



МАРС

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В АНАМНЕЗЕ: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПОДГОТОВКА К СЛЕДУЮЩЕЙ ГЕСТАЦИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МАРС

ВЕРСИЯ 2.0

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва
2021

StatusPraesens
profmedia

Дюфастон®

диогестерон

Изменяя течение жизни



Реклама

RUS2176890 (v1.0)

ДЮФАСТОН® – таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, МНН или группировочное наименование: диогестерон. Регистрационный номер: Р N011987/01. Показания к применению: Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз, бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы; угрожающий выкидыш; привычный выкидыш; предменструальный синдром; дисменорея; нерегулярные менструации; вторичная аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с эстрогенами, полученными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. Противопоказания: повышенная чувствительность к диогестерону; другие компоненты препарата. Диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома). Кровотечения из влагалища неясной этиологии. Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени). Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы. Период грудного вскармливания. Порфирия. Для лечения: беременность до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет. Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При комбинации с эстрогенами: При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ): Нечелюстная гиперплазия эндометрия. Артериальная и венозная тромбозы, тромбозы/тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, цереброваскулярные нарушения по гемодинамическому и ишемическому типу). Вызванная предположительно к венозному или артериальному тромбозу (неадекватность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)). С осторожностью: депрессия, в настоящее время или в анамнезе, состояния, ранее появившиеся или обострившиеся во время предыдущей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как холестерастическая желтуха, герпес во время беременности, тяжелый кожный зуд, отоскопоз. При применении диогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромбозом/эмболических состояний, таких как: стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию: с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; аденомой печени; сахарным диабетом с наличием или без сосудистых осложнений, артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигренью или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью, хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, родственный 1-ой линии родства с раком молочной железы). Применение во время беременности и в период грудного вскармливания: Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Грудное вскармливание во время приема препарата Дюфастон® не рекомендуется. Способ применения и дозы*. Препарат принимают внутрь. Эндометриоз: по 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы): по 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше. Угрожающий выкидыш: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный выкидыш: по 10 мг 2 раза в день до 25-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисменорея: по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла. Нерегулярные менструации: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Вторичная аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон® 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): по 10 мг 2 раза в день в течение 5-и дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами. При непрерывном последовательном режиме – по 10 мг диогестерона в день в течение 14-ти последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 7-дневными перерывами) – по 10 мг диогестерона в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствуют о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза диогестерона должна быть увеличена до 20 мг. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять, как можно раньше, в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличить вероятность «прорывного» кровотечения или «мажущих» кровянистых выделений. Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции: По 10 мг 3 раза в сутки начиная со дня забора яйцеклетки и продолжая в течение 10 недель (в случае, если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила прием таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше и проконсультроваться с врачом. Применение диогестерона до менархе не показано. Безопасность и эффективность диогестерона у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не позволяют давать рекомендации по режиму дозирования у пациенток данной возрастной группы. Побочное действие*: вагинальное кровотечение; мигрень/головная боль; тошнота, рвота, боли в области живота; нарушение менструального цикла (включая метроррагию, меноррагию, олиго-/аменорею, дисменорею и нерегулярный менструальный цикл); болезненность/чувствительность молочных желез. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Перорализовано*: Данные о случаях передозировки препаратом ограничены. Водителем возможна климатическое проявление передозировки препарата: тошнота, рвота, головокружение и сонливость. Специфический антидот отсутствует, лечение должно быть симптоматическим. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Метаболизм диогестерона и ДГД может ускоряться при совместном применении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные препараты (например, фенитоин, фенобарбитал, дентонин, карбамазепин), антиагонисты и противогрибковые препараты (например, рифампицин, рифабутин, неваргил, эфавиренз) и препараты растительного происхождения, содержащие, например, зверобой пропранолол, ритонавир и нефинавир, известные как сильные ингибиторы ферментов системы цитохрома. При совместном применении со стероидами, нитратами, обладают ферментиндуцирующими свойствами. С клинической точки зрения, усиление метаболизма диогестерона может снизить его эффективность. Результаты исследования in vitro показывают, что диогестерон и ДГД в клинически значимых концентрациях не ингибируют и не индуцируют ферменты системы цитохрома, которые метаболизируют лекарственные препараты. Особые указания*: Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выявить причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуется периодически проводить осмотр влагалища. Частота контроля устанавливается индивидуально, но не реже 4-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразования в эндометрии. В случае назначения диогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует учитывать влияние ЗГТ на составление и особым образом, связанное с применением эстрогенов, срок годности* 5 лет. Условие отпуска: по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СИП от 31.07.2020 г. на основании ИМП от 06.07.2020 г.

ООО «Эбботт Лабтораториз». 125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1.

Тел.: 8-495-258-42-80, факс: 8-435-258-42-81, www.abott-russia.ru

 **Abbott**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Исх. № 28 от 22 ноября 2021 года

Уважаемые коллеги!

2021 год ознаменовался **глобальными законодательными изменениями**, касающимися в том числе работы акушерско-гинекологической службы. Вышли сразу **три новых порядка**: Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи (приказ Минздрава РФ №1130н), Порядок по ВРТ (приказ Минздрава РФ №803н) и Порядок оказания онкологической помощи (приказ Минздрава РФ №116н).

Уже с 1 января 2022 года вступит в силу норма об оказании медицинской помощи на основании **клинических рекомендаций**. Однако 2 июля 2021 года внесены важные **изменения и дополнения** в Федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: **переход будет поэтапным** и должен завершиться к 1 января **2024 года**.

Профессиональные сообщества получили **отсрочку** для разработки и утверждения новых клинических рекомендаций, однако старые **утратят свою силу** уже с 1 января 2022 года. Именно поэтому медицинские профессиональные некоммерческие организации должны максимально быстро **создать новые** или **пересмотреть** уже имеющиеся документы.

Один из недавно разработанных протоколов — клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)». В нём всесторонне освещено ведение пациенток с **различными вариантами** самопроизвольного прекращения гестации. Однако **мировая проблема реабилитации** женщин после максимально щадящего опорожнения матки остаётся **дискутабельной**, что связано также с отсутствием нормативных документов по **хроническому эндометриту**, часто ассоциированному с замершей беременностью (FIGO, 2006).

Представляем методические рекомендации **«Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации»**. В документ вошли современные представления о факторах риска и причинах неразвивающейся беременности, возможные механизмы ареактивности миометрия, варианты опорожнения матки, а также перспективные методы реабилитации и абилитации пациенток с учётом актуальных научных данных, современных российских и зарубежных гайдлайнов, а также **официальной позиции ВОЗ**.

С уважением, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов,
президент Междисциплинарной ассоциации специалистов
репродуктивной медицины (МАРС), докт. мед. наук, проф.

 В.Е. Радзинский



МАРС

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В АНАМНЕЗЕ: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПОДГОТОВКА К СЛЕДУЮЩЕЙ ГЕСТАЦИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МАРС

ВЕРСИЯ 2.0

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва
2021

StatusPraesens
profmedia

Н54 **Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 68 с.**

ISBN 978-5-907218-30-7

Методические рекомендации отражают консенсус экспертов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по вопросам реабилитации и прегравидарной подготовки к следующей беременности женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Методические рекомендации подготовлены на основании актуальных научных данных с учётом клинических рекомендаций российских и ведущих зарубежных сообществ, а также официальной позиции ВОЗ. Кроме того, в приложении к изданию представлен справочник некоторых лекарственных средств и БАД с кратким описанием результатов исследований, подтверждающих их эффективность в рамках прегравидарной подготовки в конкретных ситуациях. Оценка уровней убедительности рекомендаций и достоверности доказательств проведена по шкалам, утверждённым приказом Минздрава РФ №103н от 28 февраля 2019 года.

Методические рекомендации предназначены 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 всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских высших и средних специальных учебных учреждений.

УДК 618.3
ББК 57.16

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	5
ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ	6
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	8
1.1. Терминология.....	8
1.2. Эпидемиология.....	8
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	8
2.1. Факторы риска.....	9
2.2. Причины неразвивающейся беременности.....	10
2.2.1. Молекулярные процессы.....	10
2.2.2. Инфекционные заболевания.....	11
2.2.3. Генетические аномалии.....	11
3. ДИАГНОСТИКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	11
3.1. Физикальное обследование.....	11
3.2. Инструментальные методы.....	11
3.3. Лабораторные методы.....	13
4. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ	13
4.1. Выжидательная тактика.....	14
4.2. Медикаментозное опорожнение полости матки.....	14
4.3. Хирургическое опорожнение полости матки.....	16
5. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОПОРОЖНЕНИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ	16
5.1. Профилактика резус-изоиммунизации....	16
5.2. Подтверждение эффективности опорожнения полости матки.....	17
5.3. Морфологическое исследование.....	17
5.4. Генетическое исследование абортуса....	17
5.5. Ранняя реабилитация.....	17
6. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	18
6.1. Опрос и физикальное обследование.....	18
6.2. Исключение инфекционного фактора.....	19
6.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза.....	19
6.4. Исключение эндокринных нарушений....	20
6.5. Исследование свёртывающей системы крови.....	21
6.6. Гистероскопия и биопсия эндометрия.....	22
6.7. Кариотипирование пары.....	23
6.8. Дополнительные методы исследования.....	23
7. АБИЛИТАЦИЯ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА	23
7.1. Модификация образа жизни.....	23
7.2. Эндокринные нарушения.....	24
7.3. Воспалительные заболевания.....	25
7.3.1. Воспалительные заболевания органов малого таза и инфекции, передаваемые половым путём.....	25
7.3.2. Вирусные инфекции.....	25
7.3.3. Хронический эндометрит.....	25
7.3.4. Восстановление эндометрия.....	26
7.4. Антифосфолипидный синдром.....	27
7.5. Дотация микроэлементов.....	27
7.5.1. Дотация фолатов.....	28
7.5.2. Профилактика железодефицита.....	28
7.5.3. Дотация йода.....	28
7.5.4. Дотация витамина D.....	28
7.5.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот.....	29
7.6. Физиотерапия.....	29
8. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА	30
ЛИТЕРАТУРА	32
ПРИЛОЖЕНИЕ №1	42
ПРИЛОЖЕНИЕ №2	58

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. **Радзинский В.Е.** (Москва), проф. **Андреева М.Д.** (Краснодар), проф. **Артымук Н.В.** (Кемерово), засл. врач РФ, проф. **Башмакова Н.В.** (Екатеринбург), засл. врач РФ, проф. **Белокриницкая Т.Е.** (Чита), канд. мед. наук **Дьяконов С.А.** (Москва), доц. **Емельяненко Е.С.** (Москва—Ростов-на-Дону), доц. **Илизарова Н.А.** (Казань), доц. **Климова О.И.** (Москва), проф. **Крутова В.А.** (Краснодар), проф. **Кузнецова И.В.** (Москва), проф. **Кулешов В.М.** (Новосибирск), канд. мед. наук **Маклецова С.А.** (Москва), проф. **Мальцева Л.И.** (Казань), докт. мед. наук **Мелкозёрова О.А.** (Екатеринбург), доц. **Николаева М.Г.** (Барнаул), проф. **Олина А.А.** (Москва), проф. **Ордянец И.М.** (Москва), канд. мед. наук **Раевская О.А.** (Москва), проф. **Соловьёва А.В.** (Москва), засл. врач РФ, проф. **Тихомиров А.Л.** (Москва), проф. **Фаткуллин И.Ф.** (Казань), доц. **Шестакова И.Г.** (Москва)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACOG	— American college of obstetricians and gynecologists, Американская коллегия акушеров-гинекологов
COVID-19	— COronaVirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года
ESHRE	— European society of human reproduction and embryology, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
FIGO	— Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, Международная федерация акушеров-гинекологов
HLA-E	— human leukocyte antigens E, человеческие лейкоцитарные антигены E
Ig	— immunoglobulin, иммуноглобулин
ISTH	— International society on thrombosis and haemostasis, Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу
MTHFR	— methylenetetrahydrofolate reductase, метилтетрагидрофолатредуктаза
NICE	— National institute for health and care excellence, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования
NK	— Natural killer, NK cell, NK-клетки, естественные киллеры
PAPP-A	— pregnancy-associated plasma protein A, ассоциированный с беременностью плазменный протеин A
SIGN	— Scottish intercollegiate guidelines network, Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций
TORCH	— toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpesvirus infections, токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции
АФС	— антифосфолипидный синдром
ВДКН	— врождённая дисфункция коры надпочечников
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМК	— витаминно-минеральный комплекс
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПР	— врождённый порок развития
ВТЭ	— венозная тромбоэмболия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТ	— дефект нервной трубки
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт

ЗРП	— задержка роста плода
ИМТ	— индекс массы тела
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путём
КТР	— копчиково-теменной размер
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МАРС	— Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
СПКЯ	— синдром поликистоза яичников
СЭФР	— сосудисто-эндотелиальный фактор роста
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Терминология

- Неразвивающаяся беременность (синоним — замершая беременность) — остановка в развитии эмбриона/плода до 22 нед беременности при отсутствии экспульсии плодного яйца/плода.

Комментарий. Замершую беременность можно рассматривать как один из вариантов выкидыша, однако в отличие от самопроизвольного прерывания гестации при этом не наблюдаются спонтанное опорожнение полости матки. В 2020 году рабочая группа Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE) подчеркнула, что говорить в целом о выкидыше целесообразно только при локализации зародыша в матке¹.

- Диагностика неразвивающейся беременности основана на результатах ультразвукового исследования (УЗИ). Выделяют **два типа** неразвивающейся беременности: анэмбрионию и раннюю гибель эмбриона (плода).

- **Анэмбриония** (в англоязычной медицинской литературе — blighted ovum, «испорченная яйцеклетка») — состояние, при котором после зачатия эмбрион изначально не развивается или останавливается в развитии с последующей полной реабсорбцией. В этом случае при УЗИ наблюдают феномен «пустого» плодного яйца.

Комментарий. Феномен «пустого» плодного яйца можно встретить также при малом сроке развивающейся беременности, поэтому в сомнительных случаях сонографические исследования необходимо повторить.

В 2015 году рабочая группа ESHRE предложила также использовать термин «выкидыш с желточным мешком» (yolk sac miscarriage) для ситуаций, когда при УЗИ не наблюдают эмбрион, но отмечают наличие желточного мешка². Этот диагноз пока не нашёл широкого признания в российской и мировой клинической практике.

- **Раннюю гибель эмбриона** (плода) диагностируют при УЗИ, если у эмбриона в полости матки отсутствует сердцебиение.

Комментарий. Французские клинические рекомендации определяют раннюю гибель эмбриона (плода) как прекращение роста плодного яйца/эмбриона и/или прекращение сердечной деятельности плода на сроке до 14 нед гестации³.

- В Международной классификации болезней 10-го пересмотра для неразвивающейся беременности предусмотрены перечисленные ниже коды.

— 002.0 Погибшее плодное яйцо и непустой занос.

— 002.1 Несостоявшийся выкидыш. Ранняя гибель плода с задержкой в матке.

- В рутинной работе возможно УЗ-заключение «Беременность неопределённой (неясной) жизнеспособности» при подозрении на неразвивающуюся беременность.

Комментарий. Это заключение legitimately при сомнительных результатах УЗИ на ранних сроках, особенно у пациенток с нерегулярным менструальным циклом в анамнезе.

1.2. Эпидемиология

- Распространённость замершей беременности составляет около 2% при одноплодных гестациях; при наличии многоплодной беременности — вдвое выше⁴.

Комментарий. Точных данных о распространённости неразвивающейся беременности нет, что связано со сложностями статистической обработки данных: в 80% всех выкидышей сначала происходит гибель плодного яйца, а затем — экспульсия продуктов зачатия.

Около 60–70% самопроизвольных прерываний гестации до 12 нед обусловлено замершей беременностью, а на сроке до 8 нед треть выкидышей происходит по типу анэмбрионии.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Неразвивающаяся беременность, как и репродуктивные потери в целом, — многофакторное и полиэтиологическое состояние, точные механизмы которого не изучены.

Комментарий. Отсутствие доказанных данных о причинах и патогенезе неразвивающейся беременности приводит к трудностям ведения пациенток.

- **Вероятно**, факторы риска и причины гибели эмбриона/плода при неразвивающейся беременности сходны с таковыми при самопроизвольном выкидыше. В качестве **основных** выделяют⁵:

- генетические;
- анатомические;
- инфекционные;
- эндокринные;
- токсические;
- иммунные.

