематический обзор и метаанализ⁴ были включены 23 исследования (n=941), посвящённых фармакотерапии пациенток с избыточной массой тела или ожирением и СПКЯ. Снижение веса через 12 нед лечения орлистатом (360 мг) составило от $1,02 \pm 0,9$ до $6,37\%$, метформином (1,5 г) — от $4,69 \pm 1,3$ до $5,04 \pm 0,67\%$. Использование лираглутида в дозе 3 мг в сутки привело к уменьшению массы тела как минимум на 5% у 57% пациенток. Кроме того, был сделан вывод, что этот препарат был наиболее эффективен в отношении уменьшения окружности талии.

Подобные результаты были получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании⁵. На фоне низкокалорийной диеты и физической нагрузки участники получали лираглутида 3 мг (n=95), плацебо (n=98) и орлистат (n=95). На протяжении года пациенты первой группы потеряли на 5,8 кг больше (95% ДИ 3,7–8,0 кг), чем во второй, и на 3,8 кг больше (95% ДИ 1,6–6,0 кг), чем в третьей. Через 2 года у получавших лираглутида 3 мг снижение массы тела составило на 3 кг больше, чем в группе орлистата ($p < 0,001$). После 20 нед терапии лираглутидом (3 мг в сутки) количество жира уменьшилось на 15,4%, а мышечной ткани — на 2%. Частота предиабета и метаболического синдрома снизилась на 52 и 59%.

Литература

1. Pi-Sunyer X, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373. — №1. — P. 11–22.
2. Le Roux C.W, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2017. — Vol. 389. — №10077. — P. 1399–1409.
3. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2013. — Vol. 37. — №11. — P. 1443–1451.
4. Wang F.F, Wu Y, Zhu Y.H, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2018. — Vol. 19. — №10. — P. 1424–1445. [PMID: 30066361]
5. Astrup A, Canaro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once daily human GLP-1 analog, liraglutide // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2012. — №36. — P. 843–854.

Действующее вещество: прогестерон микронизированный.

 **УУР А, УДД 2.** При привычном невынашивании микронизированный прогестерон, назначенный в прегравидарный период (с последующим продолжением терапии во время гестации), снижает риск прерывания беременности более эффективно, чем при старте терапии в I триместре гестации.

В исследовании 2017 года ТРИСТАН-1¹ приняли участие 800 женщин с диагнозом «привычный выкидыш». В группе А (n=383) женщины получали микронизированный прогестерон (200–400 мг в сутки) интравагинально при подготовке к зачатию (в среднем на протяжении 3 менструальных циклов), а также во время беременности, в группе В (n=417) — только после 8 нед гестации; наблюдения продолжали до 22 нед. Частота прерываний беременности в группе А была вдвое ниже и составила 2,3 против 7,7% в группе В (p<0,001).

Сходные данные были получены в наблюдательном исследовании 2017 года² (n=116). У получавших микронизированный прогестерон начиная с 3-го дня после пика ЛГ (100–200 мг 2 раза в сутки) достижение контрольной точки — беременность сроком 10 нед — регистрировали чаще, чем у тех, кому он назначен не был (у 68 и 51% участниц соответственно).

Кроме того, в обзоре 2020 года³ были приведены результаты многоцентровых исследований PROMISE (n=836)⁴ и PRISM (n=4153)⁵: лечение пациенток

с привычным невынашиванием микронизированным прогестероном (по 400 мг 2 раза в день) в I триместре приводит к увеличению числа живорождений. При назначении этого препарата женщинам с кровотечением во время беременности и одним и более выкидышами в анамнезе частота живорождений составила 75%, а с тремя и более выкидышами — 72% (в группах плацебо — 70 и 57% соответственно).

 **УУР С, УДД 3.** Вагинальное использование микронизированного прогестерона улучшает исходы ВРТ.

В исследовании 2014 года⁶ был проведен ретроспективный анализ 579 циклов ВРТ. Авторы сделали вывод, что 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 против 9,4%; p=0,004) и живорождений (14 против 7%; p=0,036).

Литература

1. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1) // Акушерство и гинекология. — 2017. — №11. — С. 44–55.
2. Stephenson M.D. et al. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. — 2017. — Vol. 107. — №3. — P. 684–690. [PMID: 28081870]
3. Coomarasamy A. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2020. — Vol. 5000-9378. — №19. — P. 32762–32770. [PMID: 32008730]
4. Coomarasamy A. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — №22. — P. 2141–2148. [PMID: 26605928]
5. Coomarasamy A. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy // N. Engl. J. Med. — 2019. — Vol. 380. — №19. — P. 1815–1824. [PMID: 31067371]
6. Öktem M. et al. Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination // Gynecol. Endocrinol. — 2014. — Vol. 30. — №12. — P. 909–912. [PMID: 25102275]

Действующее вещество: железа карбоксимальтозат.

 **УУР В, Q УДД 2.** Карбоксимальтозат железа обеспечивает больший прирост уровня гемоглобина при ЖДА по сравнению с пероральными препаратами железа.

В многоцентровом рандомизированном исследовании (1011 участников, из них 997 — женщины)¹ в течение 35 дней изучали эффективность и безопасность внутривенного применения карбоксимальтозата железа при ЖДА. 507 испытуемых, у которых прирост уровня гемоглобина после 14-дневного приёма пероральных препаратов железа составил менее 1 г/дл, были распределены в две группы: в первой назначали две инъекции карбоксимальтозата железа через неделю (каждая из расчёта 15 мг железа на 1 кг массы тела, максимально 750 мг), во второй — пероральный препарат железа (по 325 мг 3 раза в день в течение 14 дней). Ещё 504 пациента, ранее не получавших лечения, также были распределены в две груп-

пы — с дотацией карбоксимальтозата железа и со стандартной схемой терапии.

Наибольший прирост уровня гемоглобина наблюдали у испытуемых, получавших карбоксимальтозат железа. Параметры безопасности (смертность от всех причин, случаи инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, аритмии, артериальной гипертензии или гипотензии) были сходными при приёме всех препаратов железа.

Сходные результаты были получены в другом многоцентровом исследовании² (2045 женщин с ЖДА). При дотации карбоксимальтозата железа пациентам с обильными менструальными кровотечениями среднее повышение уровня гемоглобина и ферритина составило 2,33 г/дл и 92,69 нг/мл по сравнению с 1,47 г/дл и 13,28 нг/мл у получавших сульфат железа.

Литература

1. Onken J.E. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia // *Transfusion*. — 2014. — Vol. 54. — №2. — P. 306–315. [PMID: 23772856]
2. Seid M.H., Butcher A.D., Chatwani A. Ferric Carboxymaltose as Treatment in Women with Iron-Deficiency Anemia // *Anemia*. — 2017. — №2017. — P. 9642027. [PMID: 28487769]

Действующее вещество: фолиевая кислота.

 **УУР А, Q УДД 1.** Высокие дозы фолиевой кислоты (4000–5000 мкг) рекомендованы для профилактики ДНТ пациенткам с ДНТ в анамнезе (личном или партнёра), ДНТ плода при предыдущей беременности, с ожирением, сахарным диабетом и принимающим антиконвульсанты.

В обзоре 2015 года¹ были проанализированы данные исследований о прекоцепционной дотации фолиевой кислоты (ФК), опубликованные в 1985–2014 годах. В работе 1991 года (n=1195) было впервые показано, что приём 4000 мкг/сут ФК до зачатия и на протяжении первых 6 нед беременности ассоциирован со снижением частоты ДНТ до 1% (в группе не получавших ФК — 3,5%). В то же время имелись сообщения о связи высоких доз ФК с риском негативных последствий для матери и плода. Авторы обзора рекомендовали делать такие назначения только пациенткам с высоким риском ДНТ (при ДНТ в личном анамнезе женщины или мужчины либо при предыдущей гестации) и на строго ограниченный срок — в течение 3 мес до беременности и на протяжении I триместра. При этом суточные дозы мультивитаминных комплексов, содержащих ФК, превышать нельзя.

Аналогичные указания даны в рекомендациях FIGO 2015 года², в которых сделан акцент на том, что ожирение относят к самостоятельным факторам риска

ДНТ, а значит, при ИМТ 35 кг/м² и более необходимо назначать 4000 мкг ФК в день. При сахарном диабете или приёме антиконвульсантов доза ФК должна быть ещё выше — 5000 мкг/сут. Во всех случаях после 12 нед гестации необходимо вернуться к стандартной профилактической дозе — 400 мкг/сут.

 **УУР В, Q УДД 2.** Высокие дозы фолиевой кислоты способствуют снижению риска расщелины верхней губы в сочетании с дефектом нёба или без такового.

В систематическом обзоре 2019 года, включившем четыре исследования³, была проанализирована связь дотации высоких доз ФК, начатой до беременности и продолжавшейся в течение 3–5 мес после её наступления, и орофациальных дефектов. Авторами сделан вывод, что такая профилактика позволяет снизить риск расщелины верхней губы в сочетании с дефектом нёба или без такового. Исследователи отметили, что полученные данные противоречат результатам систематического обзора и метаанализа 2008 года⁴.

Литература

1. 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. [PMID: 26334606]
2. Hanson M.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First» // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2015. — Vol. 131. — Suppl. 4. — P. S213–253. [PMID: 26433230]
3. De-Régil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst Rev. — 2015. — Vol. 12. — Art. CD007950. [PMID: 26662928]
4. Johnson C.Y. et al. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? // Int. J. Epidemiol. — 2008. [PMID: 18583393]

Элевит Пронаталь

Действующие вещества: витамины А, D₃, Е, С, фолиевая кислота, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, биотин, кальций пантотенат, кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец.

 **УУР А,  УДД 1.** Комплекс «Элевит Пронаталь» при подготовке к беременности позволяет снизить риск гипертензивных осложнений гестации (в том числе преэклампсии) и сократить вероятность рождения маловесных детей лучше, чем использование только фолиевой кислоты.

В систематический обзор и метаанализ 2016 года¹, посвящённый связи дотации фолиевой кислоты (ФК) в периконцепционном периоде и вероятности гестационной гипертензии и преэклампсии, были включены 11 исследований (n=1 276 063). Было показано, что, в отличие от назначения только ФК, использование содержащих её поливитаминов было ассоциировано со снижением риска артериальной гипертензии (ОР 0,57 и 1,03 соответственно) и преэклампсии (ОР 0,64 и 0,99) у беременных. Авторы предположили, что причинами могут быть синергетический эффект компонентов комплексных препаратов (например, ФК, витаминов В₆ и В₁₂) и устранение дефицитов микронутриентов, которые считают самостоятельными факторами риска ПЭ (например, витаминов В₆ и D).

Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе 2017 года² (17 исследований, n=137 791) был сделан вывод, что в сравнении с изолированной дотацией в перигравидарном периоде только ФК и железа назначение мультивитаминных комплексов сокращает долю маловесных новорождённых на 12% (ОР 0,88).

 **УУР А,  УДД 2.** Использование комплекса «Элевит Пронаталь» в прегравидарном периоде эффективно предотвращает возникновение ДНТ и других врождённых пороков развития.

В рандомизированном контролируемом исследовании (n=7540)³ изучали эффективность использования поливитаминов на прегравидарном этапе с целью снижения частоты первичных дефектов нервной трубки. Были сформированы две группы: в первой назначали препарат, содержащий 0,8 мг фолиевой кислоты и ещё 11 витаминов и 7 микроэлементов, а во второй — комплекс, включавший медь, марганец, цинк и низкую дозу витамина С.

Дотации были ежедневными в течение по крайней мере 1 мес до зачатия и до даты второй пропущенной менструации или позже (беременность наступила у 4753 участниц). Шесть дефектов нервной трубки (в том числе четыре — с энцефалией) было диагностировано только во второй группе, а распространённость всех врождённых аномалий составила в ней 22,9:1000 (против 13,3 на 1000 в группе «Элевита Пронаталь»).

В другом исследовании⁴ (n=46) было показано, что при приёме ФК в дозе 800 мкг в день её концентрация в эритроцитах более 906 нмоль/л (обеспечивающая протективный эффект в отношении ДНТ) может быть достигнута в течение 4 нед.

 **УУР А,  УДД 1.** Дотации фолатсодержащих комплексов до зачатия и в ранние сроки беременности позволяют снизить риск развития расстройств аутистического спектра у ребёнка в дальнейшем.

В систематический обзор и метаанализ 2019 года⁵ были включены 37 научных работ на тему связи добавок микронутриентов в прегравидарном периоде с заболеваниями нервной системы и интеллектуального развития ребёнка в дальнейшем. В девяти исследованиях (четыре из которых с выборками численностью от 45 тыс. до 270 тыс. участников) была обнаружена значимая обратная зависимость между приёмом ФК и поливитаминов во время беременности (начатым как до её наступления, так и после него) и риском расстройств аутистического спектра у потомства (ОР 0,64). Вместе с тем в отношении синдрома дефицита внимания результаты оказались противоречивыми: приём женщиной фолатсодержащих комплексов до зачатия и в ранние сроки гестации был ассоциирован с более низким риском гиперактивности в возрасте до 7 лет, но не с клиническим диагнозом синдрома дефицита внимания и его медикаментозным лечением.

Литература

1. Yang X., Chen H., Du Y. et al. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective studies // *Matern. Child Nutr.* — 2016. — Vol. 12. — №4. — P. 669–679. [PMID: 26260406]
2. Batool A.H., Zulfigar A.B. Multiple-micronutrient Supplementation for Women During Pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 4. — №4. — Art. CD004905. [PMID: 28407219]
3. Crezeel A.E., et al. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* — 1992. [PMID: 1307234]
4. Brämwig S., 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. — №2. — P. 61–70. [PMID: 20108207]
5. Li M., Francis E., Hinkle S.N., et al. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* — 2019. [PMID: 31319515]

БАД С ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Активерт Гино

Действующие вещества: мио-инозитол, D-хиро-инозитол, фолиевая кислота.

 **УУРС, УДД 3.** Комбинация мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ) в соотношении 40:1 способствует нормализации уровней половых гормонов и снижает инсулинорезистентность у женщин с ожирением и СПКЯ. В связи с этим комбинация может быть использована для прегравидарной подготовки таких пациенток.

В исследовании 2016 года¹ приняли участие 46 женщин с ожирением и СПКЯ (критерии исключения: сахарный диабет, курение и злоупотребление алкоголем). Испытуемые были распределены в две группы: в первой (А) терапия включала комбинацию МИ и D-ХИ в соотношении 40:1 (550 и 13,8 мг соответственно) и 200 мкг фолиевой кислоты дважды в день, во второй (В) — только 200 мкг фолиевой кислоты 2 раза в день.

После 6 мес лечения у пациенток группы А наблюдали значительно более выраженную, чем в группе В, положительную динамику следующих показателей.

- ЛГ — с 12,5 до 8,5 мМЕ/мл ($p < 0,05$).
- Свободный тестостерон — с 0,76 до 0,62 нг/дл ($p < 0,05$).
- Индекс НОМА — с 3,38 до 1,97 ($p < 0,05$).
- Инсулин натощак — с 20,2 до 10,7 мкЕд/мл ($p < 0,001$).
- 17 β -эстрадиол — с 47,1 до 107,4 пг/мл ($p < 0,01$).
- Глобулин, связывающий половые стероиды, — с 24,1 до 35,9 нмоль/л ($p < 0,05$).

Побочных эффектов отмечено не было. Авторы сделали вывод, что, несмотря на необходимость исследований с большим числом участниц, сочетание МИ и D-ХИ можно успешно применять при лечении СПКЯ.

 **УУРС, УДД 3.** Соотношение 40:1 МИ и D-ХИ обеспечивает лучшую динамику гормональных показателей и частоты овуляции у пациенток с СПКЯ в сравнении с другими соотношениями стереоизомеров инозитола.

В работе 2019 года² сравнивали эффективность D-ХИ и различных соотношений МИ и D-ХИ (1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1; 80:1). Были привлечены 56 женщин в возрасте 18–45 лет с диагнозом СПКЯ (критерии исключения: иные причины овуляторной дисфункции или избытка андрогенов, низкий овариальный резерв, приём препаратов, влияющих на овуляцию, ИМТ более 29,9 кг/м², аномалии спермы у полового партнёра). Во всех группах суточная доза инозитола составляла 4 г (по 2 г дважды в день), длительность терапии — 3 мес.

При оценке наступления овуляции (прогестероновый тест в середине лютеиновой фазы), а также уровней ФСГ, ЛГ, ГСПГ, 17 β -эстрадиола, свободного тестостерона, индекса НОМА, базального и пост-прандиального инсулина, ИМТ авторы пришли к выводу, что наилучшие результаты были достигнуты при соотношении стереоизомеров инозитола 40:1 (на втором месте — 20:1, на третьем — 80:1).

 **УУР В, УДД 2.** Назначение инозитола в прегравидарном периоде и во время беременности снижает риск ГСД у пациенток из группы риска.

Авторы систематического обзора 2016 года³ пришли к выводу, что назначение инозитола в прегравидарном периоде и в ранние сроки беременности снижает вероятность гестационного сахарного диабета (ГСД) у пациенток из группы риска. Частота этого заболевания у женщин с СПКЯ, принимавших до зачатия и во время гестации мио-инозитол и фолиевую кислоту, и у испытуемых, получавших метформин в сочетании с фолиевой кислотой, составила 17,4 и 54% соответственно⁴. Кроме того, в метаанализе 2019 года⁵ сказано, что снижению вероятности ГСД способствует дотация мио-инозитола во время беременности.

Литература

1. Benelli E. et al. A Combined therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women // *Int. J. Endocrinol.* — 2016. [PMID: 27493664]
2. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2019. — Vol. 23.
3. Noventa M. et al. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptional Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications // *Reprod. Sci.* — 2016. — Vol. 23. — №3. — P. 278–288. [PMID: 26175275]
4. D'Anna R. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 28. — №6. — P. 440–442. [PMID: 2212627]
5. Amerigo Vitagliano A. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2019. — Vol. 299. — №1. — P. 55–68. [PMID: 30564926]

Действующие вещества: мио-инозитол, D-хиро-инозитол, фолиевая кислота, марганец.

 **УУР С, Q УДД 3.** Комбинация мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ) в соотношении 5:1 повышает частоту наступления клинической беременности в результате ВРТ у пациенток с СПКЯ.

В исследовании 2013 года (n=149)¹ оценивали частоту наступления беременности в результате ВРТ, качество ооцитов и эмбрионов у пациенток в возрасте менее 40 лет с диагнозом СПКЯ и как минимум с одной неудачной попыткой ИКСИ в анамнезе. Женщин распределили в две группы: в первой (n= 58) в течение 3 мес до проведения ИКСИ назначали инозитол (2 г МИ и 0,4 г D-ХИ в день) и фолиевую кислоту (400 мкг в день), во второй (n=91) — только фолиевую кислоту (в той же дозе). Число пациенток с отличным и хорошим качеством ооцитов, а также частота клинической беременности были больше в первой группе, чем во второй (p=0,02).

 **УУР В, Q УДД 2.** Назначение инозитола в прегравидарном периоде и во время беременности снижает риск ГСД у пациенток из группы риска.

Авторы систематического обзора 2016 года² пришли к выводу, что назначение инозитола в прегравидарном периоде и в ранние сроки беременности снижает вероятность гестационного сахарного диабета (ГСД) у пациенток из группы риска. Частота этого заболевания у женщин с СПКЯ, принимавших до зачатия и во время гестации мио-инозитол и фолиевую кислоту, и у испытуемых, получавших метформин в сочетании с фолиевой кислотой, составила 17,4 и 54% соответственно³. Кроме того,

в метаанализе 2019 года⁴ сказано, что снижению вероятности ГСД способствует дотация мио-инозитола во время беременности, а в исследовании 2014 года⁵ аналогичное заключение сделано для комбинации мио-инозитола (2000 мг), D-ХИ (400 мг), фолиевой кислоты (400 мкг) и марганца (10 мг).

 **УУР С, Q УДД 3.** Достаточное потребление марганца снижает риск спорадической ановуляции у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты проспективного когортного исследования⁶ (n=259) показали, что низкое потребление марганца (менее 1,8 мг/сут) здоровыми женщинами в возрасте 18–44 лет с регулярными менструациями было ассоциировано с повышенным риском спорадической ановуляции — по сравнению с теми, кто получал достаточное количество этого вещества (ОР 2,0). Во то же время авторы не обнаружили изменений уровней гормонов, которые были бы связаны с недостаточной дотацией марганца. Был сделан вывод, что улучшение овариальной функции с помощью микроэлемента может быть полезным для женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Brusco G.F., Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2013. — Vol. 17. — №22. — P. 3095–3102. [PMID: 24302192]
2. Noventa M. et al. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptional Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications // Reprod Sci. — 2016. — Vol. 23. — №3. — P. 278–288. [PMID: 26175275]
3. D'Anna R. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol Endocrinol. — 2012. — Vol. 28. — №6. — P. 440–442. [PMID: 22122627]
4. Amerigo Vitagliano A. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 299. — №1. — P. 55–68. [PMID: 30564926]
5. Malvasi A. et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2014. — Vol. 18. — №2. — P. 270–274. [PMID: 24488919]
6. Kim K. et al. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles // Br. J. Nutr. — 2018. — Vol. 120. — №1. — P. 81–89. [PMID: 29673411].

Ультра-Д Витамин Д3 25 мкг

Действующее вещество: холекальциферол.

 **УУР С, УДД 4.** Приём «Ультра-Д Витамин Д3» в суточной дозе 4000 МЕ в течение 8 нед позволяет нормализовать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови.

В исследовании 2019 года¹ 125 пациентов от 18 до 44 лет принимали холекальциферол в форме жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта («Ультра-Д Витамин Д₃»), в течение 8 нед в различных суточных дозах: в первой группе — 4000 МЕ, во второй — 5000 МЕ, в третьей — 6000 МЕ. До начала приёма выраженный дефицит (концентрация 25(ОН)D менее 10 нг/мл) отмечали у 4% участников, дефицит (менее 20 нг/мл) — у 40,8%, недостаточность (20–30 нг/мл) — у 55,2%.

При назначении холекальциферола в суточной дозе 4000 МЕ уровень витамина D выше 30 нг/мл был достигнут у 100% испытуемых, 5000 и 6000 МЕ — у 93,5 и 96,8% пациентов.

 **УУР А, УДД 1.** Устранение дефицита витамина D до беременности снижает риск преэклампсии.

В систематическом обзоре и метаанализе 2018 года² (23 исследования) был сделан вывод, что женщины с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл) больше подвержены риску преэклампсии. При концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови 10,6 нг/мл специфичность этой ассоциации составила 90%, а при уровне 9,79 нг/мл — 100%. Авторы сделали вывод, что коррекцию содержания кальциферола необходимо проводить и до, и во время беременности.

 **УУР В, УДД 1.** Нормализация концентрации витамина D в сыворотке крови позволяет уменьшить риск преждевременных родов.

В метаанализе 2016 года³ (10 исследований, n = 10 098) оценили ассоциацию риска преждевременных родов и дефицита витамина D. Возраст участниц варьировал от 16 до 40 лет; доля тех, у кого был зафиксирован дефицит кальциферола, составляла от 6,9 до 59%. 2091 женщина (20,7%) родила преждевременно. Беременные с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл и менее 30 нг/мл имели повышенный риск преждевременных родов — ОШ 1,29 и 1,25 соответственно.

 **УУР В, УДД 1.** Ликвидация дефицита и недостаточности витамина D повышает шансы на беременность и последующее живорождение в результате ВРТ.

В ходе систематического обзора и метаанализа⁴ 11 исследований (n=2700, выборка от 84 до 517 женщин) оценивали влияние уровня витамина D на частоту живорождений в результате ВРТ. Распространённость дефицита и недостаточности кальциферола составила 34,6 и 45,3% соответственно. Его концентрацию определяли в сыворотке крови (в восьми наблюдениях), в фолликулярной жидкости (в одной работе) и в обеих средах (в двух экспериментах).

Было показано, что при достаточном уровне витамина D женщины, прибегавшие к ВРТ, имеют более высокие шансы на биохимическую и клиническую беременность (ОШ 1,34 и 1,46), а также на живорождение (ОШ 1,33) по сравнению с теми, у кого регистрировали его дефицит или недостаточность.

Литература

1. Ших Е.В. и др. Опыт применения различных схем дозирования холекальциферола для достижения адекватного уровня у пациентов с нарушением репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. — 2019. — №2. — С. 143–147.
2. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2018. — Vol. 57. — №2. — P. 241–247. [PMID: 29673668]
3. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies // Nutrients. — 2016. — Vol. 8. — №5. — P. 301. [PMID: 27213444]
4. Chu J., Gallos I., Tobias A. et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. — 2018. — Vol. 33. — №1. — P. 65–80. [PMID: 29149263]

Действующие вещества: мио-инозитол, фолиевая кислота.

 **УУР В,**  **УДД 1.** Использование мио-инозитола способствует нормализации менструального цикла, уровней половых гормонов и чувствительности к инсулину у пациенток с СПКЯ.

Метаанализ 2017 года¹ (девять рандомизированных исследований) был посвящён эффективности мио-инозитола при СПКЯ. Было продемонстрировано значительное снижение уровня инсулина натощак и индекса НОМА, обнаружена тенденция к снижению концентрации тестостерона (по сравнению с контрольной группой). Уровни андростендиона оставались неизменными, а значительное увеличение сывороточного глобулина, связывающего половые гормоны, наблюдали только в случае терапии мио-инозитолом не менее 24 нед.

В другом метаанализе 2018 года² были обобщены результаты 10 рандомизированных исследований, в которых оценивали эффекты инозита в качестве агента индукции овуляции при СПКЯ. 362 женщины принимали с этой целью инозитол (257 — мио-

инозитол, 105 — D-хиро-инозитол), 179 — плацебо, 60 — метформин. По сравнению с плацебо использование инозитола было ассоциировано с большей частотой овуляции (ОР 2,3) и менструальных циклов (ОР 6,8); по мнению авторов одной работы — с наступлением клинической беременности (ОР 3,3).

В рандомизированном исследовании 2012 года³ (n=50) сравнивали результаты использования женщинами с СПКЯ комбинации мио-инозитола с фолиевой кислотой (ФК) и монопрепарата ФК. Через 12 нед дотации инозитола в плазме крови значительно снизился уровень ЛГ, пролактина, инсулина и соотношение ЛГ и ФСГ; повысилась чувствительность к инсулину; у всех пациенток с аменореей и олигоменореей был восстановлен менструальный цикл. В группе участниц, получавших только ФК, таких изменений не произошло.

Литература

1. Unfer V, et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials // Endocrine Connections. — 2017. — №6. — P. 647–658.
2. Pundir J, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials // BJOG. — 2018. — Vol. 125. — №3. — P. 299–308. [PMID: 28544572]
3. Artini PG., Di Berardino O.M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study // Gynecol. Endocrinol. — 2013. — Vol. 29. — №4. — P. 375–379.

Действующие вещества: мио-инозитол, L-метил-фолат кальция.

 **УУР В,**  **УДД 1.** Использование мио-инозитола способствует нормализации менструального цикла, уровней половых гормонов, чувствительности к инсулину у пациенток с СПКЯ, а также оказывает положительное влияние на качество ооцитов и результаты ВРТ.

Метаанализ 2017 года¹ (девять рандомизированных исследований) был посвящён эффективности мио-инозитола при СПКЯ. Было продемонстрировано значительное снижение уровня инсулина натощак и индекса НОМА, обнаружена тенденция к снижению концентрации тестостерона (по сравнению с контрольной группой). Уровни андростендиона оставались неизменными, а значительное увеличение сывороточного глобулина, связывающего половые гормоны, наблюдали при лечении мио-инозитолом не менее 24 нед.

В другом метаанализе 2018 года² были обобщены результаты 10 рандомизированных исследований, в которых оценивали эффекты инозитола в качестве агента индукции овуляции при СПКЯ. 257 женщин принимали мио-инозитол, 105 — D-хиро-инозитол, ещё 179 — плацебо, 60 — метформин. По сравнению с плацебо использование инозитола было ассоциировано с большей частотой овуляции (ОР 2,3) и менструальных циклов (ОР 6,8); по мнению авто-

ров одной работы — с наступлением клинической беременности (ОР 3,3).

В рандомизированном исследовании 2012 года³ (n=50) сравнивали результаты использования при СПКЯ комбинации мио-инозитола с фолиевой кислотой (ФК) и монопрепарата ФК. Через 12 нед дотации инозитола в плазме крови значительно снизился уровень ЛГ, пролактина, инсулина и соотношение ЛГ и ФСТ; повысилась чувствительность к инсулину; у всех пациенток с аменореей и олигоменореей был восстановлен менструальный цикл. В группе участниц, получавших только ФК, таких изменений не произошло.

В систематическом обзоре и метаанализе 2017 года⁴ (семь рандомизированных исследований; n=935) было показано, что приём мио-инозитола и ФК в течение 3 мес до и во время индукции овуляции в циклах ВРТ достоверно увеличивает частоту наступления клинической беременности (95% ДИ 1,04–1,96), снижает риски самопроизвольного аборта (95% ДИ 0,08–0,50); уменьшает количество ооцитов низкого качества (95% ДИ 0,11–0,86) и необходимое количество рФСГ и гонадотропинов.

Литература

1. Unfer V. et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials // Endocrine Connections. — 2017. — №6. — P. 647–658. [PMID: 29042448]
2. Pundir J. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials // BJOG. — 2018. — Vol. 125. — №3. — P. 299–308. [PMID: 28544572]
3. Artini PG. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study // Gynecol Endocrinol. — 2013. — Vol. 29. — №4. — P. 375–379. [PMID: 23336594]
4. Zheng X. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96. — №49. — P. e8842. [PMID: 29245250]

Фемибион Наталкер 1

Действующие вещества: фолиевая кислота, L-метилфолат, витамины С, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, РР, Е, биотин, калия йодид.

 **УУР В, Q УДД 3.** Комплекс «Фемибион Наталкер» у женщин с полиморфизмами генов *MTHFR* на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности способствует снижению риска осложнений гестации и родов.

В исследовании 2015 года¹ был проведён ретроспективный анализ данных 114 женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе. В первой группе (n=54) на этапе преемконцепции и до 28-й недели беременности назначали фолиевую кислоту (ФК) в суммарной дозе 5,8 мг в сутки (монопрепарат или комбинацию с другими витаминами и минералами), во второй (n=60) пациентки получали комплекс «Фемибион Наталкер», содержащий 200 мкг ФК, 208 мкг метафолина и другие витамины группы В, до зачатия и в течение всей гестации.

На прегравидарном этапе уровень гомоцистеина в плазме крови был нормальным у всех пациенток (6,9–7,8 мкмоль/л), однако в I, II и III триместрах его концентрация во второй группе снижалась (до 3,70 мкмоль/л), а в первой — повышалась (до 7,73 мкмоль/л). Кроме того, у тех, кто не получал метафолин, отмечали склонность к гиперкоагуляции. При использовании комплекса «Фемибион На-

талкер» отмечали меньшую частоту преэклампсии (в 2,5 раза), фетоплацентарной недостаточности (в 3,9 раза), хронической гипоксии плода (в 2,7 раза), осложнений во время родов (в 1,5 раза), нарушений ранней неонатальной адаптации (в 2,1 раза), заболеваний и патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде (в 2,1 раза).

 **УУР С, Q УДД 2.** По сравнению с фолиевой кислотой L-метилфолат позволяет быстрее достичь высокой концентрации значений фолатов в плазме крови.

В двойном слепом рандомизированном исследовании² (n=24) приняли участие женщины с мутациями генов 677C→T *MTHFR*. В группе А назначали 416 мкг L-метилфолата в первый день и 400 мкг ФК во второй, в группе В — те же препараты в обратной последовательности. Авторы сделали вывод, что метафолин обеспечивает вдвое более быстрое достижение оптимального уровня фолатов в плазме в сравнении с ФК в обоих генотипах. Кроме того, была выше его биодоступность: для генотипа TT (гомозиготная мутация) — 201%, для генотипа CC (мутация «дикого типа») — 159,2%.

Литература

1. Курмачёва Н.А., Верижникова Е.В., Харитонов О.М. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. — 2015. — №14(115). — С. 49–54.
2. Prinz-Langenohl R. et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // Br J Pharmacol. — 2009. — Vol. 158. — №8. — P. 2014–2021. [PMID: 19917061]

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ УМЕРЕННОГО УРОВНЯ

Вессел Дуэ Ф

Действующее вещество: сулодексид.

 **УУР С, УДД 2.** Использование сулодексида в прегравидарном периоде эффективно снижает риск тромбоза у пациенток с тромбофилией.

В исследовании 2012 года¹ участвовала 671 пациентка с тромбофилией: 117 получали лечение начиная с прегравидарного этапа, а 554 — только во время беременности. Применяли три схемы терапии: НМГ (клексан 40 мг в сутки или фраксипарин 30 мг в сутки; n=223), НМГ и ацетилсалициловая кислота (50 мг в сутки; n=235), сулодексид (1000 ЛЕ в сутки; n=213).

Через 1 мес терапии до зачатия низкий риск тромбоза (интегральный показатель коагуляции менее 1) отмечали в группах сулодексида, НМГ в сочетании с дезагрегантами и только НМГ у 61,9; 42,1 и 24,3% участниц соответственно, а во время беременности — у 87,0; 70,1 и 46,5% женщин. Авторы сделали вывод, что гепариноиды позволяют увеличить долю срочных родов и минимизировать число патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

 **УУР С, УДД 3.** Сулодексид в комплексной терапии пациенток с тонким эндометрием способствует увеличению его толщины.

В исследование 2019 года² были включены 88 пациенток с тонким эндометрием и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Все участницы получали терапию препаратами 17-β-эстрадиола (0,1% гель для трансдермального применения, 1 мг в сутки с 5-го по 25-й день цикла) и дидрогестерона (10 мг каждые 12 ч на протяжении лютеиновой фазы) в течение трёх менструальных циклов. Кроме того, 41 женщине был назначен сулодексид (по 1 капсуле 2 раза в день) в непрерывном режиме, 20 — сулодексид в той же дозе с 5-го дня цикла до 7-го дня после овуляции; 27 участниц вошли в группу контроля.