- Эксперты предполагают, что задержка погибшего плодного яйца в полости матки может быть следствием совокупности трёх процессов: нежизнеспособности плода, инертности миометрия, нарушений свёртывающей системы крови.

Комментарий. Ареактивность миометрия может быть следствием структурно-функциональной **неполноценности эндометрия** (неадекватной трансформации, недостаточности рецепторного аппарата) в зоне имплантации и высокой пролиферативной способности ворсинчатого хориона, что приводит к его глубокой инвазии.

Неразвивающейся беременности могут способствовать **неполноценность иммунных реакций** отторжения наполовину чужеродного плодного яйца и сократительная **гипофункция миометрия** (дефекты ферментативно-белкового метаболизма и отсутствие гормональной поддержки со стороны погибшего плодного яйца)⁶.

2.1. Факторы риска

- Факторы риска, как и причины неразвивающейся беременности, до конца **не изучены**.

Комментарий. Несмотря на большое количество исследований по проблеме неразвивающейся беременности, точные причины и патогенез ареактивности миометрия и задержки в полости матки продуктов зачатия не определены. Тем не менее **можно предположить** нарушения, которые могут повышать риск замершей беременности⁷.

- **Поздний репродуктивный возраст матери** — наиболее значимый фактор риска ранних репродуктивных потерь, что обусловлено увеличением вероятности хромосомных аномалий⁸.

Комментарий. По данным норвежского проспективного когортного исследования национального регистра беременных (более 421 тыс. участниц), риск репродуктивных потерь был самым низким (10%) в возрастной группе 25–29 лет, достигнув

53% у беременных в возрасте 45 лет и старше⁹. Предполагают, что возраст отца и его соматический статус также могут оказывать влияние на развитие замершей беременности¹⁰. Однако исследований, анализирующих только неразвивающуюся беременность, недостаточно.

- **Репродуктивные потери в анамнезе** независимо от возраста матери значимо увеличивают риск неразвивающейся беременности⁹.

Комментарий. Скорее всего ассоциация осложнённого акушерско-гинекологического анамнеза и неразвивающейся беременности обусловлена сохранением причин, послуживших причинами репродуктивных потерь в прошлом, которые не были выявлены и устранены.

- С репродуктивными потерями ассоциированы употребление беременной **алкоголя, кофеина** (4–5 чашек кофе), **курение** (более 10 сигарет в день), а также использование **кокаина**.

Комментарий. Замершая беременность может быть сопряжена с **пассивным курением**, однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования.

- К факторам риска неразвивающейся беременности относят высокий уровень загрязнения воздуха¹¹. Замершая беременность может быть сопряжена с воздействием тяжёлых металлов и фталатов, стрессом и др.^{12–14}

Комментарий. При сборе анамнеза следует выяснить возможное влияние вредных производственных и иных факторов, ассоциированных как с профессиональной деятельностью, так и с особенностями проживания (расспросить о бытовых условиях, а также о расположенных вблизи жилого квартала промышленных объектах).

- **Эндокринные заболевания матери** (синдром поликистоза яичников [СПКЯ], заболевания щитовидной железы, некомпенсированный сахарный диабет) ассоциированы с повышенным **риском репродуктивных потерь**^{7,8}.

Комментарий. Несмотря на множество исследований, патогенез неразвивающейся беременности при эндокринно-обменных нарушениях до конца не установлен. Предполагают, что они могут отрицательно влиять на качество ооцитов и эмбриона и сопряжены с гормональными изменениями, препятствующими нормальному течению гестационного периода¹⁵. Причиной репродуктивных потерь могут служить нарушение рецептивности эндометрия, повышенная экспрессия цитокинов, недостаточное кровоснабжение эндометрия и плаценты, а также дефицит витамина D из-за депонирования его в жировой ткани.

- Тромбофилические нарушения, в том числе **антифосфолипидный синдром (АФС)**, могут существенно снизить вероятность вынашивания беременности⁷.

- К **тромбофилиям высокого риска, ассоциированным с невынашиванием беременности**, относят гомозиготные полиморфизмы *G1691A* (ген фактора V, лейденская мутация) и *G20210A* (ген фактора II, протромбин) либо сочетание этих гетерозиготных полиморфизмов¹⁶.

- **Инфекции**, передаваемые половым путём (ИППП), и некоторые иные инфекционные заболевания матери повышают риск выкидышей на ранних сроках беременности⁷.

- С нарушением течения ранней беременности ассоциирован приём таких **лекарственных препаратов**, как цитостатики, антимикотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ретиноиды, антидепрессанты.

- Риск репродуктивных потерь возрастает у пациенток с **избыточной массой тела и ожирением**^{15,17}.

Комментарий. Помимо самого ожирения и ассоциированного с ним хронического воспаления, неразвивающейся беременности может способствовать сопутствующая **инсулинорезистентность**, что связано с увеличением концентрации циркулирующего тестостерона и гомоцистеина⁸.

Гипергомоцистеинемия ассоциирована с нарушением кровоснабжения эндометрия и целостности сосудов, что усиливает оксидативный стресс в эндотелии сосудов и, таким образом, обуславливает нарушение развития эмбриона¹⁸.

- Неразвивающаяся беременность (как и другие осложнения гестации) ассоциирована с нарушением микронутриентного статуса⁸.

Комментарий. Содержание **витамина D** в сыворотке значительно снижено, а **соотношение кальций/холекальциферол** — повышено у пациенток с неразвивающейся беременностью по сравнению с женщинами без осложнённого течения гестации. Предполагают, что оценка этих параметров может стать маркёром беременности высокого риска.

Нарушения **фолатного цикла** — доказанный фактор риска врождённых пороков развития (ВПР) плода и осложнений беременности⁷. Кроме того, дефицит фолатов ассоциирован с **анэмбрионией**.

Дефицит магния ассоциирован с наличием в анамнезе спорадических эпизодов неразвивающейся беременности, тогда как нутриентный статус при привычном невынашивании был сопоставим с таковым контрольной группы¹⁹.

- Неполноценная секреторная трансформация эндометрия в условиях **недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ)**, сдвиг имплантационного окна или неадекватная реакция на **прогестерон** со стороны органов-мишеней — распространённые причины потерь беременности в I триместре.

2.2. Причины неразвивающейся беременности

2.2.1. Молекулярные процессы

- **Иммунная система** обеспечивает нормальное течение процессов оплодотворения, имплантации и плацентации. Нарушение иммунной толерантности организма матери к семиаллогенному плоду приводит к неблагоприятным исходам беременности.

Комментарий. Предполагают, что при нормальном кариотипе плода человеческие лейкоцитарные антигены E (human leukocyte antigens E, **HLA-E**) и **НК-лимфоциты** (natural killer, естественные киллеры) — основные звенья патогенеза анэмбрионии, часто обуславливающие ранние репродуктивные потери²⁰.

- До 10% неразвивающихся беременностей связано с системными **аутоиммунными состояниями**, приводящими к развитию АФС.

Комментарий. Патофизиологические процессы при спонтанном прерывании беременности у пациенток с АФС скорее всего связаны с воспалением хориона/плаценты, нарушением нормальной функции трофобласта и протромботическими явлениями⁷.

- Точный механизм неразвивающейся беременности при дефектах на молекулярном уровне к настоящему времени не описан. Установлено, что нарушения таких биологических процессов, как **ангиогенез, апоптоз и воспаление**, дисбаланс их регуляторных путей, а также возникновение **гипоксии** играют важную роль в патогенезе неразвивающейся беременности.

Комментарий. При оценке **экспрессии рецепторов эстрогена** в железах эндометрия выявлено её достоверное повышение на сроках 5–6 и 7–8 нед у пациенток с неразвивающейся беременностью при сопоставлении с группами сравнения на аналогичных сроках гестации. В то же время экспрессия рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в ворсинах хориона в группах с нормально протекающей бе-

ременностью была достоверно выше, что связано с нормальным развитием и функционированием **сосудистого русла**²¹.

2.2.2. Инфекционные заболевания

- В структуре причин ранних репродуктивных потерь около 15% занимают **инфекционные заболевания**²². Пациенток с текущим воспалительным процессом относят к группе риска неразвивающейся беременности, поэтому следует исключить наличие значимых для этого гестационного нарушения вирусно-бактериальных патогенов⁷.

Комментарий. У пациенток с **сифилисом**, не получающих терапию, частота потерь беременности и мертворождения повышена на 21%²³. Большую опасность представляют **TORCH-инфекции**, особенно при одновременном инфицировании двумя или тремя патогенами этой группы²⁴. Следует отметить, что убедительных данных о влиянии **вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)** на развитие неразвивающейся беременности пока не получено²⁵.

При **парвовирусной инфекции В19** во время гестации примерно в 8% наблюдают неблагоприятный исход²⁶. Выявлена корреляция **вируса Коксаки типа В3** с неразвивающейся беременностью²⁷. При гистологическом исследовании абортirованных тканей в 11,1% выявляют **цитомегаловирус**²⁸. В литературе описаны случаи неразвивающейся беременности при **COVID-19** (Coronavirus disease 2019)^{29,30}.

Некоторые учёные полагают, что для неразвивающейся беременности характерно не столько наличие одного вирусного или бактериального агента, сколько **сочетанная** урогенитальная инфекция, которая часто протекает в **субклинической** форме.

Инфекционные агенты также могут выступать триггерами **АФС** при наличии генетической предрасположенности к этому заболеванию³¹.

- Вагинальные сообщества** в значительной степени различаются у пациенток с неразвивающейся беременностью и нормальной гестацией.

Комментарий. Для микробиоты влагалища женщин с неразвивающейся беременностью характерно **выраженное разнообразие** и большее количество различных бактерий, при этом содержание лактобацилл у них ниже³². В составе вагинальной микрофлоры часто обнаруживают условно-патогенные микроорганизмы³³.

2.2.3. Генетические аномалии

- Большинство специалистов считают ведущей причиной неразвивающейся беременности **генетический фактор**. Как правило, при развитии эмбриона мутации возникают **de novo** — именно поэтому генетическое консультирование на этапе прегравидарной подготовки не всегда позволяет предупредить неблагоприятный исход.

Комментарий. Российское клиническое исследование, посвящённое морфофункциональной диагностике причин неразвивающейся беременности в I триместре, показало, что наличие **полиморфных ворсин хориона** с гидропическими изменениями гиповаскуляризированной гипоплазированной стромы, истончением хориального синцития — **косвенное отражение хромосомных нарушений** в трофобласте³⁴.

- Хромосомные аномалии** и фрагментация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) **сперматозоидов** могут препятствовать как зачатию, так и нормальному течению беременности^{35,36}.

3. ДИАГНОСТИКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Физикальное обследование

- Физикальное обследование во время беременности должно соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность»³⁷.

Комментарий. Клинические проявления неразвивающейся беременности могут отсутствовать, особенно на ранних сроках гестации. Возможно исчезновение **субъективных признаков** (тош-

ноты, рвоты, сонливости, изменений вкуса и подобных). Однако это нельзя назвать строго специфичным для неразвивающейся беременности, поэтому основная диагностическая роль принадлежит УЗИ.

3.2. Инструментальные методы

- УЗИ** — наиболее информативный метод диагностики неразвивающейся беременности⁷.

Комментарий. При выполнении сонографического исследования необходимо дифференцировать замершую гестацию от прогрессирующей и исключить внематочную беременность. На ранних сроках предпочтение отдают **трансагинальному** УЗИ, при его невозможности сонографию выполняют трансбдоминально.

• **Определены следующие диагностические УЗ-критерии неразвивающейся беременности**³⁸.

- Копчиково-теменной размер (КТР) плода 7 мм и более, сердцебиения нет.
- Средний диаметр плодного яйца 25 мм и более, эмбриона нет.

Комментарий. Измерять диаметр плодного яйца необходимо в трёх проекциях, а затем рассчитывать его среднее значение. При верификации хотя бы одного из указанных выше критериев диагноз неразвивающейся беременности правомочен. Однако желательно, чтобы наличие этих маркёров подтвердил второй специалист УЗ-диагностики^{38,39}. Возможна отсрочка выполнения повторного УЗИ. Так, рабочая группа Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National institute for health and care excellence, NICE) рассматривает возможность повторного обследования пациентки через 7–14 дней (в зависимости от используемого УЗ-доступа) для установления окончательного заключения³⁸.

• **Выделяют также сомнительные УЗ-критерии неразвивающейся беременности**³⁸.

- КТР плода менее 7 мм, сердцебиения нет.
- Средний диаметр плодного яйца 16–24 мм, эмбриона нет.
- Отсутствие эмбриона с сердцебиением через 7–13 дней после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо без желточного мешка.
- Отсутствие эмбриона с сердцебиением через 7–10 дней после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо с желточным мешком.
- Отсутствие эмбриона через 6 нед и более от начала последней менструации при регулярном менструальном цикле.
- Пустое плодное яйцо (без желточного мешка и эмбриона).
- Увеличенный желточный мешок (более 7 мм).
- Маленький плодный мешок относительно размеров эмбриона (разница между средним диаметром плодного мешка и КТР плода менее 5 мм).

Комментарий. Перечисленные признаки позволяют лишь **заподозрить** неразвивающуюся беременность, для её подтверждения или исключения необходимы динамические УЗИ. Некоторые исследователи указывают, что использовать в качестве прогностического критерия расчёт разницы между диаметром плодного яйца и КТР нецелесообразно⁴⁰, а дополнительную ценность имеет феномен «желточного стебелька»^{41,42}.

Желточный стебелёк — трубчатая структура, соединяющая желточный мешок и тело эмбриона. На ранних сроках гестации они расположены близко друг к другу, поэтому желточный стебелёк в норме визуализировать не удаётся. Если эмбрион без сердцебиения начинает отделяться от желточного мешка, не достигнув значений КТР 5 мм и более, то в этой ситуации говорят о феномене «желточного стебелька». Результаты исследований подтверждают корреляцию этого признака с замершей беременностью при динамическом наблюдении пациенток^{41,42}.

• **К УЗ-критериям анэмбрионии относят следующие признаки.**

- В матке определяют плодное яйцо диаметром более 13 мм без желточного мешка.
- В матке наблюдают плодное яйцо более 18 мм без эмбриона.
- Выявляют амниотическую полость без желточного мешка и эмбриона при гестационном сроке более 6 нед при регулярном менструальном цикле.

• **При беременности неопределённой (неясной) жизнеспособности рекомендовано повторное УЗИ через 7–10 дней.**

Комментарий. Подозрение на неразвивающуюся беременность — не диагноз, а повод для **динамического наблюдения**. Особую осторожность при диагностике неразвивающейся беременности необходимо проявлять при обследовании на сроке до 8 нед беременности.

• **При повторных УЗИ неразвивающуюся беременность диагностируют, если**^{38,43}:

- эмбрион с сердцебиением не визуализируется через 2 нед и более после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо без желточного мешка;
- эмбрион с сердцебиением не визуализируется через 11 сут и более после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо с желточным мешком.

• **Целесообразно направлять беременных групп высокого риска неразвивающейся беременности и невынашивания на УЗИ в ранние сроки (7–8 нед) даже при отсутствии жалоб.**

3.3. Лабораторные методы

- При беременности неуточнённой локализации в дополнение к сонографии целесообразно динамическое исследование уровня хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) при технической возможности быстрого получения результатов.

Комментарий. У 8–31% пациенток на ранних сроках гестации при первом визите невозможно точно определить место прикрепления плодного яйца по данным УЗИ. В этом случае динамическое исследование уровня β -ХГЧ допустимо применять в качестве дополнительного метода для дифференциальной диагностики неразвивающейся беременности, прогрессирующей маточной или внематочной беременности.

- Динамическое определение концентраций β -ХГЧ помогает оценить жизнеспособность гестации^{44,45}.

Комментарий. При потенциально жизнеспособной маточной беременности (до 6–7 нед) среднее время удвоения уровня β -ХГЧ составляет 1,4–2,1 дня. У 85% пациенток каждые 48 ч показатель увеличивается на 66% и более, у 15% — на 53–66%⁴⁶.

При концентрации гормона 2000 МЕ/л и более желточный мешок обычно доступен для УЗ-визуализации, однако отсутствие этой структуры не говорит о неразвивающейся беременности. Согласно французским клиническим рекомендациям, исключить прогрессирующую маточную беременность можно, если исходный уровень β -ХГЧ составил менее 2000 МЕ/л, а его прирост спустя 48 ч не превышает 15%⁴⁷.