Толщина эндометрия 7 мм и более была достигнута у 34% пациенток контрольной группы и у 71–73% испытуемых, получавших сулодексид: после терапии в непрерывном режиме она составила в среднем 7,5 мм (до лечения — 4,7 мм), а при наличии перерыва на время менструации — 7,25 мм (до лечения — 5 мм). На объём кровопотери приём гепариноида влияния не оказал. Кроме того, при использовании сулодексида участницы с альгоменореей и УЗ-признаками варикозного расширения вен матки отмечали уменьшение болевого синдрома.

Литература

1. Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины // Акушерство и гинекология. — 2012. — №6.
2. Масленников А.В. и др. Эффекты применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №4.

Действующие вещества: тиоконазол, тинидазол.

 **УУР С, УДД 2.** Комбинация тиоконазола и тинидазола эффективна в лечении пациенток с БВ, КВВ и трихомонадной инфекцией. В этой связи она может быть использована для подготовки таких женщин к беременности.

В систематическом обзоре¹ 2020 года были включены результаты четырёх клинических исследований с участием 209 пациенток, проходивших лечение препаратом «Гайномакс» по поводу БВ, КВВ и трихомонадной инфекции. Применяли две схемы терапии: интравагинально по 1 суппозиторию или 5 г крема в сутки на протяжении 7 дней или по 2 суппозитория или 10 г крема в сутки в течение 3 дней.

Терапевтическая эффективность обеих лекарственных форм и режимов их использования была сопоставимой: по сравнению с плацебо препарат значительно повышал шансы на излечение БВ (клинического — в 20 раз, по результатам микробиологического исследования — в 16 раз), КВВ (в 21 раз) и трихомонадной инфекции (в 29 раз). Через 1 нед

лечения 91% испытуемых с БВ достигали клинического выздоровления (в соответствии с критериями Амселя). Была также отмечена ассоциация со снижением частоты патологических вагинальных выделений (в 25 раз), симптомов воспаления (в 33 раза) и гиперемии влагалища (в 11 раз). Побочные эффекты (металлический привкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, диарея, дисменорея, боли в области живота, жжение) были описаны только у трёх пациенток.

В двойном слепом рандомизированном исследовании 2016 года² (n=120) при оценке результатов лечения БВ через 4 нед после окончания курса было подтверждено, что тинидазол (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) более эффективен и связан с меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с метронидазолом (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней).

Литература

1. Торшин И.Ю., Алопихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. — 2020. — №4. — С. 230–238.

2. Raja I.M., Sasavaredy A., Mukherjee D. et al. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. Indian J. Pharmacol. — 2016. — Vol. 48. — №6. — P. 654–658. [PMID: 28066102]

Генферон

Действующие вещества: интерферон α -2b, таурин, бензокаин.

 **УРС, УДД 3.** «Генферон» эффективен в лечении женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой степени тяжести: ассоциирован с элиминацией папилломавируса, восстановлением морфологической и кольпоскопической картин.

В рандомизированном исследовании 2009 года¹ участвовали женщины с признаками интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL или ASCUS) — койлоцитозом или CIN I. Пациенток распределили в две группы: в одной ($n=38$) назначали «Генферон» (500 000 МЕ), во второй ($n=34$) — плацебо. Препараты применяли по 2 раза в сутки в течение первых 10 дней, затем — 1 раз в день на протяжении 3 мес.

По окончании курса терапии отрицательные результаты трёхкратного Digene-теста были получены у 68,5% получавших «Генферон» и 38% женщин из группы плацебо; ПАП-тест был нормальным у 58 и 35%, кольпоскопическая картина — у 42 и 29%. Был сделан вывод, что «Генферон» эффективен в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированных с ВПЧ, безопасен и обладает хорошей переносимостью.

 **УРС, УДД 4.** Использование «Генферона» позволяет снизить частоту рецидивов БВ.

В отечественном исследовании 2006 года ($n=120$)² изучали эффективность «Генферона» при БВ. Участниц распределили в три группы: в первой назначали комбинацию метронидазола и миконазола (интравагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней), во второй — тот же препарат

в течение недели, затем — «Генферон» (интравагинально по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней), третья была контрольной (здоровые женщины). Положительный эффект от лечения был получен у 86,2% испытуемых: восстановился микробиоценоз влагалища, уровень цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 был сравним с контрольной группой. Через 3 мес после окончания курса терапии рецидивы БВ произошли у девяти пациенток из первой группы и у трёх — из второй. По мнению авторов, с целью предотвращения рецидивов БВ целесообразно назначать «Генферон».

 **УРС, УДД 4.** Комплексная терапия с применением «Генферона» эффективна при уреаплазменной и микоплазменной инфекции половых путей.

В исследовании 2015 года³ приняли участие 60 женщин с уреаплазменной и микоплазменной инфекцией репродуктивных органов, распределённые в три равные по численности группы. Всем пациенткам была назначена антибактериальная терапия с последующим использованием эубиотиков; кроме того, в первой группе применяли «Кипферон» (интравагинально по 500 000 МЕ 2 раза в сутки), во второй — «Виферон» (ректально по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки), в третьей — «Генферон» (интравагинально по 500 000 МЕ 2 раза в сутки). Курс лечения составил 10 дней. Авторы отметили, что назначение «Генферона» позволило достичь элиминации инфекционного агента у 90% пациенток (в группе «Виферона» — у 75%, «Кипферона» — у 80%).

Литература

1. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. и др. Применение интерферона- α в форме суппозитория для лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2009. — №4. — С. 14–20.
2. Добрынютова Ю.З., Чернышченко Т.А., Дорофеева Л.А. Комплексная терапия бактериального вагиноза с применением комбинированного препарата «Генферон» // АГ-инфо. — 2006. — №4. — С. 30–33.
3. Манухин И.Б., Царькова М.А. Роль интерферонотерапии в лечении неспецифических вагинитов // Медэксперт. — 2015. — №1.

Действующие вещества: декспантенол, хлоргексидина биглюконат.

 **УУР**  **УДД 4.** Применение суппозиторов на основе декспантенола с хлоргексидином и молочной кислоты эффективно при лечении острого вагинита у женщин репродуктивного возраста. Большинство микроорганизмов, ассоциированных с вагинальными инфекциями, чувствительны к компонентам «Депантола».

Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования 2019 года¹ с участием 200 пациенток 18–45 лет с острым вагинитом неспецифической и смешанной (бактериально-грибковой) этиологии показали, что двухэтапная терапия с использованием «Депантола» (2 раза в сутки на протяжении 7 дней) и вагинальных суппозитивов с молочной кислотой (1 раз в сутки в течение 10 дней) обеспечила клиническое выздоровление и восстановление нормоценоза у 91% испытуемых. Частота рецидивов через 2 мес наблюдения не превышала 3%.

В другом исследовании 2019 года² *in vitro* была показана высокая чувствительность клинических изолятов 224 микроорганизмов, выделенных из

урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста, к компонентам препарата (к хлоргексидину — 100%, к декспантенолу в разведении 1:10 — 84%). Было протестировано 134 образца грибов рода *Candida*, 20 бактерий, ассоциированных с БВ (включая *A. vaginae* и *G. vaginalis*), 69 микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и 21 грамположительный инфек.

Подобные же результаты были получены в исследованиях³ активности действующих веществ «Депантола» в отношении 25 клинических штаммов *S. agalactiae*, ассоциированных с воспалительными заболеваниями органов женской репродуктивной системы и резистентных ко многим противомикробным средствам (линкозамидам, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, клиндамицину, эритромицину, фторхинолонам).

Литература

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2019. — №8. — С. 150–158.
2. Савичева А.М., Спаськова Е.В., Шалено К.В. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из уrogenитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол» // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. — №19(1). — С. 86–91.
3. Савичева А.М., Спаськова Е.В., Шалено К.В. Исследование чувствительности *Streptococcus agalactiae*, выделенных из уrogenитального тракта, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол» // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — №17(6). — С. 96–100.

Действующее вещество: лактобактерии (*L. casei rhamnosus*).

 **УУР С, УДД 3.** Интравагинальное использование *L. casei rhamnosus* при комплексной терапии БВ улучшает результаты лечения.

Хорошие результаты лечения БВ антибиотиком и препаратом, содержащим *L. casei rhamnosus*, были продемонстрированы в исследовании 2020 года (n=150)¹. Испытуемые были распределены в три группы: в первой назначали клиндамицин и «Лактожиналь» на 7 дней, затем «Лактожиналь» ещё в течение недели; во второй — те же препараты на протяжении 7 дней; в третьей — сначала антибиотик (7 дней), потом — «Лактожиналь» (7 дней). Через 2 нед клинических симптомов не было у 88,9; 86,4 и 87% пациенток, выздоровление на основании оценки по критериям Амсея отмечали у 95,6; 93,2 и 93,5%, по критериям Ньюджента — у 95,6; 90,9 и 93,5% соответственно. Авторы сделали вывод о сопоставимой эффективности терапии первой и третьей групп пациенток и отметили, что совместное использование «Лактожиналя» и антибиотика при БВ может увеличить приверженность к лечению.

Ещё в одном российском исследовании 2018 года (n=40)² был сделан вывод о большей эффективности одновременного использования метронидазола (перорально) и «Лактожиналя» (интравагинально) пациентками с БВ и трихомонадной инфекцией по сравнению с использованием двухэтапной схемы (клинического излечения достигли 80 и 20% пациенток соответственно).

В рандомизированном исследовании 2008 года (n=190)³ участвовали небеременные женщины 18–45 лет с БВ. Всем испытуемым был назначен клиндамицин (по 300 мг 2 раза в день в течение недели); после антибиотикотерапии 95 из них получали препарат, содержащий *L. casei rhamnosus*

(не менее 1×10^8 КОЕ). Сразу после лечения сумма баллов по критериям Ньюджента уменьшилась как минимум на 5 у 83% пациенток, применявших два лекарственных средства, против 35% получавших только антибиотик. Через 4 нед она снизилась на 8 баллов у 60 и 14% женщин соответственно.

 **УУР С, УДД 3.** Интравагинальное использование *L. casei rhamnosus* после терапии антимикотиками снижает риск рецидива КВВ.

В российском исследовании 2018 года (n=800)⁴ пациентки с острым кандидозным вульвовагинитом были распределены в две группы: в первой (n=200) назначали системные и/или местные противогрибковые средства, во второй (n=600) — сначала антимикотики, а затем препарат, содержащий культуру лактобактерий LCR35 (по 1 капсуле интравагинально в течение 21 дня). Период наблюдения составил 5 мес. Частота рецидивов во второй группе была значительно ниже, чем в первой: 4,7 и 34,9% соответственно.

Подобные выводы были сделаны в исследовании 2017 года (n=154)⁵. После лечения всех участниц сертаконазолом (суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней) части из них (n=74) был назначен «Лактожиналь» на протяжении 21 дня; испытуемых наблюдали на протяжении 5 мес. Обострения КВВ в группе получавших пробиотик регистрировали почти вдвое реже, чем в контрольной группе (16,2 и 30% соответственно).

Литература

1. Манухин И.Б. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика // Акушерство и гинекология. — 2020. — №6.
2. Сгибнев А.В. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций // Акушерство и гинекология. — 2018. — №4.
3. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // BJOG — 2008. — Vol. 115. — №11. — P. 1369–1374. [PMID: 1882348]
4. Манухин И.Б. и др. Лактобактерии Lcr35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования) // Акушерство и гинекология. — 2018. — №12.
5. Башмакова Н.В. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ) // Акушерство и гинекология. — 2017. — №6.

Действующее вещество: молочная кислота.

 **УУР С, УДД 2.** «Фемилекс» в составе комплексной терапии БВ обеспечивает лучший клинический эффект и способствует нормализации вагинального микробиома.

В многоцентровом рандомизированном исследовании 2011 года¹ (n=114) изучали эффективность и безопасность различных вариантов лечения БВ. В группе А (n=33) назначали монотерапию «Фемилексом» (1 суппозиторий в сутки, 10 дней), В (n=26) — аскорбиновую кислоту (250 мг интравагинально 1 раз в сутки, 6 дней), С (n=28) — хлоргексидин и «Фемилекс» (по 1 суппозиторию 1 раз в сутки, 10 дней), D (n=27) — клиндамицин (20 мг интравагинально 1 раз в сутки, 7 дней).

Суммарная частота выздоровления и улучшения в группе «Фемилекса» была оценена в 93,9%, при его комбинации с хлоргексидином — в 96,5%, при лечении витамином С — в 73%, при использовании клиндамицина — в 59,2%. Серьёзных побочных эффектов отмечено не было, нежелательные реакции были выявлены у 23,1% пациенток, получавших аскорбиновую кислоту, и у 14,8% применявших клиндамицин.

Сходные результаты были получены в исследовании 2016 года² (n=140). Пациентки с БВ были рандомизированы в три группы: в первой назначали метронидазол и молочную кислоту с интервалом 12 ч (10 дней), во второй — последовательно применяли метронидазол (10 дней) и молочную кислоту (10 дней), в третьей — сначала метронидазол (10 дней), затем пробиотик (10 дней). По сравнению с участницами второй группы у женщин, получавших молочную кислоту, реже отмечали характерный запах, меньшим было количество белей, ключевых клеток и микроорганизмов, ассоциированных с БВ, увеличилась численность лактобактерий.

 **УУР С, УДД 2.** Использование препарата «Фемилекс» при комплексной терапии пациен-

ток с БВ позволяет существенно снизить риск рецидивов в течение 2 лет.

В рандомизированном проспективном открытом исследовании 2014 года³ участвовали 88 женщин с диагнозом БВ, перенёсших не менее четырёх рецидивов заболевания в год. Пациентки были распределены в две группы: в первой (n=52) был назначен метронидазол (по 5 г 0,75% вагинального геля 1 раз в сутки в течение 5 дней), затем «Фемилекс» (по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней), во второй (n=36) — только метронидазол (в аналогичной дозе). Результаты лечения оценивали через 1, 6, 12 и 24 мес после его завершения.

По окончании курса терапии эффективность комплексной терапии составила 98,9%, при монотерапии метронидазолом — 94,4% (причём уже через 1 мес у трёх пациенток этой группы был отмечен рецидив БВ). Через 2 года манифестация БВ была выявлена только у двух участниц, получавших «Фемилекс»; ремиссия наступила у 91% испытуемых. Во второй группе один рецидив был отмечен у восьми женщин, два — у двух, три — у четырёх, четыре — у двух.

Результаты исследования 2017 года⁴ показали, что *in vitro* молочная кислота обладает противомикробным действием и подавляет рост культур *E. coli* (в 4 раза), *S. aureus* (в 2,6 раза), *C. albicans* (в 2,4 раза), а также препятствует формированию ими биоплёнок. В то же время она стимулирует рост численности лактобактерий.

Литература

1. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костова М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. — 2012. — №7. — С. 59–67.
2. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование // Акушерство и гинекология. — 2016. — №9. — С. 87–93.
3. Лётева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. — №19(2). — С. 100–104.
4. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г. и др. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и её значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища // Акушерство и гинекология. — 2017. — №11. — С. 84–91.

Действующее вещество: глицирризиновая кислота активированная.

 **УУР С, Q УДД 3.** Спрей «Эпиген Интим» при комплексной терапии генитального герпеса в период прегравидарной подготовки значительно повышает эффективность лечения, снижает риск рецидивов заболевания и ВУИ.

В исследовании 2010 года¹ приняли участие 120 женщин 17–34 лет с рецидивирующим генитальным герпесом. Пациенток разделили на две группы по 60 человек: в первой назначали ацикловир (по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней), во второй к нему добавляли спрей «Эпиген Интим» (5 раз в сутки интравагинально и на область наружных половых органов в течение 14 дней).

Через 5 дней после окончания терапии все участницы заявили об улучшении. Однако пациентки, применявшие «Эпиген Интим» (спрей), отмечали большее, чем в группе только ацикловира, снижение интенсивности зуда и жжения (в 7,5 и 3,8 раза), дизурических расстройств (в 6 и 2,2 раза), диспареунии (в 6 и 3,9 раза), патологических выделений из половых путей (в 7,6 и 3,9 раза). Через 1 мес выраженность объективных признаков уретрита и вульвовагинита (отёчности и гиперемии слизистой оболочки, эрозий, изменений по результатам цитологического исследования и т.д.) уменьшилась в 15,2 и 5,5 раза соответственно. Микробиологическая эффективность при системном использовании ацикловира была хорошей, но при комбинированной терапии она была ещё выше (через 1 мес у 68,7% пациенток не была выявлена ДНК ВПГ). Введение в схему активированной глицирризиновой кислоты индуцировало временное повышение синтеза ИНФ-γ с подъёмом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходным и более чем в 32 раза по сравнению с уровнем в контрольной группе. Было также обнаружено, что после лечения только ацикловиром ре-

цидивирование заболевания происходило в 2,5 раза чаще.