- Определение концентрации прогестерона может помочь в прогнозировании прогрессирующей маточной и неразвивающейся беременности, но метод **неприменим** в рутинной практике⁴⁸.

Комментарий. В рутинном уточнении уровня прогестерона у здоровых женщин в период гестации нет необходимости, однако в сомнительных случаях определение концентрации гормона может быть полезным дополнением к УЗИ⁴⁸.

Концентрация прогестерона в сыворотке крови менее 25 нмоль/л — предиктор нежизнеспособности беременности (показатели менее 3,2 нг/мл или 10,18 нмоль/л позволяют исключить прогрессирующую маточную беременность⁴⁷), её значение в пределах 25–60 нмоль/л повышает вероятность успешной гестации⁴⁹.

- **Не рекомендовано** определение концентрации связанного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в качестве маркера замершей беременности⁵⁰.

Комментарий. PAPP-A — высокомолекулярный цинксодержащий белок, вырабатываемый трофобластом. Его концентрацию определяют в материнском кровотоке в рамках скрининговых мероприятий, а значения используют для расчёта индивидуального риска хромосомных аномалий плода, задержки роста плода (ЗРП), преэклампсии и преждевременных родов (наряду с уровнем β -ХГЧ и результатами УЗИ)⁵¹.

Согласно некоторым исследованиям, существует корреляция между концентрацией PAPP-A и риском гибели плода, особенно на ранних сроках гестации. Однако противоречивые сведения о чувствительности и специфичности не позволяют рекомендовать его в качестве маркера неразвивающейся беременности.

Исследователи изучают возможности определения концентраций метаболитов триптофана, сфинголипидов и киспептина в материнском кровотоке в качестве маркеров неразвивающейся беременности, но их рутинное исследование пока не рекомендовано^{52–54}.

4. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

- При ведении пациенток с беременностью неопределённой (неясной) жизнеспособности используют **выжидательную тактику**.
- При подтверждённой неразвивающейся беременности возможны три варианта ведения: выжидательная тактика, **медикаментозное опорожнение** полости матки или **вакуум-аспирация**.

Комментарий. При выборе тактики ведения необходимо уделить особое внимание **тщательному и осторожному** разъяснению пациентке клинической ситуации, стремясь **минимизировать** психологическую травму. При определении тактики обязателен учёт состояния пациентки, противопоказаний к тому или иному виду вмешательства, предпочтений женщины.

4.1. Выжидательная тактика

- При сомнительных данных УЗИ и подозрении на неразвивающуюся беременность показано **динамическое наблюдение** за состоянием пациентки с помощью **УЗИ**³⁹.

Комментарий. Надлежит проинформировать пациентку о высокой частоте **хромосомных нарушений** плода при спорадических ранних потерях беременности, разъяснить обоснованность выжидательной тактики и нецелесообразность избыточной лекарственной терапии при сомнительных данных УЗИ. Важно предупредить женщину, что самопроизвольный выкидыш может быть **неполным** и вероятность хирургического опорожнения матки исключить нельзя⁸.

Нет **никаких данных** в пользу того, что лечение гестагенной поддержки, добавление к терапии эстрогенов или иные вмешательства улучшают репродуктивные исходы при подозрении на неразвивающуюся беременность. Более того, согласно одной из гипотез, высокий уровень прогестерона в децидуальной ткани — один из факторов, ответственных за задержку погибшего эмбриона в полости матки⁵⁵. Назначение гестагенов может быть полезно в I триместре женщинам с **привычным невынашиванием** в анамнезе — тогда показанием служит именно последнее.

- При подтверждённой неразвивающейся беременности I триместра допустима выжидательная тактика в течение 7–14 дней^{56,57}.

Комментарий. Выжидательная тактика возможна при нахождении пациентки вблизи медицинской организации и оформленном информированном добровольном согласии на неё. Не рекомендована выжидательная тактика пациенткам с кровотечением, коагулопатией, тяжёлой анемией, признаками инфицирования, при нестабильной гемодинамике.

4.2. Медикаментозное опорожнение полости матки

- Медикаментозное опорожнение полости матки — более **щадящий метод** эвакуации продуктов зачатия, который не требует госпитализации и дополнительных экономических затрат⁸.

Комментарий. В России медикаментозная индукция выкидыша до сих пор не нашла широкого распространения, что связано в первую очередь с расхождениями в регламентирующих документах. В действующих до 1 января 2022 года клини-

ческих рекомендациях дозы и схемы применения препаратов отличаются. Существуют также организационные препятствия: обоснование госпитализации или амбулаторной помощи, различные тарифы оплаты медицинских услуг. Кроме того, для части пациенток психологически тяжело ждать, когда подействует препарат, зная, что эмбрион (плод) погиб.

- Для медикаментозного опорожнения полости матки в I триместре используют **комбинацию** антагониста прогестероновых рецепторов мифепристона с синтетическим аналогом простагландина E₁ мизопростолом и **изолированное** назначение мизопростола.

Комментарий. Оптимальная схема применения препаратов не определена. Если нет противопоказаний для назначения препаратов для медикаментозного прерывания беременности, то дополнительного оформления заключения врачебной комиссии на данном сроке не требуется.

- Для прерывания беременности пациентка в присутствии врача принимает мифепристон однократно внутрь в дозе 200 мг (1 таблетка). В течение 1,5–2 ч после приёма препарата врач осуществляет динамическое наблюдение за женщиной. Затем пациентку отпускают домой с предоставлением ей контактов, по которым она может (при необходимости) получить консультацию.

- Через 24 ч после приёма мифепристона при повторном посещении врача пациентка получает **второй препарат** из комбинации лекарственных средств: мизопроустол 800 мкг (4 таблетки) сублингвально, буквально или вагинально. В течение 3–4 ч после приёма препарата врач осуществляет динамическое наблюдение за женщиной. После приёма мизопростола у большинства пациенток начинаются кровянистые выделения.

Комментарий. Комбинация мифепристон + мизопроустол продемонстрировала свою эффективность и безопасность для опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности^{58–60}. Это сочетание препаратов превосходит монотерапию мизопростолом у пациенток с неразвивающейся беременностью в сроке 6–14 нед беременности, но экономически более затратно.

- Если в течение 3–4 ч наблюдения в клинике кровянистые выделения из половых путей не начались, допустимо назначение повторной дозы мизопростола 400 мкг перорально или сублингвально. После этого пациентку оставляют под наблюдением ещё на 1–1,5 ч.

Комментарий. Допустимость и целесообразность повторных доз мизопростала — предмет **научных дискуссий**. Приведённая выше схема основана на действующих до 1 января 2022 года российских клинических рекомендациях «Медикаментозное прерывание беременности» (2015)⁶¹. Актуальные документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2018)⁶² и Американской коллегии акушеров-гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG; 2020)⁶³ предусматривают возможность повторного введения мизопростала. Однако российский гайдлайн «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2021) не регламентирует этот этап в рамках комбинированной схемы⁶⁴.

- Для медикаментозного опорожнения полости матки в I триместре также используют изолированное назначение мизопростала.

Комментарий. Начальная доза мизопростала — 800 мкг вагинально. При неэффективности возможно введение повторной дозы, но не ранее чем через 3 ч после первой дозы (оптимально — через 48 ч).

Более низкие дозы мизопростала, а также пероральное введение препарата менее эффективны. Согласно результатам опроса акушеров-гинекологов мира (2021), единого мнения по оптимальной продолжительности временного интервала между первой и второй дозами мизопростала при отсутствии эффекта от первой пока не выработано⁶⁵.

- При гибели плода во II триместре беременности рекомендовано медикаментозное опорожнение полости матки с использованием комбинации мифепристон + мизопростол (предпочтительнее) или монотерапии мизопростолом.
- При использовании комбинированной схемы назначают мифепристон в дозе 200 мг перорально с последующим введением через 1–2 сут мизопростала в дозе 400 мкг сублингвально или вагинально каждые 4–6 ч. Минимальный рекомендованный интервал между препаратами составляет 24 ч⁶².

Комментарий. Выбор оптимальных доз и пути введения мизопростала при опорожнении матки при неразвивающейся беременности во II триместре гестации, как и при медикаментозном прерывании беременности, остаётся предметом дискуссий^{66,67}.

- Монотерапия мизопростолом подразумевает использование его в дозе 400 мкг сублингвально каждые 4–6 ч. В качестве альтернативы предложено интравагинальное введение препарата по той же схеме⁶².

Комментарий. Приведённая выше схема основана на профильных рекомендациях ВОЗ (2018)⁶².

Эксперты ВОЗ теперь не ограничивают максимальное количество повторных доз мизопростала, необходимых для успеха процедуры (в рекомендациях 2012 года оно было равно пяти⁶⁸), но подчёркивают необходимость осторожности при ведении пациенток с рубцом на матке⁶². Несмотря на то что разрыв матки — редкое осложнение медикаментозного опорожнения полости матки, медицинские организации должны быть готовы к этой экстренной ситуации, в особенности при выполнении процедуры на поздних сроках гестации^{69,70}.

Согласно рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, FIGO; 2017), медикаментозное опорожнение матки после гибели плода на сроке от 13 до 26 нед с использованием только мизопростала включает введение препарата в дозе 200 мкг вагинально (при наличии кровотечения или признаков инфекции допустимы сублингвальный или буккальный пути введения) каждые 4–6 ч⁷¹.

Российский гайдлайн «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2021) не разделяет подходы к опорожнению матки при неразвивающейся беременности в зависимости от триместра⁶⁴.

- В течение 2–6 ч после введения мизопростала обычно возникают сильные схваткообразные боли и кровотечение.

Комментарий. Мизопростол может вызывать лихорадку, озноб, спастические боли внизу живота в течение 24 ч после введения. Это не должно быть истолковано как признак инфекции. Предварительное введение НПВС помогает предупреждать такие побочные эффекты. При необходимости могут быть использованы более сильные обезболивающие препараты.

- После медикаментозного завершения неразвивающейся беременности с целью купирования болевого синдрома и достижения противовоспалительного эффекта рекомендовано назначение НПВС.

- Если мизопростол оказался неэффективным, пациентке можно предложить либо выжидательную тактику, либо аспирационный cureтаж.

Комментарий. Эффективность медикаментозного опорожнения полости матки оценивают **не ранее 7–14 дней**. Выявленное по данным УЗИ расширение полости матки до 15–30 мм при отсутствии клинических проявлений не служит показанием для хирургического вмешательства.

После выхода плодного яйца в полости матки наблюдают **детрит** (мелкие фрагменты хориона, обрывки децидуальной оболочки, кровь), эвакуация которого продолжается в течение 10–14 дней после медикаментозного аборта, а иногда и до начала следующей менструации.

- Интраамниальное введение гипертонического раствора NaCl или простагландинов, использование окситоцина и других аналогичных средств для медикаментозного опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности во II триместре гестации **не рекомендованы**.

4.3. Хирургическое опорожнение полости матки

- Хирургическое лечение неразвивающейся беременности позволяет быстро эвакуировать ткани, что особенно актуально при воспалительном процессе или инфицированном выкидыше. Оно предпочтительно при наличии у пациентки таких состояний, как тяжёлая анемия, продолжающееся кровотечение, расстройства гемодинамики и др.

Комментарий. Многие женщины предпочитают хирургическое вмешательство, потому что оно обеспечивает **более быстрое** завершение беременности.

- Аспирационный кюретаж имеет **преимущества** перед инструментальным выскабливанием стенок полости матки — он менее травматичен и может быть выполнен в амбулаторных условиях с использованием различных **методов обезболивания** — общей, нейроаксиальной (эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная) или местной анестезии.

Комментарий. При выборе метода анестезиологического обеспечения необходимо учитывать предпочтения пациентки.

- Выскабливание стенок матки **вместе** с аспирационным кюретажем в I триместре беременности **не даёт** никаких дополнительных **преимуществ**.

Комментарий. Антибиотикопрофилактика до хирургической эвакуации продуктов зачатия из матки неэффективна. Данных, позволяющих рекомендовать этот подход после опорожнения полости матки, недостаточно. Руководства ВОЗ (2017)⁷², NICE (2019)³⁸ и Шотландской межколлегальной организации по разработке клинических рекомендаций (Scottish intercollegiate guidelines network, SIGN; 2014)⁷³ не содержат рекомендаций по антибиотикопрофилактике при хирургическом лечении замершей беременности или неполном выкидыше. Гайдлайн ACOG (2018) допускает назначение антибиотиков в целях предотвращения инфекционных осложнений, но подчёркивает, что эффективность этого подхода не доказана⁵⁶.

- При гибели плода в сроках от 13 нед до 21 нед 6 сут и невозможности медикаментозного завершения беременности рекомендована эвакуация содержимого полости матки с помощью абортных щипцов после предварительной дилатации шейки матки с использованием медикаментозных средств, механических или осмотических расширителей.

Комментарий. Гистеротомию выполняют при:

- предлежании плаценты;
 - отслойке нормально расположенной плаценты;
 - тяжёлой презклампсии и отсутствии условий для влагалищного прерывания беременности;
 - невозможности родоразрешения через естественные родовые пути из-за грубого порока развития мочеполовой системы у женщины;
 - при противопоказаниях к использованию других методов прерывания беременности.
- Необходимость сопутствующей стерилизации не служит показанием к гистеротомии.

5. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОПОРОЖНЕНИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ

5.1. Профилактика резус-изоиммунизации

- Всем несенсибилизированным женщинам с резус-отрицательной кровью рекомендовано введение **антирезусного иммуногло-**

булина в течение 72 ч после первого приёма мизопростала³⁹.

Комментарий. Клинические рекомендации «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» (2020) предписывают профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках гестации **непосредственно** после прерывания беременности.

Возможно введение антирезусного иммуноглобулина при **установлении факта** гибели плода⁷⁴.

- Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в I и II триместрах, антенатальной гибели плода рекомендовано введение **антирезусного иммуноглобулина** внутримышечно **согласно инструкции** к препарату⁸.

Комментарий. После антенатального профилактического введения антирезусного иммуноглобулина в течение 12 нед возможно выявление следовых уровней титра антирезусных антител.

5.2. Подтверждение эффективности опорожнения полости матки

- УЗИ для оценки эффективности медикаментозного опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности в I триместре гестации рекомендовано выполнять **через 7–14 сут.**

Комментарий. Цель УЗИ после опорожнения полости матки — подтвердить полный выкидыш⁸. Более раннее обследование приводит к **необоснованному** увеличению частоты выскабливаний стенок полости матки. Необходимо учитывать указания пациентки на наличие или отсутствие экспульсии элементов плодного яйца.

- После **аспирационного кюретажа** обязательен **УЗ-контроль** для исключения задержки в матке элементов плодного яйца⁸.

5.3. Морфологическое исследование

- **Гистологическое исследование** abortивного материала, полученного после хирургического опорожнения матки, **обязательно**.
- Для **установления причин** неразвивающейся беременности гистологическое исследование abortивного материала должно содержать квалифицированное описание таких параметров, как:
 - гравидарные изменения эндометрия (компактного и спонгиозного слоёв);
 - степень формирования клубков спиральных артерий и фибриноидных изменений стенок сосудов;
 - оценка степени трофобластической инвазии;
 - состояние ворсинчатого хориона;

— инволюционно-дистрофические изменения;
— патологические процессы.

Комментарий. По итогам описательной части должно быть сформировано **заключение о причинах нарушения беременности** и даны **рекомендации**, которые в комплексе с клиническими данными определяют дальнейшую тактику ведения пациентки.

5.4. Генетическое исследование абортуса

- Кариотипирование абортуса **не рекомендовано** в рутинной практике. Исследование может быть целесообразно при повторной неразвивающейся беременности и привычном невынашивании для решения о целесообразности донации ооцитов или сперматозоидов.

Комментарий. Результаты кариотипирования абортуса **не определяют прогноз** в отношении последующей беременности, однако настойчивое желание пациентки выяснить причину выкидыша может стать важным аргументом в пользу установления хромосомного набора. Желательно получать материал с помощью **трансцервикальной эмбриофетоскопии**, которая обеспечивает морфологическую оценку эмбриона и позволяет избежать контаминации исследуемого образца материнскими тканями. Знание этиологии репродуктивной потери имеет не только медицинское значение: устранение неизвестности крайне важно и для морально-психического состояния пары с привычным невынашиванием беременности⁷⁵.

5.5. Ранняя реабилитация

- Ограничений при выборе метода **контрацепции** после неразвивающейся беременности нет.

Комментарий. Если пациентка не планирует беременность в ближайшее время или на период обследования и реабилитации после неразвивающейся беременности, она может выбрать **любой метод контрацепции** с учётом противопоказаний и личных предпочтений⁷.

- После неразвивающейся беременности **нецелесообразно** откладывать зачатие на 6 мес и более.

Комментарий. Ранее эксперты ВОЗ рекомендовали воздерживаться от беременности после выкидыша или искусственного аборта в течение 6 мес⁷⁶. Недавний систематический обзор (2017) показал, что меньший промежуток времени до зачатия не

повышает риска повторного выкидыша и преждевременных родов, неразвивающейся беременности, низкой массы тела при рождении и преэклампсии⁷⁷.

Зачатие в первые 3 мес после потери гестации на ранних сроках может быть ассоциировано со снижением вероятности повторного выкидыша⁷⁸ и повышением частоты рождения живых детей

по сравнению с более поздним наступлением беременности⁷⁹. В то же время следует информировать пациентку, что при интергенетическом интервале менее 7 мес вероятность тревожных и депрессивных состояний возрастает⁸⁰.

- **Целесообразность психологической помощи** после неразвивающейся беременности определяют в индивидуальном порядке⁸¹.

6. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- **Своевременное обследование и коррекция выявленных нарушений после неразвивающейся беременности служат основной профилактики** привычного невынашивания⁷.

Комментарий. Ведение пациенток после неразвивающейся беременности должно быть в первую очередь направлено на коррекцию **модифицируемых факторов** риска. Лечение ИППП, эндометрита и других инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза также позволяет предотвратить репродуктивные нарушения в будущем.

- **Консенсус по необходимым методам обследования и реабилитации после перенесённой неразвивающейся беременности отсутствует.**

Комментарий. До настоящего времени **нет чётких представлений** о причинах и патогенезе неразвивающейся беременности. Тактика ведения пациенток с замершей беременностью в анамнезе основана на выявлении факторов риска, предположительно связанных с нарушениями гестации, и **прогнозировании** возможных осложнений.

- На прегравидарном этапе алгоритм обследования пациентки с неразвивающейся беременностью включает **последовательное исключение** возможных причин осложнений гестации, начиная от самых распространённых к редким, от доступных к дорогостоящим.

Комментарий. Парам, планирующим рождение ребёнка после неразвивающейся беременности, показана прегравидарная подготовка согласно профильному клиническому протоколу Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) (2020)⁸².

6.1. Опрос и физикальное обследование

- При **сборе анамнеза** необходимо выявить факторы риска, потенциально негативно влияющие на реализацию репродуктивных планов.

Комментарий. При опросе пациентки с неразвивающейся беременностью в анамнезе обращают внимание на факторы, которые **предположительно** могут оказать неблагоприятное влияние на течение последующей гестации.

- Перенесённые острые и хронические заболевания (включая воспалительные заболевания органов брюшной полости 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 тётки, племянники), а также заболеваний с наследственной предрасположенностью (инсульт, инфаркт миокарда, тромбозы, артериальная гипертензия, онкологические заболевания, эндокринопатии) у родственников 1-й степени родства в возрасте до 50 лет (родители, дети, родные братья и сёстры).
- Наличие вредных производственных факторов.
- Бытовые условия.
- Особенности пищевого поведения.
- Наличие вредных привычек.
- Приём медикаментов, аллергические реакции.
- Для оценки менструальной функции уточняют возраст менархе, длительность менструального цикла, регулярность и болезненность менструаций, обильность кровопотери, наличие олигоменореи в подростковом возрасте (фактор риска невынашивания).
- Выясняют возраст коитархе, сексуальную активность, количество половых партнёров и их смену за последние 6 мес, применяемые методы контрацепции (вид, длительность).
- Уточняют репродуктивный анамнез: число и исход предыдущих беременностей, факты рождения детей с ВПР, мертворождения, эктопической беременности, использования ВРТ, осложнений после абортот и во время предыдущих беременностей (преэклампсии, гестаци-

онного сахарного диабета, преждевременных родов, ЗРП, отслойки плаценты и т.д.).

- С нарушением течения ранней беременности ассоциирован приём таких **лекарственных препаратов**, как цитостатики, противогрибковые средства, НПВС, ретиноиды, антидепрессанты.

Комментарий. При консультировании рекомендовано прицельно уточнить, какие препараты принимала недавно или продолжает принимать пациентка, а также причины использования медикаментов. Необходимо информировать женщину, что привычные для купирования головной боли или алгии иной локализации НПВС могут быть противопоказаны при планировании беременности и в период гестации.

- При физикальном обследовании необходимо в первую очередь обратить внимание на признаки заболеваний (состояний), ассоциированных с репродуктивными потерями.

Комментарий. Рекомендовано оценить следующие параметры⁸³.

- Индекс массы тела (ИМТ) (норма: 18–24,9 кг/м²; повышение ИМТ более 30 кг/м² и снижение менее 18 кг/м² ассоциировано со снижением фертильности)⁸⁴.
- Соотношение окружности талии к объёму бёдер (норма для женщин до 0,83; при повышении значения делают вывод о висцеральном ожирении, наиболее значимом при реализации репродуктивных планов).
- Наличие себореи, гирсутизма, акне, стрий, гиперпигментации кожных складок; недоразвитие молочных желёз, выделения из сосков. Указанные признаки могут свидетельствовать об эндокринных нарушениях.

6.2. Исключение инфекционного фактора

- 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.
- Качественное определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.
- Возможна комплексная оценка микробиоценоза влагалища с помощью **молекулярно-**

биологических тестов, обеспечивающих качественное и количественное определение состава вагинальной микробиоты с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

- Для выявления причин хронического эндометрита рекомендовано **бактериологическое исследование** содержимого полости матки⁸⁵, по возможности — с определением чувствительности возбудителей к антибиотикам.

Комментарий. Бактериологическое исследование содержимого влагалища или цервикального канала не заменяет **посев из полости матки**⁸⁶. Однако около 10% попыток культивирования не позволяют выявить патогены вследствие вирусной или аутоиммунной этиологии заболевания или присутствия некультивируемых бактерий⁸⁷.

По мнению ряда экспертов, альтернативой бактериологическому исследованию может служить исследование содержимого полости матки методом ПЦР на часто ассоциированные с хроническим эндометритом микроорганизмы: *C. trachomatis*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *N. gonorrhoeae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*⁸⁸

- Рекомендована серологическая **диагностика сифилиса** и ВИЧ.
- Возможна оценка титров антител к возбудителям инфекций **группы TORCH** (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции), а также к парвовирусу B19.

Комментарий. Диагностика внутриутробной инфекции как причины неразвивающейся беременности основана в первую очередь на **исследовании тканей** абортуса и плаценты, и поиск специфических иммуноглобулинов носит **вспомогательный характер**. Если известно, что женщина болела краснухой или была привита, то практической необходимости в серодиагностике этого патогена нет.

6.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза

- **Трансвагинальное УЗИ** в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й день) позволяет выявить **новообразования** матки, маточных труб и яичников, **аномалии развития** внутренних половых органов, **патологические процессы в эндометрии** и определить **толщину** последнего⁸².

- УЗИ органов малого таза с доплерографическим картированием кровеносных сосудов служит скрининговым методом диагностики **эндометриальной дисфункции**⁸⁹.

Комментарий. При хроническом эндометрите трансвагинальное УЗИ и доплерография позволяют выявить такие признаки, как⁹⁰:

- гематометра;
- гиперэхогенные образования в эндометрии;
- неровность линии смыкания и асимметрия передней и задней стенок матки;
- синехии;
- несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла.

6.4. Исключение эндокринных нарушений

- **Консенсус** об объёме обязательных гормональных исследований **не достигнут**. Врач самостоятельно определяет перечень лабораторных параметров с учётом индивидуальных особенностей пациентки.

- Для исключения эндокринных нарушений рекомендовано выполнить исследование эстрадиола, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла (на 2–7-й день при 28-дневном цикле).

Комментарий. Спонтанное зачатие при наличии эндокринных заболеваний возможно, при этом сама пациентка может не знать об их наличии. Однако дисгормональные нарушения могут негативно сказаться на течении беременности, в том числе привести к самопроизвольному выкидышу и неразвивающейся беременности. Снижение концентраций эстрадиола и гонадотропинов может указывать на стресс, недавнее резкое снижение массы тела, выраженные физические нагрузки или гиперпролактинемия. Нормальные параметры гонадотропинов или изолированное небольшое повышение ЛГ наряду с падением эстрадиола позволяют заподозрить СПКЯ, тогда как повышенные ФСГ и ЛГ могут свидетельствовать о преждевременной недостаточности яичников, снижении овариального резерва. При выявлении какого-либо заболевания пациентку ведут в соответствии с профильными клиническими рекомендациями.

- При подозрении на НЛФ однократное определение содержания прогестерона в крови в середине лютеиновой фазы (на 21–25-й день цикла в зависимости от его продолжительности) **неинформативно**.

Комментарий. Измерение базальной температуры также недостоверно для диагностики этого состояния. Основные методы диагностики НЛФ перечислены ниже.

- УЗ-мониторинг роста и созревания фолликула, произошедшей овуляции и состояния эндометрия.
- Сравнительная оценка уровня 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).

- Рекомендовано оценить состояние щитовидной железы пациентки.

Комментарий. Скрининговый метод исследования функций щитовидной железы — определение в плазме крови концентрации тиреотропного гормона, снижение которого позволяет заподозрить гипертиреоз, а повышение — гипотиреоз. При отклонениях от нормы пациентку направлять к эндокринологу.

- У женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла и/или привычным невынашиванием беременности рекомендовано исследование уровня андрогенов и 17-гидроксипрогестерона в крови в раннюю фолликулиновую фазу.

Комментарий. Нарушения менструального цикла, повышение концентрации тестостерона, акне, гирсутизм и морфологические изменения яичников по типу поликистоза могут быть не только при СПКЯ, но и у пациенток с неклассической формой врождённой дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Базальные концентрации 17-гидроксипрогестерона менее 6 нмоль/л (2 нг/мл) исключают наличие ВДКН, а 30 нмоль/л (10 нг/мл) и более — подтверждают диагноз. При пограничных результатах — 6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл) — нужно выполнить генетическое исследование на наличие мутаций в гене CYP21. Лечение таких пациенток осуществляет эндокринолог.

- При планировании беременности необходимо определять уровень **глюкозы** крови и/или выполнять **оральный глюкозотолерантный тест** пациенткам с ожирением и избыточной массой тела, а также страдающим СПКЯ женщинам даже при нормальной массе тела^{91–94}.

Комментарий. При концентрации глюкозы венозной плазмы натощак 7 ммоль/л и более, а также при значениях показателя 11,1 ммоль/л и более вне зависимости от приёма пищи следует незамед-

лительно направить пациентку к эндокринологу. Такие показатели характерны для сахарного диабета.

При более низких показателях выполняют оральный глюкозотолерантный тест. Коррекция нарушений углеводного обмена, в том числе инсулинорезистентности, до наступления беременности позволит нивелировать риски осложнений гестации для матери и плода, а также отсрочить кардиометаболические осложнения в будущем.

- Женщинам с неразвивающейся беременностью в анамнезе рекомендован биохимический скрининг дефицита витамина D.

Комментарий. Целесообразность популяционного скрининга, направленного на выявление недостаточности витамина D, не доказана. Однако, согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых», пациенткам высокого риска необходимо определять концентрацию витамина D. Кроме того, опубликованы данные об ассоциации дефицита витамина D с неразвивающейся беременностью.

6.5. Исследование свёртывающей системы крови

- Рекомендовано исключать у пациенток с неразвивающейся беременностью АФС, особенно при указании в анамнезе на тромбозы.

Комментарий. Согласно Сиднейским диагностическим критериям АФС, о наличии этого заболевания можно говорить только в случае сочетания по меньшей мере одного из клинических и одного из лабораторных критериев АФС⁹⁵. Изолированного выявления антифосфолипидных АТ для оформления диагноза АФС недостаточно.

Клинические критерии АФС.

- 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:
 - один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода на сроке 10 нед гестации и позднее (нормальное морфологическое строение документировано при УЗИ или непосредственным исследованием абортуса); или
 - один или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом

на сроке до 34 нед гестации вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности; или

- 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.

- Волчаночный антикоагулянт, выявленный в плазме крови при двух или более исследованиях 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 иммуноглобулина G (IgG) и/или IgM, выявленные в сыворотке или плазме крови в средних или высоких титрах при двух или более исследованиях 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 или более исследованиях с промежутком не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

- Рутинный скрининг для определения **тромбофилических нарушений** в рамках прегравидарной подготовки **не рекомендован** ввиду недоказанной целесообразности такого мероприятия.

- Генетическое обследование для выявления полиморфизмов генов системы гемостаза рекомендуют женщинам с **высоким риском развития тромбозов**⁹⁶.

Комментарий. К факторам высокого риска тромбоэмболических осложнений относят следующие состояния.

- Отягощённый семейный тромбофобический анамнез у родственников 1-й степени родства.
- Отягощённый личный анамнез:
 - идиопатический артериальный тромбоз (в молодом возрасте);
 - идиопатическая венозная тромбоэмболия (ВТЭ) необычной локализации (тромбозы вен желудочно-кишечного тракта [ЖКТ], почек, головного мозга, венозного синуса);
 - эпизод ВТЭ, ассоциированный с воздействием факторов умеренного риска (операции небольшого объёма, непродолжительная иммобилизация или путешествия на незна-

чительные расстояния, приём эстрогенсодержащих контрацептивов);

- необъяснимые осложнения беременности (более трёх потерь на сроках до 10 нед или одна и более после 10 нед, ранняя тяжёлая преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты).

- Рекомендовано определять гомозиготные полиморфизмы *G1691A* (ген фактора V, лейденская мутация) и *G20210A* (ген фактора II, протромбин)¹⁶.

- Рутинное определение гомоцистеина и полиморфизма гена *метиленetetрагидрофолат-редуктазы (MTHFR)* не рекомендовано.

Комментарий. Нарушения фоллатного цикла — значимый фактор риска осложненной беременности, ВПР плода⁷. Компенсировать дефицит фолатов можно с помощью дотации высоких доз фолиевой кислоты или кальциевой соли L-5-МТГФ (метафолина), не прибегая к дорогостоящим обследованиям.

- При обнаружении тромбофилии необходимо направить пациентку на консультацию к гематологу⁸.

Комментарий. Анти тромботическую терапию женщинам с наследственными тромбофилиями назначают только в рамках клинических исследований или в целях профилактики тромбоэмболических осложнений⁹⁷.

6.6. Гистероскопия и биопсия эндометрия

- **Биопсия эндометрия** может быть выполнена для исключения **хронического эндометрита** при наличии сонографических признаков, позволяющих заподозрить это заболевание, или при привычном невынашивании неясного генеза.

Комментарий. У пациенток после неразвивающейся беременности в 100% имеют место воспалительные изменения в эндометрии вне зависимости от причин остановки гестации — этот **постулат**, касающийся практических основ ведения пациенток, был сформулирован в 2006 году на XVIII конгрессе FIGO в Куала-Лумпуре (Малайзия). При этом воспаление могло и не быть причиной замершей беременности, однако воспалительная реакция всегда сопровождает **отторжение** некротизированных ворсин хориона.

Биопсию эндометрия желательно выполнить не ранее чем **через 6 нед** после опорожнения полости матки после как минимум **одной нор-**

мальной менструации⁹⁸. Этот подход позволяет исключить преходящие воспалительные реакции в полости матки после отторжения эмбриона и уточнить, реализовалось ли воспаление в хронический эндометрит.

- «Золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита служит выполнение **гистероскопии с биопсией** эндометрия и дальнейшим **гистологическим и иммуногистохимическим** исследованием полученного материала^{99–101}.

Комментарий. Рекомендована **аспирационная пайпель-биопсия**. В отличие от диагностического выскабливания этот подход абсолютно не травматичен для слизистой оболочки матки, к тому же процедура не требует дилатации цервикального канала и ассоциирована с минимальным дискомфортом для пациентки.

Окончательное заключение можно сформулировать только по совокупности результатов **гистологического и иммуногистохимического исследований**, позволяющих выявить локальное воспаление эндометрия с отёком, повышенной плотностью стромальных клеток, диссоциацией созревания между эпителиоцитами и фибробластами, а также наличием плазмоцитарной инфильтрации стромы^{102,103}.

- Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия с выявлением CD138+ обеспечивает более высокую чувствительность при диагностике хронического эндометрита по сравнению только с окраской гематоксилином и эозином и морфологической оценкой^{104,105}.