В течение 12 мес после терапии у всех испытуемых наступила беременность с последующим рождением ребёнка. Обострение заболевания во время гестации наблюдали у 15% испытуемых из второй группы и 61,7% — из первой, а признаки ВУИ были отмечены у 13,3 и 48,3% новорождённых соответственно.

 **УУР С, Q УДД 3.** Спрей «Эпиген Интим» после антимикробной терапии приводит к деэскалации ВПГ и ЦМВ, нормализации микробиоты влагалища.

В исследовании 2018 года² были включены 36 женщин с привычным невынашиванием и нарушениями биоценоза влагалища, обусловленными сочетанием вирусно-бактериальной инфекции. У 28 участниц диагностировали БВ (у 24 из них был обнаружен ВПГ, у четырёх — ВПГ и ЦМВ), у восьми — аэробный вагинит (у шести выявлен ВПГ, у двух — ВПГ и ЦМВ). После антимикробной терапии был назначен спрей «Эпиген Интим» по 2 дозы интравагинально 3–4 раза в день в течение 2 нед.

Через 7–10 дней после окончания лечения у всех пациенток было лабораторно подтверждено восстановление нормальной микрофлоры влагалища. ВПГ был выделен у пяти испытуемых, которым было рекомендовано дальнейшее использование спрея «Эпиген Интим» (по 2 дозы интравагинально 2 раза в день в течение 4 нед). При контрольном обследовании ВПГ и ВПЧ в вагинальном отделяемом не определяли. Все наступившие беременности протекали без осложнений.

Литература

1. Булгакова В.П. Оценка эффективности применения эпигена в комплексной прегравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — №3. — С. 46–55.
2. Соловьева А.В. и др. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием // Акушерство и гинекология. — 2018. — №11.

Концентрат рыбьего жира Омега-3

Действующее вещество: ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты.

 **УУР С,  УДД 3.** Приём добавок с ω_3 -ПНЖК увеличивает вероятность зачатия.

В проспективном когортном исследовании 2019 года¹ (n=1036) изучали связь между дотацией ω_3 -ПНЖК и вероятностью естественного зачатия. Участницы без диагноза «бесплодие» принимали добавки, содержащие докозагексаеновую и эйкозапентаеновую кислоты, «витамины для беременных» и рыбий жир. С учётом поправки на возраст, массу тела, наличие беременностей в анамнезе, расу и потребление витамина D выяснилось, что женщины, принимавшие ω_3 -ПНЖК, имели в 1,83 раза большую вероятность зачатия в данном менструальном цикле по сравнению с теми, кто таких добавок не получал.

 **УУР С,  УДД 4.** Повышенное употребление докозапентаеновой кислоты ассоциировано с более низким риском ановуляции.

В исследовании 2016 года² (n=259) оценивали потребление жиров с пищей, уровни половых гормонов и риск спорадической ановуляции у регулярно менструирующих женщин в возрасте 18–44 лет. Критерии исключения: использование гормональных контрацептивов, беременность или кормление грудью в течение последних 6 мес, нарушения менструации или овуляции, миома матки, ИМТ менее 18 и более 35 кг/м², диета с повышенным содержанием фитоэстрогенов.

Большее употребление докозапентаеновой кислоты (морского происхождения) было связано с увеличением концентрации прогестерона в лютеиновой фазе и снижением риска ановуляции (ОР 0,42).

 **УУР С,  УДД 4.** В программах ВРТ беременность чаще наступает у пациенток с более высоким уровнем эйкозапентаеновой кислоты в сыворотке крови, а дотация ω_3 -ПНЖК положительно влияет на морфологию эмбрионов⁴.

В проспективное когортное исследование 2017 года³ были включены 105 женщин в возрасте 18–38 лет, проходившие лечение бесплодия при помощи ИКСИ и последующего переноса эмбрионов. Исследовали связь исходов ВРТ и содержания жирных кислот в сыворотке крови и фолликулярной жидкости. Было установлено, что уровень эйкозапентаеновой кислоты в сыворотке крови был достоверно выше у забеременевших, чем у небеременных. Доля эмбрионов хорошего качества находилась в отрицательной корреляции с концентрацией пальмитиновой кислоты⁴.

Литература

1. Stanhisar J., Jukic A.M., Anne Z. et al. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability // Fertility and Sterility. — 2019. — №3. — P. e28.
2. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women // Am. J. Clin. Nutr. — 2016. — Vol. 103. — №3. — P. 868–877. [PMID: 26843151]
3. Mirabi P, Chaichi M.J., Esmaelizadeh S. et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study // Lipids Health Dis. — 2017. — Vol. 16. — №1. — P. 18. [PMID: 28109274]
4. Hammiche F. et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology // Fertil Steril. — 2011. — Vol. 95. — №5. — P. 1820–1823. [PMID: 21130435]

Действующие вещества: молочная кислота, гликоген.

 **УУР**  **УДД 3.** Использование геля с молочной кислотой и гликогеном способствует облегчению симптомов и предупреждению рецидивов БВ, восстановлению нормальной микрофлоры влагалища.

В ходе двойного слепого клинического исследования¹ (n=42) пациентки с рецидивами БВ получали интравагинально гель с молочной кислотой и гликогеном (5 мл) в течение 7 дней. После этого женщин, у которых симптомы были купированы, распределили в две группы. Участницы первой получали интравагинально гель с молочной кислотой и гликогеном (в РФ зарегистрирован под названием «Лактагель») по 3 дня подряд после менструации ежемесячно на протяжении 6 мес, второй — плацебо по той же схеме.

Через 6 мес клинические признаки БВ отсутствовали у 88% пациенток, лечившихся препаратом молочной кислоты, и у 10% участниц из группы получив-

ших плацебо. Пул лактобактерий был восстановлен у 83 и 16% женщин соответственно. Выводы авторов об эффективности геля с молочной кислотой и гликогеном при БВ были процитированы в рекомендациях Международного общества по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём (International Union against sexually transmitted infections, IUSTI) 2018 года².

В многоцентровом рандомизированном исследовании 2006 года³ (n=90) было продемонстрировано, что вагинальный гель с молочной кислотой и гликогеном так же эффективен при лечении БВ, как и метронидазол. Сочетание этих препаратов обеспечивает лучший результат по сравнению с монотерапией метронидазолом (в первом случае количество лактобактерий значительно больше, что обеспечивает длительный эффект вмешательства).

Литература

1. Andersch B, Lindell D, Dahlen I, et al. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel // *Gynecol Invest.* — 1990. — №30. — P. 114–119. [PMID: 2245947]
2. Sherrard J. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int J STD AIDS.* — 2018. — Vol. 29. — №13. — P. 1258–1272. [PMID: 30049258]
3. Decena D.C.D. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2006. — Vol. 32. — №2. — P. 243–251.

Действующие вещества: экстракт витекса священного, L-аргинин, фолиевая кислота, витамины B6, B2, C, E, магний, цинк, йод, селен.

 **УУР С, УДД 4.** Витаминно-минеральный комплекс «Прегнотон» положительно влияет на общее самочувствие и способствует нормализации менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией.

В ходе исследования 2020 года¹ 135 женщин репродуктивного возраста с функциональной гиперпролактинемией и нарушениями менструального цикла получали добавку «Прегнотон» (по 1 саше 1 раз в день в течение 3 мес). До начала курса гипоменорею выявили у 14,8% пациенток, олигоменорею — у 18,6%, опсоменорею — у 7,4%, полименорею — у 22,2%, альгоменорею — у 37%. Уровень пролактина составлял в среднем 890 ± 120 мМЕ/л.

Через 1 и 3 мес приёма препарата улучшение общего состояния отметили 59,2 и 85,2% участниц, менструальный овуляторный цикл восстановился у 19,2 и 81,5%, уровень пролактина составил $550,36 \pm 110,9$ и $320,2 \pm 108,94$ мМЕ/л соответственно.

 **УУР С, УДД 3.** Включение добавки «Прегнотон» в комплексную прегравидарную подго-

товку пациенток с тонким эндометрием в программах ВРТ позволяет улучшить результаты ЭКО и переноса эмбрионов.

В исследование 2017 года² были включены 145 женщин 25–42 лет с диагнозом «бесплодие» и стимуляцией суперовуляции в анамнезе. В первую группу (для ретроспективного анализа) вошли 65 пациенток после операций на яичниках и без прегравидарной подготовки; во вторую (для проспективного наблюдения) — 60 участниц, перенёвших вмешательства на яичниках и получавших в течение 3 мес комплекс «Прегнотон», витамин D (с учётом лабораторных показателей) и трансдермально 17 β -эстрадиол и прогестерон в течение 2–3 мес; в группу сравнения — 20 женщин с интактными яичниками и трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

После протокола ВРТ беременность наступила у 15,5% пациенток первой группы, у 31,7% — второй и у 35% — третьей.

Литература

1. Манухина Е.И., Ислас А.А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией // Акушерство и гинекология. — 2020. — №2. — С. 169–173.
2. Серебrenникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2017. — №3. — С. 139–146.

Действующие вещества: L-карнитин, цинк, витамин Е, фолиевая кислота, селен.

 **УУР С, УДД 3.** При использовании комплекса «Сперотон» мужчинами с патоспермией возрастает вероятность наступления беременности у их партнёрш.

В исследовании 2018 года¹ (n=60) изучали влияние добавки «Сперотон» на фертильность мужчин с олигозооспермией, астенозооспермией и олигоастенозооспермией (при концентрации сперматозоидов более 10 млн/мл, отсутствии нарушений эякуляции, предшествующей терапии по поводу бесплодия, отсутствии женского фактора бесплодия у партнёрши). Пациентов распределили в две группы: в первой (n=30) проводили только общеоздоровительные мероприятия, во второй (n=30) назначали «Сперотон» (по 1 саше 1 раз в день в течение 6 мес). Исследование спермограммы выполняли трижды: в начале эксперимента, через 3 мес и через 6 мес.

Комплексное средство на основе L-карнитина позволило увеличить объём эякулята на 10%, концентрацию сперматозоидов на 15,6%, уменьшить время разжижения эякулята на 32%, увеличить долю сперматозоидов с поступательным движением в 2,6 раза. Вероятность наступления спонтанной беременности у партнёрши возросла на 26,7%.

 **УУР С, УДД 3.** Использование препарата «Сперотон» способствует нормализации показателей спермы.

В исследование 2016 года² были включены 40 infertильных мужчин в возрасте от 26 до 45 лет с различными идиопатическими нарушениями спермограммы. В первой группе назначали препарат

«Сперотон» (по 1 саше 1 раз в день в течение 3 мес), во второй — плацебо. До лечения у 42% пациентов была выявлена астенозооспермия, у 20% — астенотератозооспермия, у 9% — тератозооспермия, у 11% — олигоастенозооспермия, у 12% — олигоастенотератозооспермия.

Через 3 мес в группе получавших комплексный препарат отмечали значимое увеличение количества сперматозоидов с поступательным движением (с $29,2 \pm 1,2$ до $43,6 \pm 0,8\%$), концентрации сперматозоидов в эякуляте (с $13,2 \pm 0,5$ до $18,9 \pm 0,8$ млн/мл), доли морфологически нормальных форм сперматозоидов (с $2 \pm 0,7$ до $4,2 \pm 0,8\%$). Также были выявлены положительные изменения физических и химических характеристик спермы. В трёх семейных парах мужчин из первой группы была зафиксирована клиническая беременность.

Подобные результаты были получены ещё в одном исследовании 2015 года³, в котором изучали действие *in vitro* препарата «Сперотон» в различных концентрациях (1:100, 1:200, 1:1000) на сперму мужчин с нормальными показателями спермограммы (n=10), идиопатическим бесплодием секреторного типа (n=10), варикоцеле в послеоперационном периоде (n=10). К концу 1-го часа инкубации в первой группе увеличение активной подвижности и общей подвижности сперматозоидов составило 46 и 15%; в третьей — 22 и 14%; во второй — 14 и 14%. Максимальный эффект был получен в разведении 1:200.

Литература

1. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гаургиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции. — 2018. — №24(5). — С. 101–105.
2. Сулих Г.И. и др. Влияние комплекса «Сперотон» на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. — 2016. — №4. — С. 106–110.
3. Жуков О.Б., Едакимов В.В., Жуков А.А. Клинико-экспериментальные данные влияния биологически активной добавки «Сперотон» на параметры фертильности эякулята // Андрология и генитальная хирургия. — 2015. — №2. — С. 43–49.

СПРАВОЧНИК ЛС И БАД, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ ПОДГОТОВКЕ К БЕРЕМЕННОСТИ

Vital-D

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. 2 капли раствора содержат 10 мкг витамина D₃.

Показания. В качестве дополнительного источника витамина D.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Способ применения. 1–2 капли 1 раз в день (в любое время) либо по рекомендации врача. Можно развести с полужидкой едой, лучше с холодной (например, с протёртым яблоком или йогуртом). Подходит для беременных.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Устранение дефицита витамина D до беременности снижает риск преэклампсии¹.
- Нормализация концентрации витамина D в сыворотке крови позволяет уменьшить риск преждевременных родов².
- Ликвидация дефицита и недостаточности витамина D повышает шансы на беременность и последующее живорождение в результате ВРТ³.

Производитель: Ineldea Sante Naturelle (Франция)
Сертификат GMP

Литература:

1. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2018. — Vol. 57. — №2. — P. 241–247. [PMID: 29673668]
2. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H., Xu H.L., Luo B.A. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies // Nutrients. — 2016. — Vol. 8. — №5. — P. 301. [PMID: 27213444]
3. Chu J., Gallos I., Tobias A. et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. — 2018. — Vol. 33. — №1. — P. 65–80. [PMID: 29149263]

Актиферт-Гино

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит мио-инозитола 1100 мг, D-хиро-инозитола 27,5 мг, фолиевой кислоты 400 мкг.

Показания. В рамках прегравидарной подготовки в составе комплексной терапии пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов, фенилкетонурия.

Способ применения. Взрослым 1 раз в день по одной таблетке, растворённой в стакане воды, во время или после еды. При инсулинорезистентности,

избыточной массе тела, СПКЯ кратность приёма до 2 раз в день; оптимальная длительность применения не менее 4–6 мес.

Особые указания. При планировании беременности рекомендовано дополнительно использовать комплекс «Актиферт-Андро» половому партнёру, а также применять «Актиферт-гель» за 15 мин до полового акта в период овуляции.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. При лечении СПКЯ препарат способствует увеличению вероятности беременности (за счёт состава и оптимального подбора соотношения стереоизомеров инозитола).

- Комбинация мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ) в соотношении 40:1 способствует нормализации уровней половых гормонов и снижает инсулинорезистентность у женщин с ожирением и СПКЯ. Может быть использована для прегравидарной подготовки таких пациенток¹.
- Соотношение 40:1 МИ и D-ХИ обеспечивает лучшую динамику гормональных показателей и частоты овуляции у пациенток с СПКЯ в сравнении с другими соотношениями стереоизомеров инозитола².
- Назначение инозитола в прегравидарном периоде и во время беременности снижает риск ГСД у пациенток из группы риска^{3–5}.

Производитель: ООО «Юнайтед Фарма Лэбораториз» (Россия)

Литература:

1. Benelli E. et al. A Combined therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women // Int. J. Endocrinol. — 2016. [PMID: 27493664]
2. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2019. — Vol. 23.
3. Noventa M. et al. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptual Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications // Reprod. Sci. — 2016. — Vol. 23. — №3. — P. 278–288. [PMID: 26175275]
4. D'Anna R. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 28. — №6. — P. 440–442. [PMID: 22122627]
5. Amerigo Vitagliano A. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 299. — №1. — P. 55–68. [PMID: 30564926]

Вессел Дуэ Ф

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна капсула содержит сулодексида 250 ЛЕ.

Показания.

- Ангипатии с повышенным риском тромбообразования (в том числе после перенесённого инфаркта миокарда).

- Нарушение мозгового кровообращения (включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления), дисциркуляторная энцефалопатия (обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью), сосудистая деменция.
- Окклюзионные поражения периферических артерий (атеросклеротического и диабетического генеза).
- Флебопатии, тромбозы глубоких вен.
- Микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия).
- Тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также после низкомолекулярных гепаринов).
- Гепарин-индуцированная тромбоцитическая тромбоцитопения.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность.
- Геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свёртываемостью крови.
- I триместр беременности.

С осторожностью.

При совместном применении с антикоагулянтами следует контролировать параметры свёртываемости крови.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. При беременности назначают под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с диабетом 1-го типа во II и III триместрах беременности, при развитии преэклампсии.

Способ применения. По 1–2 капсулы 2 раза в день до приёма пищи в течение 30–40 дней. Полный курс лечения следует повторять не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов клинико-диагностического обследования режим дозирования может быть изменён.