Комментарий. Присутствие в эндометрии **плазматических клеток** чаще всего выявляют при иммуногистохимическом исследовании, используя в качестве маркера **синдекан-1** (CD138+)¹⁰⁶. Тем не менее CD138+ обнаруживают в строме и железах эндометрия (в фазе пролиферации и секреции соответственно), остатках трофобласта (например, после прерывания беременности на раннем сроке) и сквамозном эпителии (как при плоскоклеточной метоплазии, так и при контаминации образца цервикальным эпителием шейки матки)¹⁰⁷. Высокую диагностическую значимость независимо от фазы цикла имеет **комбинация маркёров** CD8+, CD20+, CD4+ и CD138+, позволяющая к тому же оценить степень выраженности хронического эндометрита.

- Наиболее часто биопсию эндометрия выполняют в **фолликулиновую фазу** менструального цикла.

Комментарий. Маркёры воспаления наименее выражены в **пролиферативную фазу**, что важно

для уменьшения количества ложноположительных заключений.

Контраверсионное мнение свидетельствует о целесообразности биопсии во **второй половине** менструального цикла, так как хронический эндометрит нередко маскирует гиперпластические процессы, и в пролиферативную фазу не всегда возможно дифференцировать выявленные изменения¹⁰⁸. Вероятные дополнительные преимущества исследования биологического материала в этот период приведены ниже.

- Уменьшение риска травматизации базального слоя благодаря большей толщине эндометрия.
- Выявление многочисленных биологических маркёров, ассоциированных с имплантационными свойствами эндометрия.
- Оценка влияния эндометрита на рецепторный профиль в период «окна имплантации».

■ **Не рекомендовано** выполнять **гистероскопию** без биопсии для диагностики хронического эндометрита¹⁰⁹.

■ **Раздельное диагностическое выскабливание** для верификации патологических изменений эндометрия или **двукратная биопсия** для диагностики хронического эндометрита и оценки рецепторного статуса у одной пациентки в течение одного менструального цикла **неприемлемы**.

6.7. Кариотипирование пары

■ При **спорадической** неразвивающейся беременности **нет оснований** для кариотипиро-

вания будущих родителей. Кариотипирование пар с **привычной потерей** беременности следует рекомендовать лишь после **индивидуальной оценки рисков**¹¹⁰.

Комментарий. При выявлении структурных аномалий хромосом показано **медико-генетическое консультирование** пары. 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 привычной потерей беременности **нецелесообразно**.

■ При выявлении генетических аномалий у будущих родителей рекомендована **консультация генетика** для оценки шансов рождения здорового потомства.

Комментарий. Если вероятность рождения в семье ребёнка с той или иной генетической аномалией велика, можно предложить супружеской паре методы экстракорпорального оплодотворения с **преимплантационным генетическим тестированием** или **донорство** ооцитов или спермы.

6.8. Дополнительные методы исследования

■ **Магнитно-резонансная томография** позволяет дифференцировать гипертрофические и атрофические формы хронического эндометрита и получить данные об изменении миометрия¹¹¹.

7. АБИЛИТАЦИЯ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

■ Только **комплексный подход** позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщины и избежать в последующем неблагоприятных исходов беременности⁸⁷.

Комментарий. Осложнённое течение **послеабортного периода** у женщин с неразвивающейся беременностью часто связано с неполноценной регенерацией эндометрия после инфицирования матки. Как правило, причинными агентами выступают условно-патогенные микроорганизмы или вирусы.

■ Многие мероприятия по профилактике рецидивов не имеют доказательной базы, однако эмпирическая терапия помогает добиться успешной беременности в будущем.

Комментарий. Несмотря на то что у многих методов лечения к настоящему моменту не сформирована убедительная доказательная база, выявление и корригирование факторов риска и нарушений, которые предположительно связаны с неразвивающейся беременностью, способствуют успешной реализации репродуктивных планов пары.

7.1. Модификация образа жизни

■ Пациентке должен быть рекомендован **отказ от курения**, в том числе от пассивного.

■ Желательно снизить стрессовые нагрузки, нормализовать режим сна и бодрствования,

обеспечить регулярную 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 ч¹¹². Умеренные физические нагрузки ассоциированы со снижением риска невынашивания¹¹³.

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

Комментарий. Белковый компонент рациона должен составлять 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)¹¹⁴. Недостаточное питание служит причиной дефицита витаминов, электролитных нарушений, неблагоприятных изменений функций сердечно-сосудистой системы и заболеваний ЖКТ, значимо повышающих перинатальный риск¹¹⁵.

7.2. Эндокринные нарушения

- Пациентке с избыточной массой тела, ожирением или дефицитом массы тела рекомендуется нормализация веса¹¹⁶.

Комментарий. Коррекция образа жизни и пищевого поведения — главный залог успешного снижения массы тела. Нужно поощрять пациентку в постановке цели похудения, активных действиях по потере массы тела, ведении дневников питания, внимательном изучении этикеток продуктов¹¹⁷. Наиболее безопасным и эффективным считают постепенное (0,5–1 кг в неделю) снижение массы тела в течение 4–6 мес и длительное удержание результата. Это позволяет избежать потери мышечной и костной массы, а также жидкости¹¹⁸. Рекомендована консультация эндокринолога, диетолога, психологическая поддержка (групповая и индивидуальная психотерапия).

- При неэффективности терапевтической модификации образа жизни (снижение массы тела менее 5% в течение 3 мес) рекомендована **медикаментозная терапия**.

- Для коррекции метаболического синдрома назначают **инсулинсенситайзеры**^{119,120}.

Комментарий. Препарат из группы бигуанидов — метформин — повышает чувствительность тканей к инсулину. Его не рекомендуют ис-

пользовать для лечения ожирения, не связанного с инсулинорезистентностью. Следует учитывать, что метформин может повышать уровни гомоцистеина. При терапии необходим дополнительный приём фолатов.

- **Сахарный диабет 1-го и 2-го типов может приводить к неразвивающейся беременности**⁷.

Комментарий. Компенсированный сахарный диабет 2-го типа практически не влияет на прогноз беременности. Именно поэтому необходимо **корригировать углеводный обмен** на этапе прегравидарной подготовки, а также обеспечивать нормальную концентрацию глюкозы в плазме крови во время гестации.

- При планировании беременности рекомендовано добиться стойкой компенсации сахарного диабета за 3–4 мес до предполагаемого зачатия для профилактики пороков развития плода и снижения рисков для матери и плода^{121,122}.

Комментарий. Необходимо использовать надёжные методы контрацепции на этапе компенсации сахарного диабета. Женщина должна подойти к зачатию на пике соматической формы. Планирование беременности возможно только после достижения целевых уровней глюкозы плазмы натощак/перед едой — до 6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды — до 7,8 ммоль/л. Концентрация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в норме составляет 6% и менее¹²³.

- СПКЯ ассоциирован с неблагоприятными репродуктивными исходами, включая неразвивающуюся беременность⁸.

Комментарий. У пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне СПКЯ, помимо метаболических нарушений, подтверждены изменения качественного и количественного состава **тучных клеток** (увеличение содержания в 1,3–4,4 раза) в образцах децидуальной ткани¹²⁴.

- **Заболевания щитовидной железы** нередко диагностируют у пациенток с невынашиванием беременности.

Комментарий. Планирование беременности требует обязательной **компенсации гипотиреоза**. Готовиться к гестации у пациенток с **гипертиреозом** целесообразно только после **радикального лечения**: тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом. Некоторые исследователи считают, что определение **антител к тиреопероксидазе** может служить самостоятельным маркёром беременности повышенного риска, однако этот вопрос дискуссионен^{125,126}.

- **Гиперпролактинемия** ассоциирована с невынашиванием беременности, включая неразвивающуюся беременность.

Комментарий. До наступления беременности концентрацию пролактина необходимо нормализовать и добиться сокращения макропролактиномы в размерах при её наличии.

7.3. Воспалительные заболевания

7.3.1. Воспалительные заболевания органов малого таза и инфекции, передаваемые половым путём

- Если при обследовании пациентки выявлены воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) или ИППП, специфическое лечение ей и её половому партнёру назначают в соответствии с профильными клиническими рекомендациями^{127–131}.

Комментарий. Антибактериальные препараты широкого спектра действия, активные в отношении *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и анаэробных возбудителей, используют при терапии ВЗОМТ только **при наличии показаний**¹³². Клиническое улучшение (уменьшение лихорадки, интенсивности тазовой боли и т.д.) обычно наблюдают в течение 3 сут после начала антибактериальной терапии. 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). Обоим партнёрам следует избегать незащищённых половых контактов до завершения курса лечения.

7.3.2. Вирусные инфекции

- Этиотропная терапия большинства вирусных инфекций человека не разработана.

Комментарий. Основа борьбы с вирусными инфекциями, ассоциированными с невынашиванием, в том числе с **неразвивающейся беременностью**, — **вакцинация и/или неспецифическая профилактика** инфицирования и обострений заболевания.

- Если планирующая беременность пациентка серонегативна в отношении вирусов кори, краснухи и ветряной оспы, рекомендована вакцинация не менее чем за 3 мес до зачатия.

Комментарий. Эффективность вакцинации составляет 96% и обеспечивает иммунитет на период 12 лет и больше.

- Всем пациенткам с первичным эпизодом герпесвирусной инфекции или при рецидиве рекомендована терапия синтетическими ациклическими нуклеозидами¹³³.

Комментарий. Возможно использование интерферонов и синтетических индукторов интерферона. При тяжёлом течении инфекции рекомендована **комбинированная терапия** индукторами интерферона и синтетическими ациклическими нуклеозидами. Пациенткам с частыми рецидивами (более 6 раз в год) или при монотонном типе заболевания, а также при неэффективности эпизодического лечения рекомендовано назначение **супрессивной терапии**¹³³.

- Всем пациенткам с первичным эпизодом цитомегаловирусной инфекции или при рецидиве рекомендована терапия синтетическими ациклическими нуклеозидами¹³⁴.

Комментарий. Возможно использование синтетических индукторов интерферона. При активной инфекции в период гестации рекомендовано применение специфического иммуноглобулина¹³⁴.

- Для предупреждения гриппа и COVID-19 рекомендована специфическая иммунопрофилактика мужчин и женщин репродуктивного возраста на этапе планирования беременности.

Комментарий. Во время **гестации** вакцинация против **гриппа** предписана российским Национальным календарём профилактических прививок¹³⁵. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» допускают иммунизацию беременных с высоким риском тяжёлого течения заболевания¹³⁶.

7.3.3. Хронический эндометрит

- **Хронический эндометрит** часто наблюдают при **задержке остатков продуктов зачатия** в полости матки¹³⁷.

- Основная цель лечебной стратегии при хроническом эндометрите — элиминация инфекта¹³⁸.

- **Антибиотикотерапия** у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности в анамнезе способна повысить вероятность рождения живого ребёнка¹³⁹.

Комментарий. Первый этап лечения хронического эндометрита при подтверждённой бактериальной этиологии — этиотропная антибиоти-

котерапия, желателно с учётом лекарственной чувствительности инфекта^{140–143}. Рекомендованы **антибиотики per os**¹⁴⁴. По данным американских и японских специалистов, **частота излечения** хронического эндометрита при назначении доксициклина в дозе 100 мг 2 р/сут перорально на протяжении 2 нед достигает **66–92%**^{145,146}. Использование в качестве подхода второй линии комбинации метронидазол 250 мг + ципрофлоксацин 200 мг 2 р/сут перорально на протяжении 2 нед позволило достичь частоты успешных результатов свыше 99%. Дополнительное введение антимикробных средств в полость матки служит предметом клинических испытаний¹⁴⁷. По некоторым данным, включение дидрогестерона в состав комбинированной терапии улучшает результативность лечения в сравнении с изолированным применением антибиотиков¹⁴⁸.

- При сочетании хронического эндометрита и **полипов** слизистой оболочки матки гистероскопическая полипэктомия может обеспечить излечение пациентки даже в отсутствие антибиотикотерапии¹⁴⁹.

Комментарий. Необоснованная антибиотикотерапия может задержать выздоровление и даже снизить положительный эффект полипэктомии в отношении хронического эндометрита и вероятности наступления беременности.

- Если результаты инфекционного скрининга **отрицательны**, но диагноз хронического эндометрита подтверждён лабораторно, наиболее вероятен **аутоиммунный характер** воспалительного процесса.

Комментарий. При хроническом аутоиммунном эндометрите (по результатам гистероскопии, исследования биоптата эндометрия, УЗИ с цветовым доплеровским картированием) необходимо снизить активность воспаления и нормализовать локальные биохимические процессы в тканях (с использованием антипростагландинов — 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).

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

Комментарий. В зависимости от предполагаемой этиологии хронического эндометрита и клинических характеристик часто используют дополнительные виды терапии (эпигенетическую,

противовирусную, антиоксидантную, энзимотерапию, иммуномодулирующую, физиотерапию, гормональную поддержку лютеиновой фазы менструального цикла, коррекцию вагинального биоценоза)^{150–152}.

7.3.4. Восстановление эндометрия

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

Комментарий. Хроническому эндометриту часто сопутствует дисфункция эндометрия (**эндометриопатия**), 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.

При **эндометриопатии** лечение и реабилитация женщин должны быть направлены в первую очередь на индукцию регенерации слизистой оболочки матки¹⁵³.

- В российской практике при толщине эндометрия менее 8 мм на 21–24-й день цикла (по данным УЗИ) назначают циклическую эстроген-гестагенную терапию^{154,155}.

Комментарий. Препараты эстрадиола рекомендуют назначать трансдермально или перорально в индивидуально подобранных дозах (1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки), причём не только в первую, но и во вторую половину цикла (с 5-го по 25-й день). С 14–16-го дня к лечению добавляют гестагены; возможно использование микронизированного прогестерона или дидрогестерона.

- Пациенткам с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом (в том числе с перенесённой неразвивающейся беременностью) рекомендована **рутинная дотация гестагенов** на этапе прегравидарной подготовки. Приём препаратов необходимо продолжать как минимум на протяжении I триместра беременности.

Комментарий. Нарушение рецептивности эндометрия на фоне хронического эндометрита и гипопластически-апластического синдрома, нередко возникающее после неразвивающейся беременности, ассоциировано с невынашиванием.

Дидрогестерон и микронизированный прогестерон (в отличие от других гестагенов) по схеме, рекомендованной для прегравидарной подготовки, не угнетают овуляцию¹⁵⁶ и не препятствуют наступлению беременности.

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

- В качестве вспомогательных методов для восстановления эндометрия допустимо использовать способы, эффективность которых пока не получила убедительного подтверждения в рамках доказательной медицины.

Комментарий. В российской практике при толщине эндометрия на 21–24-й день менструального цикла менее 8 мм (по данным УЗИ) эффективно используют противовоспалительную, иммуномодулирующую и фактотерапию, а также физиолечение и орошение полости матки кавитированными низкочастотным ультразвуком лекарственными растворами^{157–159}.

7.4. Антифолиевый синдром

- Пациенток с подтверждённым АФС на прегравидарном этапе и во время беременности ведут **совместно** акушер-гинеколог и гематолог.
- При подтверждённом АФС у пациентки с развивающейся беременностью в анамнезе на прегравидарном этапе назначают профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты. После положительного теста на беременность дополнительно используют профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Комментарий. По итогам Кокрейновского обзора (11 исследований, n=1295) комбинация гепа-

рина и ацетилсалициловой кислоты увеличивает вероятность живорождений (ОР 1,27; 95% ДИ 1,09–49,5) по сравнению с монотерапией аспирином. При этом у пациенток не отмечали индуцированной тромбоцитопении, аллергических реакций, венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений, а также пороков развития плода¹⁶⁰.

7.5. Дотация микроэлементов

- Репродуктивная функция зависит от адекватного обеспечения витаминами и минералами.

Комментарий. Адекватная калорийность рациона, правильное соотношение белков, жиров и углеводов (1:1:4), достаточное содержание ПНЖК, пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ — необходимые условия для правильной работы репродуктивной системы, причём не только женщин, но и мужчин. Немалое значение имеют витамины группы В (фолаты, В₆, В₁₂) и железо, они играют роль в процессах, влияющих на фертильность, включая метаболизм гомоцистеина, воспаление, окислительный стресс и эмбриогенез^{161,162}. Известно, что концентрации витаминов В₆ и В₁₂ ниже у бесплодных женщин^{163,164}. Антиоксиданты (витамины С, Е, каротиноиды) оказывают влияние на мужскую фертильность, регулируя количество, форму и подвижность сперматозоидов, стабильность ДНК¹⁶⁵, а у женщин способствуют более быстрому зачатию¹⁶⁶.