Особые указания. При совместном применении с другими антикоагулянтами следует периодически контролировать показатели свёртываемости крови.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Применение сулодексида позволяет улучшить течение беременности у пациенток с привычным невынашиванием и тромбофилией.

- Использование сулодексида в прегравидарном периоде эффективно снижает риск тромбоза у пациенток с тромбофилией¹.

- Применение сулодексида при комплексной терапии пациенток с тонким эндометрием способствует увеличению его толщины².

Производитель: Альфасигма С.п.А. (Италия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины // Акушерство и гинекология. — 2012. — №6.
2. Масленников А.В. и др. Эффекты применения гепаринов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №4.

Витрум Пренатал Плюс

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит витамина А 0,75 (0,67–1,13) мг, β-каротина 1,5 (1,35–2,25) мг, витамина Е 20,1 (18,1–30,2) мг, витамина D₃ 10 (9,0–15,0) мкг, витамина С 120 (108–180) мг, витамина В₃ 3 (2,7–4,5) мг, витамина В₂ 3,4 (3,06–5,10) мг, витамина В₃ 3 (2,7–4,5) мг, фолиевой кислоты 400 (360–600) мкг, витамина В₁₂ 4,5 (4,1–6,7) мкг, ниацина 20 (18–30) мг, витамина В₆ 7 (6,3–10,5) мг, биотина 30 (27–45) мкг, кальция 200 (180–250) мг, железа 32 (28,8–40,0) мг, цинка 18 (16,2–22,5) мг, меди 2 (1,8–2,5) мг, марганца 3,3 (2,97–4,12) мг, хрома 25 (22,5–40,0) мг, йода 150 (135–240) мг, селена 25 (22,5–40,0) мг.

Показания.

- В качестве дополнительного источника витаминов А, D₃, Е, С, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, ниацина, фолиевой кислоты, биотина, цинка, железа, меди, марганца, йода, хрома, селена, кальция.
- Восполнение недостатка витаминов и минералов во время беременности, снижение риска развития гиповитаминозов и недостатка минеральных веществ в послеродовой период и в период кормления.
- Снижение риска развития железодефицитной анемии у беременных и дефицита йода в организме матери и плода.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Рекомендуется начинать приём на этапе планирования беременности либо как можно раньше после её наступления. Препарат показан также в послеродовом периоде и при грудном вскармливании.

Способ применения. По 1 таблетке в день во время еды.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование витаминно-минеральных комплексов позволяет корректировать нехватку микронутриентов и снизить риск связанных с этим осложнений.

- Применение на прегравидарном этапе фолатсодержащих препаратов позволяет нормализовать уровень гомоцистеина и профилактировать ДНТ плода¹.

Производитель: Unipharm Inc. (США)

Сертификат GMP

Литература:

1. Озолни Л.А., Кашежева А.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией // Гинекология. — 2013. — Т. 15. — №2. — С. 67–70.

Вобэнзим

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна таблетка содержит панкреатина 300 прот. ЕД, папаина 90 ФП ЕД, рутозида тригидрата 50 мг, бромелайна 225 ФП ЕД, трипсина 360 ФП ЕД, липазы 34 ФП ЕД, амилазы 50 ФП ЕД, химотрипсина 300 ФП ЕД.

Показания.

- **Гинекология:** хронические инфекции гениталий, аднексит, гестоз, мастопатия, для снижения частоты и выраженности побочных эффектов заместительной гормональной терапии.

Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость.
- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения).
- Проведение гемодиализа.
- Возраст до 5 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат не противопоказан при беременности и лактации.

Способ применения. Внутрь не менее чем за 30 мин до еды, не разжёвывая, запивая водой. Взрослые в зависимости от тяжести заболевания принимают препарат в дозе от 3 до 10 таблеток 3 раза в день. В первые три дня приёма препарата рекомендуемая доза составляет 3 таблетки 3 раза в день. С профилактической целью доза препарата составляет 3 таблетки 3 раза в день, курс 1,5 мес, повторение — 2–3 раза в год.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование «Вобэнзима» способствует ускорению регенерации и дифференцировки эндометрия после неразвивающейся беременности.

Производитель: Mucos Emulsions GmbH (Германия)
Сертификат GMP

Гайномакс

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Один вагинальный суппозиторий содержит тиоконазола 100 мг и тинидазола 150 мг.

Показания.

- Вагинит, вызванный возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella*, а также микст-инфекцией.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Органические заболевания нервной системы (в настоящее время или в анамнезе).
- Лейкоз, нарушение гемопоэза.
- Беременность в I триместре.
- Грудное вскармливание.
- Возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Влияния препарата на репродуктивную функцию и развитие плода в эксперименте обнаружено не было. Клинический опыт применения препарата у беременных очень ограничен. Препарат противопоказан в I триместре беременности; во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Установлено, что тинидазол может проникать в грудное молоко. В период лечения препаратом следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения. Препарат применяют интравагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема: по 1 суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. Вагинальные суппозитории следует вводить глубоко во влагалище с помощью одноразовых напальчников, содержащихся в упаковке.

Особые указания. Использование суппозиторий может снижать надёжность механической контрацепции (латекссодержащие презервативы, вагинальные диафрагмы). Приём алкоголя должен быть исключён во время лечения и в течение 3 дней после получения последней дозы. Не следует применять препарат при терапии девственников и девочек, не достигших периода половой зрелости. При возникновении аллергической реакции лечение следует прекратить, при необходимости препарат может быть удалён путём промывания влагалища кипячёной водой. Препарат не следует хранить в холодильнике.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Применение «Гайномакса» эффективно в лечении пациенток с БВ, КВВ и трихомонадной инфекцией^{1,2}.

Производитель: Эксалтис Илач Сан. Ве Тик. А.С. (Турция)

Сертификат GMP

Литература:

1. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиклоказола в лечении вагинальных инфекций // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — №4. — С. 230–238.
2. Raja I.M., Basavareddy A., Mukherjee D. et al. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis // *Indian J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 48. — №6. — P. 654–658. [PMID: 28066102]

Генферон

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Один суппозиторий содержит 250 000, или 500 000, или 1 000 000 МЕ интерферона α -2b, 10 мг таурина, 55 мг бензокаина.

Показания. В составе комплексной терапии при:

- инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта (генитальный герпес, хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная, гарднереллезная, трихомонадная, папилломавирусная инфекция, рецидивирующий КВВ, бактериальный вагиноз, эрозия шейки матки, цервицит, вульвовагинит, бартолинит, аднексит, простатит, уретрит, баланит, баланопостит);
- хроническом рецидивирующем цистите бактериальной этиологии;
- хроническом эндометрите.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость интерферона и других веществ, входящих в состав препарата.

С осторожностью. При обострении аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Показано применение

для нормализации показателей местного иммунитета при сроках беременности 13–40 нед в составе комплексной терапии генитального герпеса, хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, ЦМВ, папилломавирусной инфекции, бактериального вагиноза при наличии зуда, дискомфорта и болевых ощущений в области нижних отделов урогенитального тракта. Клиническими исследованиями доказана безопасность интравагинального применения препарата «Генферон» 250 000 МЕ при сроках беременности 13–40 нед. Безопасность применения препарата в I триместре беременности не изучена.

Способ применения.

- При инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у женщин: по 1 суппозиторию (250 000, 500 000 или 1 000 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в сутки в течение 10 дней. При затяжном течении — по 1 суппозиторию через день в течение 1–3 мес. При выраженном инфекционно-воспалительном процессе во влагалище возможно применение 1 суппозитория (500 000 МЕ) интравагинально утром и 1 суппозитория (1 000 000 МЕ) ректально на ночь одновременно с введением во влагалище препарата, содержащего антибактериальные/фунгицидные агенты.
- При хроническом рецидивирующем цистите: в стадии обострения по 1 суппозиторию (1 000 000 МЕ) ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании со стандартным курсом антибактериальной терапии; затем по 1 суппозиторию (1 000 000 МЕ) ректально через день в течение 40 дней с целью профилактики рецидивов.
- При хроническом эндометрите: по 1 суппозиторию (1 000 000 МЕ) ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 суппозиторию (500 000 МЕ) ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 суппозиторию (1 000 000 МЕ) ректально через день в течение 10 дней.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- «Генферон» эффективен в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести¹.
- Использование «Генферона» позволяет снизить частоту рецидивов БВ².
- Комплексная терапия с применением «Генферона» эффективна при уреаплазменной и микоплазменной инфекции³.

Производитель: ЗАО «БИОКАД» (Россия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. и др. Применение интерферона- α в форме суппозиториев для лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2009. — №4. — С. 14–20.
2. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Дорофеева Л.А. Комплексная терапия бактериального вагиноза с применением комбинированного препарата «Генферон» // *АГ-инфо*. — 2006. — №4. — С. 30–33.
3. Манухин И.Б., Дарькова М.А. Роль интерферонотерапии в лечении неспецифических вагинитов // *Медэксперт*. — 2015. — №1.

Геста В-9

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Четыре капсулы содержат 1320 мг рыбьего жира, 240 мг докозагексаеновой кислоты, 200 мкг

фолиевой кислоты, 1,4 мг витамина B₆, 5 мкг витамина D, 12 мг витамина E.

Показания. В качестве дополнительного источника фолиевой кислоты, витаминов B₆, D и E, полиненасыщенных жирных кислот.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Способ применения. По 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 1 мес. При необходимости приём можно повторить.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование препарата в прегравидарном периоде позволяет устранить дефицит фолатов, витамина D и ПНЖК и снизить риск соответствующих осложнений гестации.

- Большинству женщин, планирующих зачатие, необходим приём добавок с фолиевой кислотой, ПНЖК и витамином D, поскольку нехватка этих микронутриентов не может быть компенсирована только диетой¹.

Производитель: Ineldea Sante Naturelle (Франция)
Сертификат GMP

Литература:

1. Looman M. et al. Supplement Use and Dietary Sources of Folate, Vitamin D, and n-3 Fatty Acids during Preconception: The GLIMP2 Study // *Nutrients*. — 2018. — Vol. 10. — №8. — P. 962. [PMID: 30046020]

Депантол

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Один суппозиторий содержит декспантенола 100 мг, хлоргексидина биглюконата 16 мг.

Показания.

- Лечение острых и хронических вагинитов, бактериального вагиноза, эндо- и экзоцервицитов, истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии).
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений: перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, родоразрешением, медицинским прерыванием беременности, внутриматочными обследованиями (в т.ч. гистероскопией, гистеросальпингографией), установкой внутриматочного контрацептива.
- Для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после деструктивных методов лечения, в послеоперационном и после родовом периодах.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение возможно.

Способ применения. Интравагинально по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Особые указания. Несовместим с антисептиками, детергентами, содержащими анионную группу, и мылами, если они вводятся интравагинально. Не рекомендуется одновременное применение с йодсодержащими интравагинальными препаратами. При появлении побочных эффектов следует прекратить применение препарата и обратиться к врачу. В период лечения рекомендуется воздерживаться от половых контактов.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

«Депантол» может быть успешно использован при лечении вагинальных инфекций различной этиологии при подготовке к беременности, не нарушает функциональную активность лактобактерий и способствует регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

- Комплексное применение суппозитория в основе декспантенола с хлоргексидином и молочной кислоты эффективно при лечении острого вагинита у женщин репродуктивного возраста¹.
- Большинство микроорганизмов, ассоциированных с вагинальными инфекциями, чувствительны к компонентам «Депантола»^{2,3}.
- Производитель: АО «Нижфарм» (Россия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. и др. многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №8. — С. 150–158.
2. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалено К.В. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол» // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2019. — №19(1). — С. 86–91.
3. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалено К.В. Исследование чувствительности *Streptococcus agalactiae*, выделенных из урогенитального тракта, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол» // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2017. — №17(6). — С. 96–100.

Детримакс 1000

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола.

Показания. В качестве дополнительного источника витамина D.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Способ применения. Взрослым по ½ таблетки в день во время еды. Продолжительность приёма составляет 6 мес.

Особые указания. Беременным и кормящим женщинам следует принимать по рекомендации врача.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. На этапе подготовке женщины к беременности целесообразно устранение недостатка витамина D.

- Поддержание нормального уровня витамина D в сыворотке крови повышает шансы на овуляцию у пациенток с СПКЯ и на живорождение в дальнейшем¹.
- Женщины с более высоким уровнем витамина D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости чаще достигают клинической беременности в результате ЭКО².

Производитель: «Грокам ГБЛ сп. з.о.о» группы «Мастер Фарм С.А.» (Польша) для «Юнифарм Лабораториз Лимитед» (Ирландия)

Литература:

1. Pal L., Zhang H., Williams J. et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2016. — Vol. 101. — №8. — P. 327-3035. [PMID: 27186859]
2. Ozkan S., Jindal S., Greenfield K. et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94. — №4. — P. 1314-1319. [PMID: 19589516]

Дивигель

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. 1 г 0,1% геля для наружного применения содержит эстрадиол гемигидрата (в пересчёте на эстрадиол) 1 мг.

Показания. Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогена, лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к эстрадиолу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли половых органов (в т.ч. рак эндометрия).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченая гиперплазия эндометрия.
- Выявленная приобретённая или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S).
- Венозные тромбозы и тромбозмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз и тромбозфлебит глубоких вен, тромбозмболии лёгочной артерии).

- Активные или недавно перенесённые артериальные тромбозмболические заболевания (в т.ч. стенокардия, инфаркт миокарда).
- Врождённые гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона, Ротора).
- Доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе.
- Холестатическая желтуха или выраженный холестатический зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приёма препаратов, содержащих половые гормоны).
- Острое заболевание печени или наличие заболевания печени в анамнезе, если результаты функциональных проб печени не вернулись к норме.
- Порфирия.

С осторожностью. Миома матки, эндометриоз, наличие факторов риска тромбозмболических расстройств, наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (рак молочной железы у родственников первой линии родства), артериальная гипертензия, заболевания печени (в том числе аденома печени) при нормальных показателях функциональных проб печени, сахарный диабет (при наличии или без диабетической ангиопатии), холелитиаз, мигрень или сильная головная боль, системная красная волчанка, гиперплазия эндометрия в анамнезе, эпилепсия, бронхиальная астма, отосклероз, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, серповидно-клеточная анемия, хлоазма в анамнезе, гипертриглицеридемия в анамнезе, наследственный ангионевротический отёк.

Использование в период беременности и грудного вскармливания. Препарат не показан к применению во время беременности; если во время лечения наступает беременность, его следует немедленно прекратить. Препарат не показан во время грудного вскармливания.

Способ применения. Обычная стартовая доза составляет 1 мг эстрадиола (1 г геля) в сутки, но выбор может основываться на выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2–3 циклов индивидуально от 0,5 до 1,5 г геля в день. В начале и при продолжении лечения симптомов постменопаузы следует применять наименьшую эффективную дозу в течение наименьшего периода. Применение препарата без добавления гестагена возможно только у пациенток с удалённой маткой (при отсутствии эндометриоза в анамнезе). Пациенткам с интактной маткой во время лечения препаратом рекомендуется назначать гестаген не менее 12–14 дней подряд в течение

ние месяца или 28-дневного цикла. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует установить причину их возникновения.

Гель наносят 1 раз в сутки на чистую сухую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий либо поочередно на правую и левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Препарат не следует наносить на молочные железы, лицо, область половых органов, на раздражённые участки кожи. Площадь нанесения должна быть равна 1–2 ладоням. После нанесения следует подождать несколько минут, пока гель не высохнет.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Нормализация гормонального фона и толщины эндометрия при использовании препарата «Дивигель» женщинами с дефицитом эстрогенов способствует наступлению беременности как естественным путём, так и в результате операций ЭКО.

- Применение препаратов эстрадиола пациентками с тонким эндометрием позволяет увеличить его толщину при подготовке к зачатию¹.
- Терапия трансдермальным гелем с эстрадиолом корригирует дефицит эстрогенов и приводит к увеличению толщины эндометрия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников².
- Трансдермальный гель с эстрадиолом рекомендован при подготовке к ВРТ пациенток после оперативных вмешательств на яичниках³.

Производитель: Orion Corporation (Финляндия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Ranišavljević N., Raad J., Anahory T. et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: A systematic review // J. Assist. Reprod. Genet. — 2019. — Vol. 36. — №11. — P. 2217–2231. [PMID: 31502111]
2. Радзиский Б.Е. и др. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников // Актуальное и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2015. — №3. — С. 126–136.
3. Серебрянникова К.Г. и др. Подготовка эндометрия к программам ВРТ // Проблемы репродукции. — 2014. — №4. — С. 62–67.

Дикироген

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одно саше (4 г) содержит 1000 мг мио-инозитола, 200 мг D-хиро-инозитола, 200 мкг фолиевой кислоты, 5 мг марганца.

Показания. В качестве дополнительного источника инозитола, фолиевой кислоты и марганца при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, гиперандрогении, СПКЯ, избыточной массе тела, инсулинорезистентности, при прегравидарной подготовке.

Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость компонентов.
- Беременность и кормление грудью (отсутствует опыт применения в РФ).