- В рамках прегравидарной подготовки рекомендован приём витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Комментарий. При выборе стратегии оптимизации питания необходимо учитывать широкую распространённость полигиповитаминозов и гипомикроэлементозов в России. Учитывая взаимное влияние микронутриентов на метаболизм друг друга, целесообразно применение комплексных витаминно-минеральных формул.

В настоящее время практически ни одно из исследований не выявило каких-либо значимых неблагоприятных явлений после применения витаминно-минеральных добавок у женщин в период прегравидарной подготовки. Возможны такие побочные эффекты, как тошнота, запоры, головные боли, однако их частота не отличается от частоты в группе плацебо¹⁶⁷.

- Приём многокомпонентных ВМК, содержащих в своём составе фолаты и железо, ре-

комендован для профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Комментарий. В 2020 году эксперты ВОЗ обновили рекомендации о дотации микронутриентов в период беременности¹⁶⁸. В частности, приём фолатов и железа рассматривают в качестве фундаментальных мер профилактики различных акушерских и перинатальных осложнений. Достаточный уровень этих соединений в организме необходим и вне беременности. ВОЗ рассматривает экзогенную **дотацию фолатов** как обязательный компонент прегравидарной подготовки и поддержки ранних сроков беременности. Железодефицит (в том числе и латентный) у женщин репродуктивного возраста необходимо выявлять и корректировать до возникновения анемии и до наступления беременности.

ВОЗ подчёркивает, что рекомендована многокомпонентная дотация (13–15 микроэлементов). Синергизм компонентов, входящих в состав ВМК (витамины, минералы, в частности железо), обеспечивает более эффективное усвоение фолатов, что можно использовать с целью профилактики микронутриентной недостаточности у женщин, планирующих гестацию, и у беременных¹⁶⁸.

7.5.1. Дотация фолатов

- Рекомендовано 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 дефект нервной трубки (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^{169,170}. Нехватка фолиевой кислоты связана с повышенным риском осложнений беременности — преждевременных родов, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты и др.^{171–173} Отдалённые последствия фолатного дефицита у матери в периконцепционный период — низкий индекс психического развития детей, когнитивные нарушения, повышенный риск онкологических заболеваний, депрессии, аутизма и шизофрении^{174,175}.

У мужчин приём каждых 100 мкг фолатов в день снижает долю аномальных сперматозоидов на 3,6%¹⁷⁶.

- Для определения адекватной дозы фолатов необходимо оценить степень риска формирования фолатзависимых аномалий развития плода¹⁷⁷.

- 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^{178,179}, с прегравидарного этапа и как минимум 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 сутки¹⁸⁰. FIGO рекомендует более высокие дозы препарата (до 4 мг в сутки) женщинам из групп риска^{181–183}, а пациенткам с полиморфизмом гена *MTHFR* может быть назначен L-метилфолат¹⁸⁴. В то же время в систематическом обзоре (2019)¹⁸⁵ показано, что выводы о лучшей биодоступности L-метилфолатов в общей популяции неоднозначны.

- Использование фолатов на прегравидарном этапе и при наступлении беременности улучшает исходы у пациенток с гипергомоцистеинемией в анамнезе¹⁸⁶.

7.5.2. Профилактика железодефицита

- Если в течение последнего года пациентка не принимала препараты железа и уровень ферритина у неё неизвестен, рекомендовано назначить 30–60 мг элементарного железа в день в течение 3 мес до зачатия.

Комментарий. Согласно рекомендациям ВОЗ¹⁸⁷, всем женщинам репродуктивного возраста и девочкам-подросткам необходима дотация элементарного железа в дозе 30–60 мг ежедневно в течение 3 мес в году подряд. Особенно это актуально для регионов, в которых распространённость анемии у указанных категорий составляет 40% и более. Возможен интермиттирующий приём препаратов железа: 60 мг вещества 1 раз в неделю на протяжении 3 мес, затем перерыв на 3 мес — в регионах с распространённостью анемии 20–40%¹⁸⁸.

7.5.3. 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)^{181,189}.

Комментарий. Приём йодсодержащих средств до зачатия снижает вероятность гипотиреоза у новорождённых¹⁹⁰. Дополнительная дотация микроэлемента необходима в рамках прегравидарной подготовки с целью нормального развития головного мозга и нервной системы плода, снижения вероятности младенческой смертности и кретинизма, особенно в регионах, отнесённых к зоне йододефицита^{191–194}.

7.5.4. 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 преэклампсию и невынашивание беременности), рекомендован профилактический приём витамина D.

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^{195–199}.

В соответствии с рекомендациями FIGO (2015)¹⁷⁹, помимо сбалансированной диеты (включающей потребление яиц, рыбы, печени), во время прегравидарной подготовки нужна дотация витамина D в дозе 600 МЕ/сут; более высокий уровень требуется вегетарианцам и женщинам со смуглой кожей. Согласно российскому междисциплинарному руководству (2019)²⁰⁰, профилактическая доза 800–1000 МЕ необходима всем женщинам, не входящим в группу риска D-дефицита/недостаточности и планирующим зачатие. Рекомендации ВОЗ (2016)²⁰¹ предлагают назначать её только в осенне-зимний период, однако территория России расположена выше 37-й параллели, а в этих условиях характеристики солнечного света не позволяют синтезировать достаточное количество витамина D в коже²⁰².

7.5.5. Дотация полиненасыщенных жирных кислот

- Женщине, планирующей беременность, рекомендовано включать в рацион жирную рыбу (1 раз в неделю). При аллергической реакции или отказе от потребления рыбы, а также

курящим пациенткам рекомендован приём препаратов ПНЖК.

Комментарий. Достаточное потребление ω-3-ПНЖК женщиной ассоциировано с низким риском ановуляции, увеличивает вероятность зачатия, уменьшает вероятность преэклампсии (у пациенток из группы низкого риска), положительно влияет на формирование головного мозга плода, развитие иммунной системы, состояние здоровья и когнитивные функции ребёнка в будущем^{203–209}. Данные о снижении с помощью дотации ω-3-ПНЖК в ранние сроки беременности риска преждевременных родов и массы тела при рождении менее 2500 г опубликованы в кокрейновском обзоре (2018)²¹⁰.

7.6. Физиотерапия

- У пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе целесообразно назначение **комплекса реабилитационных мероприятий**, направленных на улучшение гемодинамики органов малого таза, ускорение регенерации эндометрия, восстановление и улучшение рецептивности и трофики эндометрия.

Комментарий. Физиотерапия — метод не лекарственного регенеративного воздействия. Несмотря на отсутствие надёжной доказательной базы, физиотерапевтические методы могут улучшить функционирование репродуктивной системы, снизить риск осложнений беременности в будущем.

Универсального алгоритма физиотерапевтической реабилитации после неразвивающейся беременности **не разработано**. В клинической практике используют следующие физиотерапевтические процедуры^{211–215}.

- Низкоинтенсивная лазерная терапия.
- Низкочастотная магнитотерапия.
- Фонофорез лекарственных веществ (лидаза, трипсин).
- Электрофорез с цинком, медью, магнием, йодом.
- Амплипульстерапия.
- Низкочастотная ультразвуковая кавитация.

- У пациенток с неразвивающейся беременностью и **внутриматочными синехиями** возможно использование физиотерапевтических методов в целях предупреждения рецидивов после хирургического лечения²¹⁶.

Комментарий. Эффективность гистероскопического адгезиолизиса могут повышать орошение

полости матки кавитированными низкочастотным ультразвуком растворами, магнито- и пелоидотерапия²¹⁷.

Грязелечение назначают в виде аппликаций на нижнюю половину туловища, ректальных и/или вагинальных тампонов²¹⁸. Возможно дополнение пелоидотерапии **гинекологическим массажем**²¹⁶.

- Пациенткам с хроническим эндометритом показано назначение **санаторно-курортного лечения**²¹⁹.

Комментарий. Пациенткам показано лечение в санаторно-курортных организациях в климатической зоне их проживания.

Рекомендованы курорты:

- бальнеологические (с сероводородными, радоновыми, йодобромными, хлоридными, натриевыми, кремнистыми термальными водами);
- грязевые.

Физиотерапию назначают с 5–7-го дня менструального цикла ежедневно, курс лечения составляет от 10 до 30 процедур.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirk E., Ankum P., Jakab A. et al. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy; Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice // *Hum. Reprod. Open.* — 2020. — Vol. 2020. — №4. — P. hoaa055. [PMID: 33354626]
2. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B. et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30. — №3. — P. 495–498. [PMID: 25376455]
3. Huchon C., Deffieux X., Beucher G. et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2016. — Vol. 201. — P. 18–26. [PMID: 27039249]
4. Sebire N.J., Thornton S., Hughes K. et al. The prevalence and consequences of missed abortion in twin pregnancies at 10 to 14 weeks of gestation // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104. — №7. — P. 847–848. [PMID: 9236654]
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. — 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1024 с.
6. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г. и др. Клинико-диагностические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности // *Пульс.* — 2020 — Т. 22. — №10. — С. 6–9.
7. 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.
8. Предиктивное акушерство / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин и др.; под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костиной. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 520 с.
9. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H. et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study // *BMJ.* — 2019. — Vol. 364. — P. l869. [PMID: 30894356]
10. Kasman A.M., Zhang C.A., Li S. et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data // *Hum. Reprod.* — 2021. — Vol. 36. — №3. — P. 785–793. [PMID: 33336240]
11. Zhang L., Liu W., Hou K. et al. Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies // *Nature Sustainability.* — 2019. — Vol. 2. — №11. — C. 1011–1017.
12. Qu F., Wu Y., Zhu Y.H. et al. The association between psychological stress and miscarriage: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — №1. — P. 1–8. [PMID: 28496110]
13. Zhao R., Wu Y., Zhao F. et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women // *Medicine (Baltimore).* — 2017. — Vol. 96. — №51. — P. e9388. [PMID: 29390543]
14. He J., Chang K., Liu S. et al. Phthalate levels in urine of pregnant women and their associated missed abortion risk // *Reprod. Biol.* — 2021. — Vol. 21. — №1. — P. 100476. [PMID: 33387725]
15. Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B. et al. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2019. — Vol. 45. — №1. — C. 30–38. [PMID: 30156037]
16. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 132. — №1. — P. e18–e34. [PMID: 29939939]
17. Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Гуревич Н.Л. и др. Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности // *Бюллетень медицинской науки.* — 2020. — №3. — С. 21–23.
18. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* — 2016. — Vol. 6. — №2. — P. 79–83. [PMID: 27127734]
19. Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Сафарова Г.А. и др. Нутриентный статус женщин с неразвивающейся беременностью // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2019. — Т. 18. — №6. — С. 46–50.
20. Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Ивашенко Т.Э. Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях // *Акушерство и гинекология.* — 2020. — №2. — С. 30–36.
21. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2014. — Т. 63. — №4. — С. 60–68.
22. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* — 2016. — Vol. 22. — №1. — P. 116–133. [PMID: 26386469]
23. Gomez G.B., Kamb M.L., Newman L.M. et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Bull. World Health Organ.* — 2013. — Vol. 91. — P. 217–226. [PMID: 23476094]
24. Rasti S., Ghasemi F.S., Abdoli A. et al. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women // *Congenit. Anom. (Kyoto).* — 2016. — Vol. 56. — №2. — P. 73–78. [PMID: 26499091]
25. Wedi C.O.O., Kirtley S., Hopewell S. et al. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet HIV.* — 2016. — Vol. 3. — №1. — P. e33–48. [PMID: 26762992]
26. Xiong Y.Q., Tan J., Liu Y.M. et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Virol.* — 2019. — Vol. 114. — P. 12–20. [PMID: 30897374]
27. Hwang J.H., Kim J.W., Hwang J.Y. et al. Cocksackievirus B infection is highly related with missed abortion in Korea // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55. — №6. — P. 1562–1567. [PMID: 25323892]

28. Ahmad A.S., Kareem Y.K. Frequency of cytomegalovirus, rubella, and herpes simplex virus in embryonic tissues of women with missed abortion // *Mosul J. Nurs.* — 2020. — Vol. 8. — №1. — P. 68–88.
29. Wong T.C., Lee Z.Y., Sia T.L. et al. Miscarriage risk in COVID-19 infection // *SN Compr. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 2. — №9. — P. 1449–1452. [PMID: 32838193]
30. Antoun L., El Taweel N., Ahmed I. et al. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2020. — Vol. 252. — P. 559–562. [PMID: 32732059]
31. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment / Ed. H.J.A. Carp. — CRC press, Boca Raton, 2020. — 312 p.
32. Al-Memar M., Bobdiwala S., Fourie H. et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case–control study // *BJOG.* — 2020. — Vol. 127. — №2. — P. 264–274. [PMID: 31573753]
33. Liu X., Cao Y., Xie X. et al. Association between vaginal microbiota and risk of early pregnancy miscarriage // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* — 2021. — Vol. 77. — P. 101669. [PMID: 34116388]
34. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2013. — Т. 62. — №3. — С. 83–87.
35. Ibrahim Y., Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss // *Transl. Androl. Urol.* — 2018. — Vol. 7. — №3. — P. S317–S327. [PMID: 30159238]
36. Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике // *Вестник урологии.* — 2019. — Т. 7. — №1. — С. 7–11.
37. Нормальная беременность: Клинические рекомендации. 2019: Письмо Минздрава РФ №15-4/368-0 от 13 февраля 2020 года.
38. NICE guideline [NG126]. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Published date: 17 April 2019. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>.
39. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: Письмо Минздрава РФ №15-4/10/2-3482 от 7 июня 2016 года.
40. Kapfhammer J.D., Palaniappan S., Summers K. et al. Difference between mean gestational sac diameter and crown-rump length as a marker of first-trimester pregnancy loss after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 109. — №1. — P. 130–136. [PMID: 29175064]
41. Filly M.R., Callen P.W., Tugce Yegul N., Filly R.A. The yolk stalk sign: evidence of death in small embryos without heartbeats // *J. Ultrasound Med.* — 2010. — Vol. 29. — №2. — P. 237–241. [PMID: 20103794]
42. Acuña J., Rukh S., Adhikari S. Point-of-care ultrasound identification of yolk stalk sign in a case of failed first trimester pregnancy // *World J. Emerg. Med.* — 2018. — Vol. 9. — №2. — P. 149–151. [PMID: 29576830]
43. Preisler J., Kopeika J., Ismail L. et al. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study // *BMJ.* — 2015. — Vol. 23. — №351. — P. h4579. [PMID: 26400869]
44. Puget C., Joueidi Y., Bauville E. et al. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2018. — Vol. 220. — P. 100–105. [PMID: 29202392]
45. Hamza A., Meyberg-Solomayer G., Juhasz-Böss I. et al. Diagnostic methods of ectopic pregnancy and early pregnancy loss: a review of the literature // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2016. — Vol. 76. — №4. — P. 377–382. [PMID: 27134292]
46. Queensland Clinical Guideline: Early pregnancy loss. 2017. — URL: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0033/139947/g-epl.pdf.
47. Lavoué V., Huchon C., Defieux X. et al. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine) // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* — 2014. — Vol. 43. — №10. — P. 776–793.
48. Whittaker P.G., Schreiber C.A., Sammel M.D. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 16. — №1. — P. 95. [PMID: 30309358]
49. Management of early pregnancy miscarriage. Clinical practice guideline / Institute of Obstetricians and Gynaecologists; Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes; Health Service Executive. — April 2012, Guideline No. 10 Revision date: April 2014. — 24 p. — URL: <https://studylib.net/doc/8685717/management-of-early-pregnancy-miscarriage>.
50. Hadizadeh-Talasaz Z., Taghipour A., Mousavi-Vahed S.H., Roudsari R.L. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to fetal loss: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Reprod. Biomed.* — 2020. — Vol. 18. — №6. — P. 395–406. [PMID: 32754675]
51. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Приказ Минздрава РФ № 1130н от 20 октября 2020 года.
52. Savaris R.F. Kisspeptin as a biomarker for miscarriage: let's wait! // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 109. — №1. — Art. 67. [PMID: 29129377]
53. Fei H., Hou J., Wu Z. et al. Plasma metabolomic profile and potential biomarkers for missed abortion // *Biomed. Chromatogr.* — 2016. — Vol. 30. — №12. — P. 1942–1952. [PMID: 27229294]
54. Wu Z., Jin L., Zheng W. et al. NMR-based serum metabolomics study reveals a innovative diagnostic model for missed abortion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2018. — Vol. 496. — №2. — P. 679–685. [PMID: 29353036]
55. Laskarin G., Gulic T., Gacanin L.G. et al. Assessing whether progesterone-matured dendritic cells are responsible for retention of fertilization products in missed abortion // *Med.*

- Hypotheses. — 2018. — Vol. 118. — P. 169–173. [PMID: 30037607]
56. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss // *Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 132. — №5. — P. e197–e207. [PMID: 30157093]
57. Al-Ma'ani W., Solomayer E.F., Hammadeh M. Expectant versus surgical management of first-trimester miscarriage: a randomised controlled study // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2014. — Vol. 289. — №5. — P. 1011–1015. [PMID: 24240972]
58. Schreiber C.A., Creinin M.D., Atrio J. et al. Mifepristone pre-treatment for the medical management of early pregnancy loss // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — Vol. 378. — №23. — P. 2161–2170. [PMID: 29874535]
59. Chu J.J., Devall A.J., Beeson L.E. et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2020. — Vol. 396. — №10253. — P. 770–778. [PMID: 32853559]
60. Hamel C., Coppus S., Van den Berg J. et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial // *EClinicalMedicine.* — 2021. — Vol. 32. — P. 100716. [PMID: 33681738]
61. Клинические рекомендации Медикаментозное прерывание беременности: Клинические рекомендации. — М., 2015. — С. 37.
62. Medical management of abortion. — Geneva: World Health Organization, 2018. — 54 p.
63. American college of obstetricians and gynecologists' committee on practice bulletins—gynecology, Society of family planning. Medication abortion up to 70 days of gestation: ACOG Practice Bulletin // *Obstet. Gynecol.* — 2020. — Vol. 136. — №4. — P. e31–e47. [PMID: 32804884]
64. Клинические рекомендации Выкидыш (самопроизвольный аборт): Клинические рекомендации. — М., 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/670_1
65. Mizrahi Y., Shoham G., Leong M. et al. Misoprostol treatment for early pregnancy loss: an international survey // *Reprod. Biomed. Online.* — 2021. — Vol. 42. — №5. — P. 997–1005. [PMID: 33785303]
66. Lemmers M., Verschoor M.A., Kim B.V. et al. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019. — Vol. 6. — Iss.6. — Art. № CD002253. [PMID: 31206170]
67. Whitehouse K., Brant A., Fonhus M.S. et al. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis // *Contracept. X.* — 2020. — Vol. 2. — P. 100037. [PMID: 32954250]
68. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. — Second edition. — Geneva: WHO Press, 2012. — 132 p.
69. Datta S., Minocha S. How much misoprostol is safe? — First reported case of second-trimester uterine rupture after a single low dose // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2016. — Vol. 36. — №4. — P. 549–551. [PMID: 26467469]
70. Elmezaeni M.M.A.A., Ahmed R.H.M. Intrauterine fetus after second-trimester uterine rupture: a case report // *EJMCr.* — 2021. — Vol. 5. — №2. — P. 55–58.
71. Morris J.L., Winikoff B., Dabash R. et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2017. — Vol. 138. — №3. — P. 363–366. [PMID: 28643396]
72. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. — 2nd. ed. — Geneva: World Health Organization, 2017.
73. Antibiotic prophylaxis in surgery: a national clinical guideline. SIGN 104. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, April 2014. — URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign104.pdf>.
74. Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода: Клинические рекомендации. — М., 2020. — URL: <https://spnavigators.ru/document/02637b2c-5525-47b7-b8c6-e2046445186e>.
75. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Раевская О.А., Дьяконов С.А. Генетические исследования при невынашивании беременности // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2018. — №5 (51). — С. 121–124.
76. World Health Organization Report of a WHO technical consultation on birth spacing. — Geneva, Switzerland, 13–15 June 2005. — URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/birth_spacing.pdf.
77. Kangatharan C., Labram S., Bhattacharya S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* — 2017. — Vol. 23. — №2. — P. 221–231. [PMID: 27864302]
78. Sundermann A.C., Hartmann K.E., Jones S.H. et al. Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage // *Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 130. — №6. — P. 1312–1318. [PMID: 29112656]
79. Schliep K.C., Mitchell E.M., Mumford S.L. et al. Trying to conceive after an early pregnancy loss: an assessment on how long couples should wait // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 127. — №2. — P. 204–212. [PMID: 26942344]
80. Gong X., Hao J., Tao F. et al. Pregnancy loss and anxiety and depression during subsequent pregnancies: data from the C-ABC study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2013. — Vol. 166. — №1. — P. 30–36. [PMID: 23146315]
81. Hendriks E., MacNaughton H., Castillo MacKenzie M. First trimester bleeding: evaluation and management // *Am. Fam. Physician.* — 2019. — Vol. 99. — №3. — P. 166–174. [PMID: 30702252]
82. Прегравидарная подготовка: Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / Коллектив авторов. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.
83. 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 sys-

- tem, 2009 // MMWR Surveill. Summ. — 2014. — Vol. 63. — №3. — P. 1–62. [PMID: 24759729]
84. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Oda K., Fraser G.E. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: the Adventist Health Study-2 // Eur. J. Epidemiol. — 2012. — №12. — P. 923–931. [PMID: 23224589]
85. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 89. — №3. — P. 677–684. [PMID: 17531993]
86. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis // Gynecol. Obstet. Invest. — 2009. — Vol. 68. — №2. — P. 108–115. [PMID: 19521097]
87. Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A. et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review // J. Assist. Reprod. Genet. — 2020. — Vol. 37. — №12. — P. 2897–2911. [PMID: 33025403]
88. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2018. — Vol. 218. — №6. — P. 602.e1–602.e16. [PMID: 29477653]
89. Савельева Г.М., Михалев С.А., Конопляников А.Г. и др. Хронический эндометрит — показание для прегравидарной подготовки // Клиническая практика. — 2018. — Т. 9. — №2. — С. 36–41.
90. Di Spiezo Sardo A., Palma F., Calagna G. et al. Chronic Endometritis // Genital Infections and Infertility. — 2016. — URL: <https://www.intechopen.com/chapters/50294>.
91. 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 prepregnancy weight loss counseling // Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 125. — №1. — P. 133–143. [PMID: 25560115]
92. Abell, S., Nankervis, A., Khan, 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. — №2. — P. 110–120. [PMID: 26854707]
93. 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.e1–1128.e1. [PMID: 24502891]
94. 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]
95. 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]
96. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects // J. Thromb. Thrombolysis. — 2015. — Vol. 39. — №3. — P. 367–378. [PMID: 25724822]
97. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia // Blood. — 2016. — Vol. 127. — №13. — P. 1650–1655. [PMID: 26837697]
98. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise // Fertil. Steril. — 2014. — Vol. 101. — №4. — P. 1026–1030. [PMID: 24462055]
99. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом // Арх. патол. — 2017. — Т. 79. — №6. — С. 22–29. [PMID: 29265074]
100. 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 // Fertil. Steril. — 2018. — Vol. 109. — №5. — P. 832–839. [PMID: 29778382]
101. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Кулешов В.М. Контраверсионные вопросы диагностики заболеваний эндометрия // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2020. — №6 (73). — С. 96–99.
102. Puente E., Alonso L., Laganà A.S. et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges // Int. J. Fertil. Steril. — 2020. — Vol. 13. — №4. — P. 250. [PMID: 31710184]
103. Hirata K., Kimura F., Nakamura A. et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome // BMC Womens Health. — 2021. — Vol. 21. — №1. — P. 94. [PMID: 33663485]
104. 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 // Fertil. Steril. — 2018. — Vol. 109. — №5. — P. 832–839. [PMID: 29778382]
105. McQueen D.B., Perletto 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]
106. Rimmer M.P., Fishwick K., Henderson I. et al. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2021. — Vol. 47. — №2. — P. 689–697. [PMID: 33274569]
107. Groth J.V. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction // Fertil. Steril. — 2018. — Vol. 109. — №5. — P. 788. [PMID: 29680316]
108. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А. и др. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — №4. — С. 69–77.

109. Krozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2020. — Vol. 46. — №9. — P. 1639–1650. [PMID: 32578286]
110. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod. Open.* — 2018. — Vol. 2018. — №2. — P. hoy004. [PMID: 31486805]
111. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // *Медицинский совет.* — 2018. — №7. — С. 46–49.
112. 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]
113. 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]
114. 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.
115. 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]
116. Silvestris E., De Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 16. — №1. — P. 22. [PMID: 29523133]
117. Pérez-Martínez P., Mikhailidis D.P., Athyros V.G. et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation // *Nutr. Rev.* — 2017. — Vol. 75. — №5. — P. 307–326. [PMID: 28521334]
118. 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.
119. Lentferink Y.E., Knibbe C.A.J., Van der Vorst M.M.J. 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]
120. 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]
121. 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]
122. 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]
123. 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.
124. Енькова В.В., Хоперская О.В., Енькова Е.В. и др. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников // *Научные результаты биомедицинских исследований.* — 2020. — Т. 6. — №1. — С. 107–117.
125. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* — 2016. — Vol. 6. — №2. — P. 79–83. [PMID: 27127734]
126. Masand D., Patel J. Prevalence of hypothyroidism in unexplained recurrent miscarriages // *J. Evol. Med. Dent. Sci.* — 2014. — Vol. 3. — P. 767–777.
127. Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации. — М., 2021.
128. Урогенитальный трихомониаз: Клинические рекомендации. — М., 2021.
129. Гонококковая инфекция: Клинические рекомендации. — М., 2021. — 31 с.
130. Хламидийная инфекция: Клинические рекомендации. — М., 2021. — 22 с.
131. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*: Клинические рекомендации. — М., 2021. — 24 с.
132. 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]
133. Генитальный герпес: Клинические рекомендации. — М.: РОДВК, 2016.
134. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых: Клинические рекомендации. — М., 2016.
135. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Минздрава РФ №125н от 21 марта 2014 года.
136. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19: Временные методические рекомендации. — М., 2021. — 57 с.
137. Elder S., Bortoletto P., Romanski P.A., Spandorfer S. Chronic endometritis in women with suspected retained products of conception and their reproductive outcomes // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2021. — Vol. 86. — №2. — P. e13410. [PMID: 33644899]
138. 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]
139. Mitter V.R., Meier S., Rau T.T. et al. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases

- chance for live birth in women with chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2021. — P. e13482. [PMID: 34218478]
140. 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. [PMID: 28608596]
141. 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. [PMID: 30518370]
142. 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]
143. Cicinelli E., Resta L., Loizzi V. et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study // *Fertil. Steril.* — 2021. — Vol. 115. — №6. — P. 1541–1548. [PMID: 33722376]
144. 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/ajr.12782. [PMID: 29135053]
145. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93. — №2. — P. 437–441. [PMID: 19217098]
146. 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. [PMID: 28608596]
147. Pantos K., Simopoulou M., Maziotes E. et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study // *Sci. Rep.* — 2021. — Vol. 11. — №1. — P. 15581.
148. Qu D., Yang M., Tong L. et al. Combination of dydrogesterone and antibiotic versus antibiotic alone for chronic endometritis: a randomized controlled trial study // *Reprod. Sci.* — 2021. [PMID: 33886115]
149. Kuroda K., Takamizawa S., Motoyama H. et al. Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2021. — Vol. 85. — №6. — P. e13392. [PMID: 33501741]
150. 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]
151. Ковалёва Ю.В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. // *Вопр. курортол. физиотер. леч. физ. культ.* — 2017. — Т. 94. — №3. — С. 32–38. [PMID: 28884736]
152. Скоропадская О.А., Ремнёва О.В., Яворская С.Д., Левченко И.М. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито- и физиотерапии // *Вопр. курортол. физиотер. леч. физ. культ.* — 2018. — Т. 95. — №4. — С. 41–47. [PMID: 30168513]
153. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В. и др. Маркёры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №2. — С. 65–73.
154. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // *Гинекология.* — 2009. — Т. 11. — №4. — С. 55–58.
155. Шестакова И.Г. Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2014. — №4 (21). — С. 55–60.
156. Wang L., Guan H.Y., Xia H.X. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding–ovulation dysfunction patients // *World J. Clin. Cases.* — 2020. — Vol. 8. — №15. — P. 3259. [PMID: 32874980]
157. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. и др. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия // *Проблемы репродукции.* — 2017. — №5. — С. 76–83.
158. Bashmakova N.V., Melkozerova O.A., Chistyakova G.N., Pogorelov D.V. Impact of low-frequency ultrasound on endometrial receptors: possibilities of rehabilitation after non-developing pregnancy // *Gynecological Endocrinology.* — 2015. — Vol. 31. — Suppl.1. — P. 27–30.
159. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине / Под ред. В.Е. Радзинского, Е.Ю. Глухова. — М.: StatusPraesens, 2018. — 411 с.
160. 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. — Iss.5. — Art. №CD012852. [PMID: 32358837]
161. Gaskins A.J., Chavarro J.E. Diet and fertility: a review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Apr. — Vol. 218. — №4. — P. 379–389. [PMID: 28844822]
162. Martin J.C., Zhou S.J., Flynn A.C. et al. The assessment of diet quality and its effects on health outcomes pre-pregnancy and during pregnancy // *Semin. Reprod. Med.* — 2016. — Vol. 34. — P. 83–92. [PMID: 26886241]
163. La Vecchia I., Paffoni A., Castiglioni M. et al. Folate, homocysteine and selected vitamins and minerals status in infertile women // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2017. — Vol. 22. — P. 70–75. [PMID: 27976929]

164. Grajecki D., Zyriax B.-C., Buhling K. The effect of micronutrient supplements on female fertility: a systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 285. — P. 1463–1471.
165. Ahmadi S., Bashiri R., Ghadiri-Anari A., Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review // *Int. J. Reprod. Biomed.* — 2016. — Dec. — Vol. 14. — №12. — P. 729–736. [PMID: 28066832]
166. Ruder E.H., Hartman T.J., Reindollar R.H., Goldman M.B. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility // *Fertil. Steril.* — 2014. — Mar. — Vol. 101. — №3. — P. 759–766. [PMID: 24355050]
167. Westphal L., Polan M., Trant A., Mooney S. A nutritional supplement for improving fertility in women. A pilot study // *J. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 49. — P. 289–293. [PMID: 15134155]
168. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. — Geneva: World Health Organization, 2020. — P. 68.
169. 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]
170. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2007. — Vol. 4. — Art. №CD001056. [PMID: 21491380]
171. 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]
172. 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]
173. 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]
174. 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]
175. 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]
176. 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]
177. 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]
178. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. — URL: https://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/en/.
179. 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>.
180. Brämsswag 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]
181. 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]
182. 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. [PMID: 23750819]
183. Blumer I. et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — №11. — P. 4227–4249. [PMID: 24194617]
184. Greenberg J.A. et al. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention // *Rev. Obstet. Gynecol. Summer.* — 2011. — Vol. 4. — №2. — P. 52–59. [PMID: 22102928]
185. 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]
186. Dai C., Fei Y., Li J. et al. A novel review of homocysteine and pregnancy complications // *Biomed. Res. Int.* — 2021. — Vol. 2021. — P. 6652231. [PMID: 34036101]
187. 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/.
188. Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women / WHO. — URL: https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iron_women/en/.
189. 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. — Art. №CD011761. [PMID: 28260263]
190. Snyder T.M., Martinez H., Wuehler S., De-Regil L.M. A Role for Preconception Nutrition. The Biology of the First 1,000 Days // CRC Press. — 2017. — P. 423–438.
191. WHO. Iodine supplementation in pregnant and lactating women. — Geneva: World Health Organization, 2016. — URL: https://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/.
192. De-Regil L.M. et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum peri-

- od // Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015.
193. Cobra C. et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation // *Journal of Nutrition*. — 1997. — Vol. 127. — P. 574–578.
194. Zimmermann M.B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. — 2012. — Vol. 26. — Suppl. 1. — P. 108–117.
195. 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]
196. 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]
197. 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.
198. 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]
199. Gernand A.D. et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D and Measures of Newborn and Placental Weight in a U.S. Multi-center Cohort Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — №1. — P. 398–404 [PMID: 23162094]
200. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов. — М., 2020.
201. 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/00111/337565/Latvia-nutrition-during-pregnancy_RUS-with-cover.pdf.
202. 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]
203. 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]
204. Stanhiser J. et al. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability // *Fertil. Steril.* — 2019. — Vol. 3. — P. e28.
205. Bakouei 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]
206. Innis S.M. Fatty acids and early human development // *Early Hum. Dev.* — 2007. — Vol. 83. — №12. — P. 761–766. [PMID: 17920214]
207. 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]
208. Jack B.W., Atrash H., Conrod 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]
209. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C. et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 578. [PMID: 17307104]
210. Middleton P. et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2018. [PMID: 30480773]
211. Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Анисимова М.А. Роль современных методов физиотерапии в профилактике и лечении гинекологических заболеваний (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. — 2019. — Т. 6. — №3. — С. 121–127.
212. Скоропадская О.А. и др. Оценка влияния на ультразвуковые и ряд иммуногистохимических параметров комбинированного двухэтапного лечения хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием на этапе 129 реабилитации пролонгированного курса амплипульсотерапии // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2018. — №3. — С. 23–26.
213. Мотовилова Т.М. и др. Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25. — №5. — С. 69–77.
214. Тихомиров А.Л., Раевская О.А. А знаешь, всё ещё будет! // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. — 2018. — №2. — С. 35–41.
215. Майскава И.Ю., Димитрова В.И. Восстановительная терапия после перенесённой неразвивающейся беременности // *РМЖ*. — 2008. — Т. 16. — №29. — С. 1940–1942.
216. Сабирьянов А.Р., Сиунова О.В. Клинические показатели крови и гемодинамики матки при лечении спаечного процесса в малом тазу у женщин методом гинекологического массажа и грязелечения // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №4. — С. 155–155.
217. Радзинский В.Е. Пеллоидотерапия: реальные возможности и перспективы применения в гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Медиабюро, Status Praesens, 2011. — 8 с.
218. Ланцакова П.Е. Новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации женщин с неразвивающейся беременностью. — М., 2020. — 168 с.
219. Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения: Приказ Минздрава РФ №321н от 7 июня 2018 года (с изм. от 16.11.2018) (зарегистрировано в Минюсте РФ 02.07.2018 №51503)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА НЕКОТОРЫХ
ПРЕПАРАТОВ И БАД, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ
ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТКАМ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ**

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 2.** Использование витаминно-минерального комплекса (ВМК) «Элевит Пронаталь» в прегравидарном периоде эффективно предотвращает возникновение дефектов нервной трубки и других врождённых пороков развития.