Способ применения. Взрослым по 1 саше в день во время еды, предварительно растворив в ½ стакана воды. Продолжительность приёма 30 дней. При необходимости приём можно повторить.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование средства при подготовке к беременности позволяет улучшить овуляторную функцию.

- Комбинация мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ) в соотношении 5:1 повышает частоту наступления клинической беременности в результате ВРТ у пациенток с СПКЯ¹.
- Назначение инозитола в прегравидарном периоде и во время беременности снижает риск ГСД у пациенток из группы риска^{2–5}.
- Достаточное потребление марганца снижает риск спорадической ановуляции у здоровых женщин репродуктивного возраста⁶.

Производитель: Pizeta Pharma S.p.A. (Италия)

Литература:

1. Brusco G.F., Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI: An open study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2013. — Vol. 17. — №22. — P. 3095–3102. [PMID: 24302192]
2. Noventa M. et al. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptional Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications // Reprod. Sci. — 2016. — Vol. 23. — №3. — P. 278–288. [PMID: 26175275]
3. D'Anna R. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 28. — №6. — P. 440–442. [PMID: 22122627]
4. Amerigo Vitagliano A. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 299. — №1. — P. 55–68. [PMID: 30564926]
5. Malvasi A. et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: A preliminary investigation // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2014. — Vol. 18. — №2. — P. 270–274. [PMID: 24488919]
6. Kim K. et al. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles // Br. J. Nutr. — 2018. — Vol. 120. — №1. — P. 81–89. [PMID: 29673411]

Канефрон Н

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит измельчённое лекарственное растительное сырьё: 18 мг травы золототысячника, 18 мг корней любистока лекарственного, 18 мг листьев розмарина обыкновенного.

100 г раствора содержат 29 г водно-спиртового экстракта из лекарственного растительного сырья (0,6 г травы золототысячника, 0,6 г корней любистока лекарственного, 0,6 г листьев розмарина).

Показания. В составе комплексной терапии при следующих заболеваниях.

- Хронические инфекции мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит).

- Неинфекционные хронические воспалительные заболевания почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит).
- Для профилактики образования мочевых камней (в том числе после их удаления).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к компонентам.
- Детский возраст (до 1 года для раствора, до 6 лет для таблеток).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Алкоголизм, в том числе после лечения (для раствора).
- Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы (для таблеток).
- Глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток).
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы (для таблеток).

С осторожностью (для раствора). Заболевания печени, черепно-мозговые травмы, заболевания головного мозга, детский возраст старше 1 года.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания возможно после оценки лечащим врачом соотношения риска и пользы.

Способ применения.

Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым по 2 таблетки 3 раза в день, не разжевывая и запивая водой.

Раствор. Развести в небольшом количестве воды или запивать водой. Взрослым по 50 капель 3 раза в день. Лечение продолжают в течение 2–4 нед после окончания острой фазы заболевания.

Особые указания. При нарушении функции почек препарат не следует назначать в качестве монотерапии. В случае наличия крови в моче, болей при мочеиспускании или при острой задержке мочи необходимо срочно обратиться к врачу. Усваиваемые углеводы, содержащиеся в 1 драже, составляют менее 0,04 ХЕ. Содержание в растворе этилового спирта составляет от 16 до 19,5% в объёмном отношении. В период применения препарата в виде раствора следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Препарат может быть использован для профилактики и лечения инфекций мочевых путей в прегравидарном периоде.

- Профилактика инфекций нижних мочевых путей с помощью «Канефрона Н» может быть альтернативной антибиотикам и эффективным компонентом терапии этих заболеваний^{1–3}.

Производитель: Bionorica SE (Германия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T. et al. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: A systematic review // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 300. — P. 821–828. (PMID: 31350663)
2. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: A double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial // Urol. Int. — 2018. — Vol. 101. — P. 327–336. (PMID: 30231252)
3. Davidov M.I., Bunova N.E. Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women // Urologia. — 2018. — №4. — P. 24–32. (PMID: 30761786)

Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна таблетка содержит витаминов А 0,5675 мг (1650 МЕ); Е 20 мг; В₁ 2 мг; В₂ 2 мг; В₆ 5 мг; С 100 мг; никотиамида 20 мг; фолиевой кислоты 0,4 мг; кальция пантотената 10 мг; В₁₂ 0,005 мг; эргокальциферола 0,00625 мг (250 МЕ); фосфора 19 мг; железа 10 мг; марганца 2,5 мг; меди 2 мг; цинка 10 мг; магния 25 мг; кальция 25 мг.

Показания. Профилактика гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ.

- В период подготовки к беременности.
- Во время беременности и грудного вскармливания.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст.
- Гипервитаминоз А.
- Повышенное содержание кальция и железа в организме.
- Мочекаменная болезнь.
- В₁₂-дефицитная анемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат рекомендован к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения. Внутрь по 1 таблетке во время или сразу после завтрака, запивая обильным количеством жидкости. Длительность приёма определяет врач.

Особые указания. Не рекомендуется одновременное применение других поливитаминных комплексов.

сов (во избежание передозировки). Возможно окрашивание мочи в ярко-жёлтый цвет, что совершенно безвредно. Для пациентов с сахарным диабетом: препарат содержит сахарозу менее 0,033 хлебных единиц.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Приём фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг (в том числе в составе поливитаминных комплексов) в течение 6 мес до зачатия снижает вероятность ДНТ плода у здоровых женщин с нормальным весом, не имеющих факторов риска.
- Потребление марганца, железа, цинка и селена в рекомендованных суточных дозах ассоциировано с нормальными уровнями половых гормонов и овуляцией у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Производитель: ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (Россия)

Сертификат GMP

Концентрат рыбьего жира Омега-3

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна капсула содержит концентрат рыбьего жира 1000 мг (300 мг ω 3-полиненасыщенных жирных кислот, в том числе эйкозапентаеновой кислоты 160 мг, докозагексаеновой кислоты 100 мг), смесь токоферолов.

Показания.

В качестве дополнительного источника ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой).

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Не противопоказан при беременности и лактации.

Способ применения. Взрослым по 2 капсулы в день во время еды.

Особые указания. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Приём добавок с ω 3-ПНЖК при планировании беременности почти вдвое увеличивает вероятность зачатия¹.
- Повышенное потребление докозапентаеновой кислоты ассоциировано с статистически достоверно более низким риском ановуляции у женщин с регулярным менструальным циклом².

- При ВРТ беременность чаще наступает у пациенток с более высоким уровнем эйкозапентаеновой кислоты в сыворотке крови³, а дотация ω 3-ПНЖК положительно влияет на морфологию эмбрионов⁴.

Производитель: Solgar (США)

Сертификат GMP

Литература:

1. Stanhiser J., Jukic A.M., Anne Z. et al. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability // *Fertility and Sterility*. — 2019. — №3. — P. e28
2. Mumford S.L. et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 103. — №3. — P. 868–877. [PMID: 26943151]
3. Mirabi P., Chaichi M.J., Esmailzadeh S. et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: A prospective cohort study // *Lipids Health Dis.* — 2017. — Vol. 16. — №1. — P. 18. [PMID: 28109274]
4. Hammiche F. et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — №5. — P. 1820–1823. [PMID: 21130435]

Лактагель

Регистрация. Изделие медицинского назначения.

Состав. 5 мл геля содержат 225 мг молочной кислоты, гликоген.

Показания.

- Для облегчения симптомов бактериального вагиноза (обильных выделений, неприятного запаха, влагалищного дискомфорта).
- При признаках рецидива БВ, для восстановления нормальной микрофлоры и pH влагалища (во время курса антибиотиков и/или противогрибковых препаратов, после менструации).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Можно использовать, однако при подозрении на наличие вагинальной инфекции рекомендуется обратиться к врачу.

Способ применения. Интравагинально, лучше использовать перед сном. Полностью вставить наконечник тюбика во влагалище, выдавить все содержимое, извлечь тюбик, не прекращая сдавливания. Для облегчения симптомов БВ — по 1 тюбику ежедневно в течение 7 дней. При признаках рецидива повторить курс.

Особые указания. Следует избегать применения во время попыток зачатия, так как низкие значения pH влагалища негативно сказываются на активности сперматозоидов. Не следует применять в качестве средства контрацепции. Не следует применять при наличии индивидуальной непереносимости компонентов препарата.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Использование геля с молочной кислотой и гликогеном способствует облегчению симптомов и предупреждению рецидивов БВ, восстановлению нормальной микрофлоры влагалища^{1–3}.

Производитель: «Рольф Куллгрен АБ», Швеция Сертификат GMP

Литература:

1. Andersch B., Lindell D., Dahlen I. et al. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel // *Gynecol. Invest.* — 1990. — №30. — P. 114–119. [PMID: 2245947]
2. Sherrard J. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS.* — 2018. — Vol. 29. — №13. — P. 1258–1272. [PMID: 30049258]
3. Decena D.C.D. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2006. — Vol. 32. — №2. — P. 243–251.

Лактобаланс

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. 1 капсула содержит не менее 1×10^9 КОЕ лактобактерий (*L. gasseri* KS-13, *L. gasseri* LAC-343, *L. rhamnosus* LCS-742), не менее 2×10^9 КОЕ бифидобактерий (*B. bifidum* G9-1, *B. longum* MM-2, *B. longum* BB536 Strain M, *B. infantis* M-63, *B. breve* M16V тип T, *B. lactis* B1-04).

Показания. В качестве источника пробиотических микроорганизмов (лактобактерий и бифидобактерий).

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. При наступлении беременности дозирование приёма препарата определяет врач.

Способ применения. Взрослым по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Продолжительность приёма до 1 мес. Если пациент не может проглотить целую капсулу, её необходимо вскрыть, содержимое высыпать в ложку и смешать с небольшим количеством жидкости. При необходимости приём можно повторить.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Пероральный приём препаратов с лактобактериями эффективен для нормализации вагинальной микрофлоры.

Производитель: Wakunaga of America Co Ltd. (США)
Сертификат GMP

Лактожиналь

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна капсула содержит *L. casei rhamnosus* не менее 1×10^8 КОЕ.

Показания.

- Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при БВ с первого дня антибактериальной терапии или сразу после её завершения.

- При подготовке к проведению плановых гинекологических операций.
- При предродовой подготовке беременных, входящих в группу риска в отношении БВ.
- Профилактика рецидивов БВК после местной или системной терапии противогрибковыми препаратами.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат может применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы. Препарат применяют интравагинально. Ввести капсулу глубоко во влагалище, смочив её в небольшом количестве воды для ускорения растворения препарата.

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при терапии бактериального вагиноза:

- по одной капсуле утром и вечером в течение 7 дней;
- или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней после завершения антибактериальной терапии;
- или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней с первого дня антибактериальной терапии.

При подготовке к плановым гинекологическим операциям, предродовой подготовке беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза:

- по одной капсуле утром и вечером в течение 7 дней;
- или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней (в составе комплексной терапии).

Режим дозирования должен быть скорректирован в зависимости от выраженности клинического эффекта.

Профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза после местной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами:

- по одной капсуле на ночь.

Курс лечения не должен превышать 21 дня. Вопрос о проведении повторных курсов решают индивидуально.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Препарат может быть использован для восстановления микрофлоры после лечения вагинальных инфекций

и БВ, а также для профилактики их рецидивов при подготовке к беременности.

- Интравагинальное использование *L. casei rhamnosus* при комплексной терапии БВ может улучшать результаты лечения¹⁻³.
- Интравагинальное использование *L. casei rhamnosus* после терапии антимикотиками снижает риск рецидива КВВ^{4,5}.

Производитель: Bios Industrie (Франция)
Сертификат GMP

Литература:

1. Манухин И.Б. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика // Акушерство и гинекология. — 2020. — №6.
2. Сгибнев А.В. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций // Акушерство и гинекология. — 2018. — №4.
3. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // BJOG. — 2008. — Vol. 115. — №11. — P. 1369–1374. [PMID: 1882348]
4. Манухин И.Б. и др. Лактобактерии Lcr35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования) // Акушерство и гинекология. — 2018. — №12.
5. Башмакова Н.В. с соавт. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОПАКТ) // Акушерство и гинекология. — 2017. — №6.

Митеравел плюс

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна капсула (1180 мг) содержит рыбий жир, фолиевую кислоту, бета-каротин, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D₃, Е, РР, биотин, железа фумарат, калия йодит, магния оксид, меди сульфат, натрия молибдат, натрия селенат, хрома пиколинат, цинка сульфат.

Показания. В качестве дополнительного источника полиненасыщенных жирных кислот (в том числе докозагексаеновой кислоты), витаминов и минеральных веществ для женщин в период планирования беременности, во время беременности, в период кормления грудью.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов продукта; состояния, при которых противопоказаны препараты йода.

Способ применения. По 1 капсуле 1 раз в день во время еды, запивая водой.

Особые указания. Перед применением следует проконсультироваться с врачом. Лицам с заболеваниями щитовидной железы рекомендуется согласовать приём с врачом-эндокринологом.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в репродуктивном периоде.

- Приём добавок с ω 3-ПНЖК увеличивает вероятность зачатия.

Производитель: Softgel Healthcare Private Ltd. (Индия)

Сертификат GMP

Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав.

«Нео-Пенотран». Один суппозиторий содержит метронидазола 500 мг, миконазола нитрата 100 мг.

«Нео-Пенотран Форте». Один суппозиторий содержит метронидазола 750 мг, миконазола нитрата 200 мг.

«Нео-Пенотран Форте Л». Один суппозиторий содержит метронидазола 750 мг, миконазола нитрата 200 мг, лидокаина 100 мг.

Показания.

- Вагинальный кандидоз.
- Бактериальный вагиноз.
- Трихомонадный вагинит.
- Вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Противопоказания.

«Нео-Пенотран», «Нео-Пенотран Форте»

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- I триместр беременности.
- Порфирия.
- Эпилепсия.
- Тяжёлые нарушения функции печени.
- Возраст до 18 лет.
- Пациентки до дефлорации.

«Нео-Пенотран Форте Л»

- Гиперчувствительность к имидазолам, производным нитроимидазола, другим компонентам препарата.
- Органические поражения центральной нервной системы, эпилепсия.
- Нарушение координации движений.
- Лейкопения.
- Печёночная недостаточность.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью.

«Нео-Пенотран Форте Л»

- Сахарный диабет.
- Нарушения микроциркуляции.
- Порфирия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. «Нео-Пенотран» и «Нео-Пенотран Форте» можно применять после I триместра беременности под наблюдением врача при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

вание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 24–48 ч после окончания лечения.

Способ применения. Интравагинально по одному суппозиторию на ночь и утром в течение 7 дней («Нео-Пенотран Форте» и «Нео-Пенотран Форте Л» — только на ночь). При рецидивирующих вагинитах и вагинитах, резистентных к другим видам лечения, применять в течение 14 дней.

Особые указания. Необходимо избегать приёма алкоголя во время лечения и по крайней мере в течение 24–48 ч после окончания курса. Следует проявлять осторожность при использовании суппозитория одновременно с контрацептивными диафрагмами и презервативами ввиду возможного их повреждения. У пациенток с диагнозом «трихомонадный вагинит» требуется одновременное лечение полового партнёра. Необходимо учитывать, что метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. При лечении БВ снижает риск инфекционных осложнений при наступлении беременности.

- Использование препаратов «Нео-Пенотран Форте» и «Нео-Пенотран Форте Л» значительно увеличивает частоту выздоровления при БВ, а также повышает эффективность терапии кандидоза или трихомонадной инфекции¹.
- Ежемесячная профилактика с помощью вагинального применения метронидазола и миконазола позволяет достоверно снизить риск развития рецидивов БВ^{2,3}.

Производитель: Экселтис Илач Сан. Ве Тик. А.С. (Турция)

Сертификат GMP

Литература:

1. Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №19(1). — С. 1–13.
2. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women // The Journal of Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 211. — №12. — P. 1875–1882. [PMID: 25526757]
3. Balkus J.E., Srinivasan S., Anzala O. et al. Impact of Periodic Presumptive Treatment for Bacterial Vaginosis on the Vaginal Microbiome among Women Participating in the Preventing Vaginal Infections Trial // The Journal of Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 215. — №5. — P. 723–731. [PMID: 28007924]

Омегабиол

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Три капсулы содержат 600 мг рыбьего жира, 600 мг растительного масла периллы, 300 мг масла печени акулы, 765 мг ω 3-ПНЖК.

Показания. В качестве дополнительного источника полиненасыщенных жирных кислот.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Способ применения. 3 капсулы в день, желательно утром или в обед, запивая стаканом воды. Курс 30 дней. При необходимости повторить.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Приём добавок с ω 3-ПНЖК увеличивает вероятность зачатия.

Производитель: Ineldea Sante Naturelle (Франция)
Сертификат GMP

Полижинакс

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Каждая вагинальная капсула содержит неомицина сульфата 35 000 МЕ, полимиксина В сульфата 35 000 МЕ, нистатина 100 000 МЕ.

Показания.

- Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами: неспецифических, грибковых, смешанных вагинитов, вульвовагинитов и цервиковагинитов.
- Предоперационная профилактика инфекционных осложнений при гинекологических вмешательствах.
- До и после диатермокоагуляции шейки матки.
- Перед внутриматочными диагностическими процедурами.
- Перед родами.

Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость компонентов.
- I триместр беременности.
- Период лактации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение в период беременности (во II и III триместрах) возможно только по назначению врача в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости использования препарата в период лактации кормление грудью прекращают.

Способ применения. Интравагинально. Лёжа на спине, 1 капсулу вводят глубоко во влагалище вечером перед сном. Курс лечения — 12 дней, профилактический — 6 дней. В случае пропуска одной или нескольких капсул приём препарата следует возобновить в обычной дозе.

Особые указания. Не рекомендуется использовать в сочетании со спермицидами, так как

возможно снижение активности препарата. Перед применением необходимо предварительное взятие мазка и проведение бактериологического анализа. Сроки использования должны быть ограничены с целью предупреждения формирования устойчивости к нему отдельных возбудителей и риска reinфекции. Во время лечения не рекомендуется использовать колпачки и презервативы из латекса. Не следует прерывать курс лечения во время менструации.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Препарат может быть использован для лечения вагинальных инфекций при подготовке к беременности.

- «Полижинакс» высокоэффективен при лечении вагинита и может быть использован для терапии пациенток при подготовке к беременности¹.
- Факультативные и облигатные патогены, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста, чувствительны к компонентам препарата «Полижинакс», в то время как лактобактерии обладают резистентностью к этому лекарственному средству².

Производитель: Innothra Chouzy (Франция)

Сертификат GMP

Литература:

1. Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов «Полижинаксом» // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2001. — №1. — С. 64–67.
2. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия «Полижинакса» на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте *in vitro* // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — №4. — С. 104–107.

Прегнотон

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одно саше (5 г) содержит 40 мг экстракта витекса священного, 915 мг L-аргинина, 520 мкг фолиевой кислоты, 2 мг витамина B₆, 1 мг витамина B₁₂, 90 мг витамина C, 15 мг витамина E, 80 мг магния, 12 мг цинка, 150 мкг йода, 55 мкг селена.

Показания. В качестве дополнительного источника L-аргинина, дополнительного источника витаминов B₆, C, E, B₁₂, фолиевой кислоты, макро- и микроэлементов (магния, селена, цинка, йода), иридоидов.

Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость компонентов.
- Беременность и период лактации.
- Нарушения углеводного обмена.

Способ применения. 1 раз в день во время еды, растворив содержимое 1 саше в 200–250 мл воды. Продолжительность приёма 1 мес.

Особые указания. По рекомендации врача курс приёма может быть продлён до наступления беременности.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Применение витаминно-минерального комплекса «Прегнотон» положительно влияет на общее самочувствие и способствует нормализации менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией¹.
- Включение добавки «Прегнотон» в комплексную прегравидарную подготовку пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий позволяет улучшить результаты ЭКО и переноса эмбрионов².

Изготовитель: ООО «ВТФ» (Россия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Маулянов Е.И., Ислам А.А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией // Акушерство и гинекология. — 2020. — №2. — С. 169–173.
2. Серебrenникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2017. — №3. — С. 139–146.

Саксенда

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. В одной шприц-ручке (3 мл) содержится 18 мг лираглутида.

Показания. В качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке с целью коррекции массы тела у взрослых.

- При ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²).
- При избыточной массе тела (ИМТ 27–30 кг/м²) при наличии хотя бы одного сопутствующего состояния: предиабета, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, синдрома обструктивного апноэ во сне.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к лираглутиду или вспомогательным веществам препарата.
- Медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в т.ч. семейном.
- Множественная эндокринная неоплазия II типа.
- Тяжёлая депрессия, суицидальные мысли или поведение (в том числе в анамнезе).
- Почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Печёночная недостаточность тяжёлой степени.
- Возраст до 18 и 75 лет и старше.
- Период беременности и грудного вскармливания.

- Хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса.
- Применение других препаратов для коррекции массы.
- Применение в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1.
- Вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний, расстройств пищевого поведения или лекарственных препаратов.

С осторожностью. У пациенток с печёночной недостаточностью лёгкой и средней тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение препарата во время грудного вскармливания и в период беременности противопоказано. При её планировании или наступлении терапию прекратить.

Способ применения. Вводят подкожно 1 раз в сутки в любое время независимо от приёма пищи в область живота, бедра или плеча. Нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Начальная доза составляет 0,6 мг/сут; увеличивать на 0,6 мг с интервалами не менее 1 нед для улучшения переносимости до достижения терапевтической дозы 3 мг/сут. Если пациентка плохо переносит новую дозу в течение 2 нед подряд, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Если после 12 нед применения препарата в дозе 3,0 мг в сутки потеря массы тела составила менее 5% от исходного значения, терапию следует прекратить.

Особые указания. У пациенток с сахарным диабетом препарат не должен применяться в качестве замены инсулина. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Комплексная терапия ожирения с использованием лираглутида 3 мг на фоне надёжной контрацепции позволяет снизить массу тела женщины, что уменьшает риски при последующей беременности.

- Применение лираглутида 3 мг способствует эффективному снижению избыточной массы тела и риска сахарного диабета¹⁻³. Использование препарата на фоне надёжной контрацепции позволяет таким пациенткам заблаговременно подготовиться к беременности.
- Лираглутид 3 мг уменьшает массу тела и количество висцерального жира лучше, чем орлистат и метформин^{4,5}.

Производитель: Novo Nordisk AS (Дания)
Сертификат GMP

Литература:

1. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373. — №1. — P. 11–22. [PMID: 16622143]
2. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2017. — Vol. 389. — №10077. — P. 1399–1409. [PMID: 16622143]
3. Wadden T.A., Hollander P., Klein S. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2013. — Vol. 37. — №11. — P. 1443–1451. [PMID: 123812094]
4. Wang F.F., Wu Y., Zhu Y.H. et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: A systematic review and network meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2018. — Vol. 19. — №10. — P. 1424–1445. [PMID: 30066361]
5. Astrup A., Carraro R., Finer N. et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once daily human GLP-1 analog, liraglutide // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2012. — №36. — P. 843–854. [PMID: 21844879]

Сперотон

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одно саше (5 г) содержит 750 мг L-карнитина, 21 мг цинка, 30 мг витамина Е, 400 мкг фолиевой кислоты, 70 мкг селена.

Показания. В качестве источника L-карнитина, витамина Е, фолиевой кислоты и микроэлементов (цинка, селена) для мужчин при планировании зачатия, а также в комплексной терапии мужского бесплодия.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов, нарушения углеводного обмена.

Способ применения. Внутрь 1 раз в день во время еды, растворив содержимое саше в 200–300 мл воды. Продолжительность приёма 1 мес. При необходимости приём можно повторить.

Сведения об эффективности для оздоровления в прегравидарном периоде.

- Применение комплекса «Сперотон» мужчинами с патоспермией увеличивает вероятность наступления беременности у их партнёрш¹.
- Использование препарата «Сперотон» способствует нормализации показателей спермы^{2,3}.

Изготовитель: ООО «ВТФ» (Россия) по заказу АО «АКВИОН» (Россия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гаургиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // *Проблемы репродукции.* — 2018. — №24(5). — С. 101–105.
2. Сухих Г.Т. Состав: Влияние комплекса «Сперотон» на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патоспермией // *Проблемы репродукции.* — 2016. — №4. — С. 106–110.
3. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. Клинико-экспериментальные данные влияния биологически активной добавки «Сперотон» на параметры фертильности эякулята // *Андрология и генитальная хирургия.* — 2015. — №2. — С. 43–49.

Ультра-Д Витамин Д₃ 25 мкг

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна жевательная таблетка содержит 25 мкг (1000 ME) холекальциферола.

Показания. В качестве дополнительного источника витамина D.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. При наступлении беременности дозирование препарата определяет врач.

Способ применения. Взрослым по ½ таблетки внутрь во время еды 1 раз в день в течение 2 нед.

Особые указания. Врач может устанавливать точную дозу и продолжительность приёма индивидуально, в зависимости от результатов лабораторных исследований и данных анамнеза.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в репродуктивном периоде.

- Приём «Ультра-Д Витамин Д3» в суточной дозе 4000 МЕ в течение 8 нед позволяет нормализовать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови¹.
- Устранение дефицита витамина D до беременности снижает риск преэклампсии².
- Нормализация концентрации витамина D в сыворотке крови позволяет уменьшить риск преждевременных родов³.
- Ликвидация дефицита и недостаточности витамина D повышает шансы на беременность и последующее живорождение в результате ВРТ⁴.

Производитель: Pharmia Oy (Финляндия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Ших Е.В. и др. Опыт применения различных схем дозирования холекальциферола для достижения адекватного уровня у пациентов с нарушением репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. — 2019. — №2. — С. 143–147.
2. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2018. — Vol. 57. — №2. — P. 241–247. [PMID: 29673668]
3. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies // Nutrients. — 2016. — Vol. 8. — №5. — P. 301. [PMID: 27213444]
4. Chu J., Gallos I., Tobias A. et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. — 2018. — Vol. 33. — №1. — P. 65–80. [PMID: 29149263]

Утрожестан

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна капсула содержит прогестерона микроинкапсулированного 100 или 200 мг.

Показания. Прогестерондефицитные состояния у женщин.

Пероральное применение

- Угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона.
- Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности.
- Предменструальный синдром.

- Нарушения менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Период менопаузального перехода.
- Менопаузальная заместительная гормональная терапия (МГТ) в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами).

Интравагинальное применение

- МГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток).
- Предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных о преждевременных родах и/или преждевременном разрыве плодных оболочек).
- Поддержка лютеиновой фазы при подготовке к ЭКО.
- Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле.
- Преждевременная менопауза.
- МГТ (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами).
- Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности.
- Угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к прогестерону или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тромбоз глубоких вен, тромбофлебит.
- Тромбоэмболические нарушения (ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе.
- Кровотечения влагалища неясного генеза.
- Неполный аборт.
- Порфирия.
- Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов.
- Тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дубина–Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе.
- Возраст до 18 лет.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью. Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрес-

сия, гиперлиппротеинемия, нарушения функции печени лёгкой и средней степени тяжести, фоточувствительность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности из-за риска развития холестаза. Прогестерон проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения. Продолжительность приёма определяется особенностями заболевания.

Перорально

- В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза препарата составляет 200–300 мг, разделённых на два приёма (200 мг вечером перед сном и 100 мг утром при необходимости).
- При угрожающем аборте или для предупреждения привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона 200–600 мг в сутки ежедневно в I и II триместрах беременности. Дальнейшее применение возможно на основании оценки клинических данных.
- При недостаточности лютеиновой фазы (предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, период менопаузального перехода) суточная доза составляет 200 или 400 мг, принимаемых в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

Интравагинально

- Профилактика преждевременных родов у пациенток из группы риска: обычная суточная доза составляет 200 мг перед сном (с 22-й по 24-ю неделю беременности).
- Полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками: на фоне терапии эстрогенами по 100 мг в сутки на 13-й и 14-й дни цикла, затем по 100 мг в сутки с 15-го по 25-й день цикла; с 26-го дня и в случае определения беременностью доза возрастает на 100 мг в сутки каждую неделю до 600 мг, разделённых на три приёма (указанная доза может применяться 60 дней).
- Поддержка лютеиновой фазы при подготовке к ЭКО: от 200 до 600 мг в сутки, начиная со дня инъекции ХГЧ, в течение I и II триместров беременности.
- Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле при бесплодии, связанном с нарушением функции жёлтого тела: 200–300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла, на протяжении 10 дней.

В случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

- В случаях угрожающего аборта или в целях предупреждения привычного аборта на фоне недостаточности прогестерона: 200–400 мг в сутки в два приёма ежедневно в I и II триместрах беременности.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Применение микронизированного прогестерона повышает вероятность успешной беременности.

- Снижает риск прерывания беременности при привычном невынашивании при назначении до зачатия и продолжении терапии во время гестации¹⁻⁵.
- Вагинальное применение микронизированного прогестерона улучшает исходы ВРТ⁶.

Производитель: «ОЛИК Лтд» (Таиланд) или «Синдеа Фарма СЛ» (Испания) по заказу «Безен Хелскеа СА» (Бельгия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Савельева Г.М., Аksenенко В.А., Андреева М.Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1) // Акушерство и гинекология. — 2017. — №11. — С. 44–55.
2. Stephenson M.D. et al. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. — 2017. — Vol. 107. — №3. [PMID: 28081870]
3. Coomarasamy A. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: A critical evaluation of randomized evidence // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2020. [PMID: 32008730]
4. Coomarasamy A. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — №22. — P. 2141–2148. [PMID: 26605928]
5. Coomarasamy A. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy // N. Engl. J. Med. — 2019. — Vol. 380. — №19. — P. 1815–1824. [PMID: 31067371]
6. Oktem M. et al. Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination // Gynecol. Endocrinol. — 2014. — Vol. 30. — №12. — P. 909–912. [PMID: 25102275]

Фемибион Наталкер I

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит 110 мг/200 мкг (на сайте 400) фолиевой кислоты, 208 мкг L-метилфолата, 110 мг витамина С, 1,2 мг витамина В₁, 1,6 мг витамина В₂, 6 мг витамина В₃, 1,9 мг витамина В₆, 3,5 мкг витамина В₁₂, 15 мг витамина РР, 13 мг витамина Е, 60 мкг биотина, 150 мкг калия йодида.

Показания. В качестве дополнительного источника фолиевой кислоты, витаминов группы В, С, Е, РР, биотина и йода на прегравидарном этапе, а также во время беременности до конца 12-й недели.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Способ применения. На прегравидарном этапе и до конца 12-й недели беременности принимать по 1 таблетке в день во время еды, запивая водой.

Особые указания. Не использовать в качестве заменителя полноценной сбалансированной диеты.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Применение комплекса «Фемибион Наталкер I» женщинами с полиморфизмами генов фолатного цикла на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности способствует снижению риска осложнений гестации и родов¹.
- По сравнению с использованием фолиевой кислоты применение L-метилфолата позволяет быстрее достичь высокой концентрации значений фолатов в плазме крови².

Производитель: Merck KGaA & Co. Werk Spittal (Австрия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Курмачёва Н.А., Верижникова Е.В., Харитонов О.М. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. — 2015. — №74(115). — С. 49–54.
2. Prinz-Langenohl R. et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // Br. J. Pharmacol. — 2009. — Vol. 158. — №8. — P. 2014–2021. [PMID: 19917061]

Фемилекс

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Один вагинальный суппозиторий содержит молочной кислоты 100 мг.

Показания. Для нормализации состава микрофлоры и pH влагалища, в том числе при бактериальном вагинозе (в составе комплексной терапии).

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Кандидозный вульвовагинит.
- Возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Специальных исследований препарата при беременности и в период грудного вскармливания не проводилось. В исследованиях, проведённых на животных, отсутствовали какие-либо признаки токсического действия молочной кислоты на плод. В клинических исследованиях молочной кислоты в различных лекарственных формах для интравагинального применения проблем с безопасностью выявлено не было. Применение препарата в период беременности и грудного вскармливания возможно после оценки потенциальной пользы для матери и риска для плода и младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Способ применения. Интравагинально 1 суппозиторий 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Особые указания. При появлении жжения и зуда рекомендуется провести обследование для исключения грибковой инфекции влагалища.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Применение препарата эффективно для лечения пациенток с БВ, в том числе при прегравидарной подготовке.

- Назначение «Фемилекса» в составе комплексной терапии БВ обеспечивает лучший клинический эффект и способствует нормализации вагинального микробиома^{1,2}.
- Использование препарата «Фемилекс» при комплексной терапии пациенток с БВ позволяет существенно снизить риск рецидива заболевания в течение 2 лет^{3,4}.

Производитель: АО «Нижфарм» (Россия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. — 2012. — №7. — С. 59–67.
2. Кира Е.Ф., Пекерев О.Г., Молчанов О.П. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик: Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование // Акушерство и гинекология. — 2016. — №9. — С. 87–93.
3. Лётева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. — №19(2). — С. 100–104.
4. Кира Е.Ф., Рыбалченко О.В., Орлова О.П. и др. Изучение активности молочной кислоты in vitro и её значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища // Акушерство и гинекология. — 2017. — №11. — С. 84–91.

Фенюльс

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна капсула содержит железа (II) сульфата 150 мг, тиамин мононитрата 2 мг, рибофлавина 2 мг, аскорбиновой кислоты 50 мг, никотинамида 15 мг, пантотеновой кислоты (в виде кальция пантотената) 2,5 мг, пиридоксина гидрохлорида 1 мг.

Показания.

- Лечение и профилактика дефицита железа на фоне обильных и/или длительных менструаций, беременности, лактации.
- Гиповитаминозы группы В.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Гемохроматоз, гемосидероз.
- Гипероксалурия.
- Анемии, не связанные с дефицитом железа.
- Нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидеробластная и гемолитическая анемия).
- Стеноз пищевода и/или обструктивные изменения пищеварительного тракта.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения.

- Кровотечения.
- Синдром мальабсорбции.
- Применение препаратов железа для парентерального введения.
- Детский возраст.

С осторожностью. Воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Сообщений о серьезных нежелательных реакциях после приема препарата во время I–III триместров беременности и в период грудного вскармливания не поступало. Длительность применения для лечения и профилактики дефицита железа определяют индивидуально.

Способ применения.

Для профилактики дефицита железа при обильных и длительных менструациях: по 1 капсуле, начиная за 1–2 дня до менструации и заканчивая через 1–2 дня после её окончания.

При латентном дефиците железа: по 1 капсуле в день в течение 1 мес; у беременных — по 1 капсуле в день до нормализации уровня ферритина в сыворотке крови (контроль после 3 мес приема препарата).

При ЖДА лёгкой степени: по 1–2 капсулы в день в течение 3–5 мес (контроль после 3 мес приема препарата); после нормализации концентрации гемоглобина врач может рекомендовать продолжить лечение для восполнения запасов железа. У беременных по 1 капсуле в день до нормализации концентрации гемоглобина (после 3 мес применения рекомендуется провести оценку эффективности лечения). Затем лечение может быть продолжено с целью восполнения запасов железа.

Особые указания. Следует соблюдать особую осторожность, если дефициту железа сопутствует гепатит или ухудшение функции печени, болезни почек, энтерит. Прием железа в суточной дозе, превышающей 4 мг/кг массы тела, может привести к возникновению симптомов непереносимости со стороны ЖКТ. Возможно окрашивание мочи в ярко-жёлтый цвет, что не имеет клинического значения и объясняется наличием в составе рибофлавина. Лечение железодефицитной анемии необходимо проводить под контролем уровня гемоглобина и концентрации железа в сыворотке крови. При постоянном применении, особенно у пациентов пожилого возраста, возможно развитие запора. Препарат следует принимать после еды, за 1 ч до или через 2 ч после употребления продуктов или других лекарств, ухудшающих всасывание железа. Если время приема пропущенной дозы совпадает со временем приема очередной дозы, следует принять только очередную капсулу.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Применение препарата в период подготовки к беременности снижает риск осложнений, связанных с железодефицитом.

- Ежедневная дотация препаратов железа менструирующим женщинам значительно снижает риск ЖДА и железодефицита, а также повышает физическую выносливость¹.
- Применение препарата «Фенюльс» при ЖДА лёгкой степени на фоне нарушений менструального цикла способствует увеличению концентрации гемоглобина за 3–4 нед².

Производитель: Natco Pharma Ltd. (Индия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Low M.S. et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. [PMID: 27087396]
2. Ябло В.Б. Лечение анемии у женщин с нарушениями менструального цикла // Гинекология. — 2001. — Т. 3. — №5.

Феринжент

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. 1 мл препарата содержит 156–208 мг железа карбоксимальтозата (эквивалентно 50 мг железа).

Показания. Лечение дефицита железа в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть назначены. Диагноз должен быть подтверждён лабораторными исследованиями.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к комплексу КМЖ, раствору КМЖ или к любому из компонентов препарата.
- Анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия.
- Признаки перегрузки железом или нарушение его утилизации.
- Беременность (I триместр).
- Детский возраст до 14 лет.

С осторожностью. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата беременными женщинами (II–III триместр).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Имеются ограниченные данные по применению препарата у беременных и в период лактации. Лечение следует ограни-

чить II и III триместром и проводить, только если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Дефицит железа в I триместре в большинстве случаев можно лечить пероральными препаратами железа. Исследования на животных показали, что железо, вводимое парентерально, может проникать через плацентарный барьер и влиять на развитие скелета плода. Клинические исследования показали, что поступление железа в грудное молоко незначительно (менее 1%); с учётом ограниченных данных маловероятно, что препарат несёт опасность для детей, находящихся на грудном вскармливании. Исследования на животных не выявили влияния препарата на фертильность.

Способ применения. Препарат следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае анафилактических реакций. Каждого пациента необходимо наблюдать в течение как минимум 30 мин после каждого введения препарата. Способ применения — внутривенно. Дозу препарата рассчитывают в следующем порядке: определяют индивидуальную потребность в железе (на основании массы тела и уровня Hb), затем — дозу железа, потом оценивают насыщение организма железом после введения. При разовом применении препарата нельзя превышать уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при внутривенной инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата).

Максимальная суммарная доза — 1000 мг железа (20 мл препарата) в неделю. Оценку уровня Hb проводят не ранее чем через 4 нед после последнего применения препарата. При необходимости дальнейшего восполнения запасов железа в организме потребность рассчитывают повторно.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Препарат может быть использован для лечения ЖДА при подготовке к беременности.

- Применение карбоксимальтозата железа обеспечивает больший прирост уровня гемоглобина при ЖДА по сравнению с пероральными препаратами железа^{1,2}.

Производитель: «Вифор (Интернэшнл) Инк» (Швейцария)

Сертификат GMP

Литература:

1. Onken J.E. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia // *Transfusion*. — 2014. — Vol. 54. — №2. — P. 306–315. [PMID: 23772856]
2. Seid M.H., Butcher A.D., Chatwani A. Ferric Carboxymaltose as Treatment in Women with Iron-Deficiency Anemia // *Anemia*. — 2017. [PMID: 28487769]

Фертина

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одно саше содержит мио-инозитола 1000 мг, фолиевой кислоты 100 мкг.

Показания. В качестве дополнительного источника инозитола и фолиевой кислоты.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. При наступлении беременности дозирование препарата определяет врач.

Способ применения. Взрослым по 1 пакету в день, растворив в 200 мл воды комнатной температуры, во время приёма пищи в течение 1 мес. При необходимости курс можно повторить.

Особые указания. Определение суточной дозы и продолжительности приёма может производиться врачом индивидуально.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Использование мио-инозитола способствует нормализации менструального цикла, уровней половых гормонов и чувствительности к инсулину у пациенток с СПКЯ¹⁻³.

Производитель: Fine Foods & Pharmaceuticals N.T.M. S.p.A. (Италия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Unfer V. et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocrine Connections*. — 2017. — №6. — P. 647–658.
2. Pundir J. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomised trials // *BJOG*. — 2018. — Vol. 125. — №3. — P. 299–308. [PMID: 28544572]
3. Artini PG., Di Berardino O.M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome: A randomized study // *Gynecol Endocrinol*. — 2013. — Vol. 29. — №4. — P. 375–379. [PMID: 23336594]

Фертифоллин

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. 1 пакетик содержит 1000 мг мио-инозитола, 100 мкг L-метилфолата кальция.

Показания. В качестве дополнительного источника инозитола и фолиевой кислоты.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов, возраст до 3 лет.

Способ применения. Перед употреблением растворить 1 пакетик в 200 мл воды комнатной температуры и выпить. Принимать по 1 пакету в день во время приёма пищи. Доза и продолжительность курса лечения определяются индивидуально.

Особые указания. Перед применением рекомендовано проконсультироваться с врачом.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Использование мио-инозитола способствует нормализации менструального цикла, уровня половых гормонов, чувствительности к инсулину у пациенток с СПКЯ¹⁻³, а также оказывает положительное влияние на качество ооцитов и результаты ВРТ⁴.

Производитель: Fine Foods & Pharmaceuticals N.T.M. S.p.A. (Италия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Unfer V. et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: A meta-analysis of randomized controlled trials // Endocrine Connections. — 2017. — №6. — P. 647–658. [PMID: 29042448]
2. Fundir J. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomised trials // BJOG. — 2018. — Vol. 125. — №3. — P. 299–308. [PMID: 28544572]
3. Artini P.G. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study // Gynecol Endocrinol. — 2013. — Vol. 29. — №4. — P. 375–379. [PMID: 23336594]
4. Zheng X. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96. — №49. — P. e6842. [PMID: 29245250]

Фолацин

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна таблетка содержит фолиевой кислоты 5 мг.

Показания.

- На этапе планирования и во время беременности для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода при наличии факторов риска у матери.
- Профилактика дефицита фолиевой кислоты, обусловленного приёмом противоэpileптических препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала) или антагонистов фолиевой кислоты (например, хлорамфеникола, ко-тримоксазола, метотрексата, сульфасалазина).
- Лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом или повышенной утилизацией фолиевой кислоты (в том числе при беременности, синдроме мальабсорбции).
- Профилактика дефицита фолиевой кислоты при хронической гемолитической анемии и у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ).
- Противопоказания.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Длительная терапия пациентов с нелеченным дефицитом кобаламинов (например, пернициозная анемия, недостаточность витамина B₁₂, вегетарианство).

- Злокачественные новообразования.
- Беременные женщины без установленного дефицита фолиевой кислоты или наличия факторов риска развития дефектов нервной трубки у плода.
- Детский возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Известные риски применения фолиевой кислоты при беременности отсутствуют. Фолиевая кислота выделяется с грудным молоком. Не наблюдалось нежелательных реакций у детей, чьи матери принимали фолиевую кислоту в период грудного вскармливания.

Способ применения. Для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода при наличии факторов риска у матери: 5 мг в сутки на этапе планирования беременности и в течение I триместра беременности. Для лечения установленного дефицита фолиевой кислоты во время беременности: 5 мг в сутки.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Высокие дозы фолиевой кислоты (4–5 мг) рекомендованы для профилактики ДНТ пациентам с ДНТ в анамнезе (личном или партнёра), ДНТ плода при предыдущей беременности, с ожирением, сахарным диабетом и принимающим антиконвульсанты^{1,2}.
- Высокие дозы фолиевой кислоты способствуют снижению риска расщелины верхней губы в сочетании с дефектом нёба или без такового^{3,4}.

Производитель: Jadran Galenski Laboratorij (Хорватия)

Сертификат GMP

Литература:

1. 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. [PMID: 26334606]
2. Hanson M.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First» // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2015. — P. S213–S253. [PMID: 26433230]
3. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015. — Vol. 14. — №12. [PMID: 26662928]
4. Johnson C.Y. et al. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? // Int. J. Epidemiol. — 2008. [PMID: 18583393]

Элевит Пронаталь

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. Одна таблетка содержит: ретинола пальмитата 3600 МЕ, холекальциферола 500 МЕ, α-токоферола ацетата 15 мг, аскорбиновой кислоты 100 мг, фолиевой кислоты 0,8 мг, тиамин мононитрата 1,6 мг, рибофлавина 1,8 мг, пиридоксина гидрохлорида 2,6 мг, цианокобаламина 4 мкг, никотинамида 19 мг, биотина 0,2 мг, кальция пантотената 10 мг,

кальция (в форме кальция гидрофосфата, кальция пантотената, кальция аскорбата) 125 мг, магния (в форме магния оксида, магния гидрофосфата тригидрата, магния стеарата) 100 мг, фосфора (в форме кальция гидрофосфата, магния гидрофосфата тригидрата) 125 мг, железа (в форме железа fumarата) 60 мг, цинка (в форме цинка сульфата моногидрата) 7,5 мг меди (в форме меди сульфата) 1 мг, марганца (в форме марганца сульфата моногидрата) 1 мг.

Показания. Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

Противопоказания.

- Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.
- Гипервитаминоз витамина А.
- Гипервитаминоз витамина D.
- Гиперкальциемия, гиперкальциурия.
- Тяжёлая форма почечной недостаточности.
- Нарушения обмена железа.
- Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью. Заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат рекомендован к применению при беременности и в период лактации в дозе 1 таблетка в сутки. Необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки.

Способ применения. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приёма составляет 1 мес до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания.

Особые указания. При применении других витаминов или поливитаминно-минеральных комплексов, включая пищевые добавки и/или обогащённые продукты и напитки, содержащие витамин D, витамин А, синтетические изомеры изотретиноин и третиноин или β-каротин, необходима консультация врача, поскольку повышенные дозы последних могут вызывать гипервитаминоз витаминов D и А.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование препарата до беременности и в I триместре гестации позволяет улучшить её течение и предотвратить пороки развития плода.

- Применение поливитаминных комплексов с фолиевой кислотой, начиная с прегравидарного этапа, позволяет снизить риск гипертензивных осложнений беременности (в том числе преэклампсии) лучше, чем использование только фолиевой кислоты, а также уменьшает вероятность рождения маловесных детей^{1,2}.
- Использование комплекса «Элевит Пронаталь» в прегравидарном периоде эффективно предотвращает возникновение ДНТ и других врождённых пороков развития^{3,4}.
- Дотации фолатсодержащих комплексов до зачатия и в ранние сроки беременности позволяют снизить риск развития расстройств аутистического спектра у ребёнка в дальнейшем⁵.

Производитель: Rottendorf Pharma GmbH (Германия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Yang X., Chen H., DuY. et al. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective studies // *Matern. Child. Nutr.* — 2016. — Vol. 12. — №4. — P. 669–679. [PMID: 26260406]
2. Batool A.H., Zulfikar A.B. Multiple-micronutrient Supplementation for Women During Pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 4. — №4. [PMID: 28407219]
3. Czeizel A.E., et al. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* — 1992. [PMID: 1307234]
4. Brämwig S. 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. — №2. — P. 61–70. [PMID: 20108207]
5. Li M., Francis E., Hinkle S.N. et al. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11. — №7. — P. 1628. [PMID: 31319515]

Элевит 1

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит: витамины А (770 мкг), В₁ (1,4 мг), В₂ (1,4 мг), В₃ (6 мг), В₆ (1,9 мг), В₁₂ (2,6 мкг), С (85 мг), D (5 мкг), Е (10 мг), ниацин (18 мг), кальций L-метилфолат (451 мкг), биотин (30 мкг), кальций (125 мг), магний (100 мг), железо (14 мг), медь (1 мг), йод (150 мкг), цинк (11 мг), марганец (2 мг), селен (60 мкг).

Показания. В качестве дополнительного источника витаминов А, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, D, Е, ниацина, фолиевой кислоты, биотина, железа, меди, йода, цинка, магния, марганца, селена при планировании беременности и в I триместре гестации.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат рекомендован к применению при беременности.

Способ применения. По 1 таблетке в день во время еды.

Особые указания. Не превышать рекомендуемую суточную дозу.

Во II и III триместрах беременности рекомендуется использовать БАД «Элевит 2», в период лактации — «Элевит 3 Кормление».

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Использование препарата до беременности и в I триместре гестации позволяет улучшить её течение и предотвратить пороки развития плода.

- Применение поливитаминных комплексов с фолиевой кислотой, начиная с прегравидарного этапа, позволяет снизить риск гипертензивных осложнений беременности (в том числе преэклампсии) лучше, чем использование только фолиевой кислоты, а также уменьшает вероятность рождения маловесных детей^{1,2}.
- Использование в прегравидарном периоде поливитаминных комплексов, содержащих 400 мкг фолиевой кислоты, предотвращает возникновение ДНТ и других врождённых пороков развития^{3,4}.

Производитель: Rottendorf Pharma GmbH (Германия)

Сертификат GMP

Литература:

1. Yang X., Chen H., Du Y., Wang S., Wang Z. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: A meta-analysis of prospective studies // *Matern. Child Nutr.* — 2016. — Vol. 12. — №4. — P. 669–79. [PMID: 26260406]
2. Batool A.H., Zulficar A.B. Multiple-micronutrient Supplementation for Women During Pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 4. — №4. [PMID: 28407219]
3. De-Regil L.M. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 14. — №12. [PMID: 26662928]
4. Bränström S. 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. — №2. — P. 61–70. [PMID: 20108207]

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат разрешён к применению в течение всего периода беременности и лактации.

Способ применения. Наносить на кожу наружных половых органов интравагинально (прилагается специальная насадка с распылителем) и интрауретрально, по 1–2 нажатия на клапан. Кратность и длительность применения определяют индивидуально.

Особые указания. Не требуется предварительного промывания участка воздействия. В случае проявления признаков непереносимости использование препарата прекратить.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде. Назначение препарата на этапе подготовки к беременности снижает риск рецидивов вирусных инфекций, в том числе во время гестации.

- Применение при комплексной терапии генитального герпеса во время прегравидарной подготовки значительно повышает эффективность лечения, снижает риск рецидива заболевания и ВУИ¹.
- При вирусно-бактериальных инфекциях применение спрея «Эпиген Интим» после антимикробной терапии приводит к деэскалации ВПГ и ЦМВ, нормализации микробиоты влагалища².

Производитель: По заказу Chemigroup France SA (Франция)

Сертификат GMP

Литература:

1. Булгакова В.П. Оценка эффективности применения эпигена в комплексной прегравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2010. — №3. — С. 46–55.
2. Соловьева А.В. с соавт. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — №11.

Эпиген Интим (спрей)

Регистрация. Лекарственное средство.

Состав. В 100 мл препарата содержится 0,1 г глицирризиновой кислоты активированной.

Показания. В составе комплексной терапии при следующих заболеваниях.

- Лечение и профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса I и II типов, *Varicella Zoster*, папилломы человека, цитомегаловирусом.
- Профилактика и лечение заболеваний, сопровождающихся снижением местного иммунитета, в том числе неспецифического и кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.