В рандомизированном контролируемом исследовании (n=7540) 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 семь 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 анэнцефалией) было диагностировано только во второй группе, а распространённость всех врождённых аномалий составила в ней 22,9:1000 (против 13,3 на 1000 в первой группе)¹. Авторы заключили, что приём «Элевит Пронаталь» на прекоцепционном этапе может предотвратить 92% ДНТ.

В другом исследовании (n=46) было показано, что при приёме фолиевой кислоты в дозе 800 мкг в день её концентрация в эритроцитах более 906 нмоль/л (обеспечивающая протективный эффект в отношении дефектов нервной трубки) может быть достигнута в течение 4 нед².

В 2020 году эксперты ВОЗ обновили рекомендации о дотации микронутриентов в период беременности — теперь ВОЗ рекомендует многокомпонентные ВМК с обязательным включением в их состав железа и фолатов³.

 **УУР В, УДД 3.** Дотация витамина D на прегравидарном этапе улучшает перинатальные исходы и снижает риск невынашивания гестации.

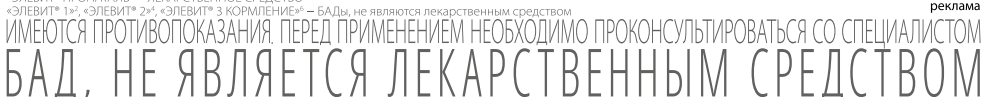
Проспективное когортное исследование 2018 года, включившее 1191 женщину, показало, что концентрация кальцидиола в крови 75 нмоль/л и выше была ассоциирована с повышением вероятности клинической беременности (ОР 1,1; 95% ДИ 1,01–1,20) и рождения живого ребёнка (ОР 1,15; 95% ДИ 1,02–1,29) в сравнении с пациентками, у которых выявлен D-дефицит. Исследователи предположили, что дотация витамина D на прегравидарном этапе может повысить вероятность успешных репродуктивных исходов⁴.

 **УУР С, УДД 4.** Применение поливитаминовых комплексов, содержащих 400 мкг метафолина, обеспечивает устойчивую компенсацию неполноценного фолатного статуса как у женщин с нормальным вариантом гена *MTHFR*, так и у носительниц гомозиготного и гетерозиготного полиморфизма *T677T* и *C677T*.

Результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования «Гера» (n=200 женщин европеоидной расы в возрасте от 20 до 38 лет, планирующих беременность) показали, что 44% участниц не имели мутации гена *MTHFR*, тогда как у 48,2% обнаружили гетерозиготную форму полиморфизма *C677T*, у 7,8% — гомозиготную *T677T*. При этом концентрация фолатов в крови оказалась ниже 7 нг/мл у 45% участниц. Неполноценный фолатный статус компенсировали применением ВМК с метафолином (в исследовании назначали «Элевит Планирование и I триместр») уже ко второму визиту пациенток. При этом эффекта удалось добиться как у женщин с нормальным вариантом гена *MTHFR*, так и у носительниц гомозиготного и гетерозиготного полиморфизма *T677T* и *C677T*⁵.

Литература:

1. 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]
2. 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]
3. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. — Geneva: WHO, 2020. — 68 p.
4. Mumford S.L. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. — URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30153-0).
5. Радзинский В.Е., Климова О.И., Мингаева Н.В. и др. Преодоление недостатка витаминов и минералов как компонент прегравидарной подготовки (по материалам результатов открытой наблюдательной программы «Гера») // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2021. — №3 (77). — С. 60–65.



Действующее вещество: прогестерон микронизированный.

 **УУР А,**  **УДД 3.** При привычном невынашивании микронизированный прогестерон, назначенный в прегравидарном периоде (с последующим продолжением терапии во время гестации), снижает риск прерывания беременности более эффективно, чем при старте терапии в I триместре гестации.

В многоцентровом наблюдательном исследовании 2017 года ТРИСТАН-1 приняли участие 800 женщин с диагнозом «привычный выкидыш» в анамнезе. В группе А (n=383) женщины получали микронизированный прогестерон (200–400 мг в сутки) интравагинально при подготовке к зачатию (в среднем на протяжении трёх менструальных циклов), а также во время беременности, в группе В (n=417) — только после 8 нед гестации; наблюдение продолжали до 22 нед. Частота прерываний беременности в группе А была втрое ниже и составила 2,3 против 7,7% в группе В (p<0,001)¹.

Сходные данные были получены и в наблюдательном исследовании 2017 года (n=116)². У получавших микронизированный прогестерон пациенток с наличием в анамнезе привычного невынашива-

ния 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).

 **УУР С,**  **УДД 2.** Для улучшения рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите наряду с этиотропной терапией целесообразно применение гестагенов.

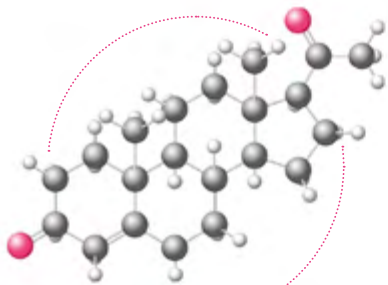
По результатам открытого проспективного рандомизированного исследования, включившего 78 пациенток программ ВРТ с маточным фактором бесплодия на фоне хронического эндометрита, на фоне преимплантационной подготовки препаратами микронизированного натурального прогестерона наблюдается увеличение имплантационного потенциала эндометрия по результатам оценки содержания лейкемия-ингибирующего фактора и рецептора к нему в цервикальной слизи³.

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. — Mar. — Vol. 107. — №3. — P. 684–690.e2. (PMID: 28081870)
3. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия // Проблемы репродукции. — 2018. — Т. 24. — №6. — С. 67–75.

УТРОЖЕСТАН®

микронизированный
прогестерон



- **Прогестерон**, идентичный естественному гормону желтого тела¹
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков беременности²

2 пути введения:¹

- перорально
- вагинально



¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан
² До 34-х недель беременности, в соответствии с показаниями
в Инструкции по медицинскому применению препарата Утрожестан

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

 **УУР В, Q УДД 2.** Включение дидрогестерона в состав комбинированной терапии хронического эндометрита улучшает результаты лечения в сравнении с изолированным применением антибиотиков.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование 2021 года с участием 188 пациенток, страдающих хроническим эндометритом, показало, что комбинация антибиотика с дидрогестероном обеспечивает лучший терапевтический эффект по сравнению с монотерапией антибактериальным препаратом¹.

Пациенток разделили на две группы: 93 женщины с 15-го дня менструального цикла получали дидрогестерон в дозе 20 мг/сут на протяжении 10 сут и доксициклин (200 мг/сут, 14 сут соответственно), 95 — только терапию доксициклином. Экспрессию маркера плазмочитарной инфильтрации CD138, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в образцах эндометрия анализировали методом иммуногистохимии.

Утрата экспрессии CD138 по результатам иммуногистохимического исследования служила критерием излечения хронического эндометрита. Частота успешных результатов в группах комбинированной терапии и монотерапии антибиотиком составила 86 и 72,6% соответственно ($p=0,024$). Статус экспрессии рецепторов к половым стероидам не влиял на результаты терапии.

 **УУР А, Q УДД 1.** Назначение дидрогестерона в I триместре беременности ассоциировано со снижением риска самопроизвольного выкидыша у пациенток с привычным невынашиванием неясного генеза в анамнезе.

В рамках систематического обзора и метаанализа были изучены результаты трёх рандомизированных клинических исследований назначения дидрогестерона *per os* в I триместре беременности у пациенток с привычным невынашиванием неясного генеза в анамнезе ($n=518$). Использование этого препарата было ассоциировано со статистически значимым снижением риска самопроизвольного выкидыша (ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,73) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения².

 **УУР А, Q УДД 1.** У женщин с привычным невынашиванием неясного генеза в анамнезе назначение дидрогестерона на ранних сроках гестации ассоциировано со снижением частоты самопроизвольных выкидышей.

По результатам систематического обзора и метаанализа (три клинических исследования, $n=509$) при назначении дидрогестерона у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе частота потерь гестации составила 10,5% (29/275), тогда как при использовании плацебо или постельного режима — 23,5% (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,13–0,65). Таким образом гестагенотерапия с помощью дидрогестерона была сопряжена со снижением частоты самопроизвольных выкидышей в этой группе пациенток в 2,3 раза³.

 **УУР С, Q УДД 5.** Комбинация дидрогестерона и малых доз эстрогена с увеличением дозы дидрогестерона в лютеиновую фазу цикла способствует восстановлению эндометрия у пациенток с нарушением его рецептивности и невынашиванием беременности в анамнезе.

В работах отечественных исследователей при изучении морфологических особенностей эндометрия пациенток, получавших прегравидарную подготовку с помощью комбинированного препарата с низкой дозой эстрадиола и дидрогестероном с 1-го дня менструального цикла и присоединением с 16-го по 25-й день дидрогестерона в суточной дозе 10 мг, была выявлена интенсификация регенераторных реакций в клеточных популяциях эндометрия. Это способствовало индукции биосинтетических реакций, ассоциированных с обеспечением рецептивности эндометрия и реализацией фертильности^{4,5}.

 **УУР С, Q УДД 5.** Дидрогестерон повышает вероятность наступления беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

У женщин репродуктивного возраста с эндометриозом распространённость хронического эндометрита достигает почти 40%. Учитывая предполагаемую общность патогенетических факторов хронического эндометрита и эндометриоза, целесообразно влиять

на их патогенез одновременно при прегравидарной подготовке⁶. Дидрогестерон обладает высокой тропностью и селективностью к прогестероновым рецепторам. Этот препарат нормализует иммунные реакции в эндометрии и препятствует асептическому воспалению.

Дидрогестерон служит специфическим элементом прегравидарной подготовки при эндометриозе^{7,8}. Этот препарат не подавляет овуляцию, и вероятность наступления беременности у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием повышается⁹. Он доказанно снижает риск невынашивания беременности у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Приём дидрогестерона целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск репродуктивных потерь повышен в 1,7–3 раза⁹.

Литература:

1. Qu D., Yang M., Tong L. et al. Combination of Dydrogesterone and Antibiotic Versus Antibiotic Alone for Chronic Endometritis: a Randomized Controlled Trial Study. // *Reprod. Sci.* — 2021. — Apr 22. [Online ahead of print] [PMID: 33886115]
2. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M. et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril.* — 2017. — Т. 107. — №2. — P. 430 — 438.e3 [PMID: 27887710]
3. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage// *Gynecol. Endocrinol.* 2015. — Vol. 31. — №6. — P. 422–430. [PMID: 25765519]
4. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А. и др. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности // *Вестн. РУДН.* — 2012. — №5. — С. 223–230. — (Медицина. Акушерство и гинекология).
5. Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Маринкин И.О., Бгатова Н.П. Анализ морфоструктурных изменений эндометрия на фоне различных схем предгравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности // *Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова.* — 2009. — Т. 4. — №1 — С. 100–104.
6. Gcinelli E., Trojano G., Mastromaro M. et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link// *Fertil. Steril.* 2017. — Vol. 108. — №2. — P. 289–295.e1. [PMID: 28624114]
7. Peng C., Huang Y., Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis// *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021. — Vol. — 304. — №1. — P. 231–252. [PMID: 33398505]
8. Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабулдинова Т.Н. и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности // *Гинекология.* — 2021. — Т. 23. — №1. — С. 12–17.
9. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование "ОРХИДЕЯ")»//*Пробл. репрод.* — 2018. — Т. 24. — №5. — С. 41–44.

Действующее вещество: парнапарин.

 **УУР С,  УДД 1.** Комбинация профилактических доз ацетилсалициловой кислоты и гепарина снижает риск репродуктивных потерь у женщин с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

По результатам Кокрейновского систематического обзора и метаанализа 2020 года (пять исследований, $n=1295$) назначенные на прегравидарном этапе профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты с дополнительным использованием профилактических доз нефракционированного или различных представителей группы низкомолекулярных гепаринов после положительного теста на беременность ассоциированы со снижением риска невынашивания у женщин с антифосфолипидным синдромом и привычными потерями беременности в анамнезе (ОР 0,48; 95% ДИ 0,32–0,71)¹.

 **УУР С,  УДД 1.** Комбинация профилактических доз ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов повышает вероятность рождения живых детей у женщин с антифосфолипидным синдромом.

По результатам систематического обзора и метаанализа 2021 года (11 исследований, $n=2101$) частота рождения живых детей у женщин с антифосфолипидным синдромом была выше при использовании комбинации ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов по сравнению с монотерапией аспирином (ОР 1,29; 95% ДИ 1,22–1,35)².

Литература:

1. 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]
2. Shi T., Gu Z.D., Diao Q.Z. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels // *Medicine (Baltimore)*. — 2021. — Vol. 100. — №25. — P. e26264. [PMID: 34160390]

КОГДА ЗВЕНЬЯ ЦЕПИ РАЗНЫЕ – ЭФФЕКТ
МОЖЕТ БЫТЬ НЕПРЕДСКАЗУЕМ...

Флюксум®

парнапарин

СИЛЬНОЕ ЗВЕНО ВАШЕЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Уникальная процедура фрагментации
- Предсказуемый эффект
- Высокий профиль безопасности



ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ИНФОРМАЦИЯ по медицинскому применению препарата Флюксум® Торговое название препарата: Флюксум®. Международное непатентованное название (МНН): парнапарин натрия. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав на 1 шприц: Активный ингредиент: парнапарин натрия 3200/4250/6400 анти-Ха МЕ. Вспомогательные вещества: вода для инъекций до 0,3/0,4/0,6 мл. Описание: Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: [B01AB07]. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамика. Флюксум® содержит действующее вещество парнапарин натрия, низкомолекулярный гликозаминогликан с молекулярной массой от 4000 до 6000 Да. Фармакокинетика. После подкожного (п/к) введения однократной дозы максимальная анти-Ха активность в плазме создается через 2-3 часа. Период полувыведения около 6 часов. Биодоступность парнапарина натрия, которую оценивают по анти-Ха активности, близка к 100%. Парнапарин натрия распределяется в печени и почках. В печени метаболизируется до неактивных соединений и выводится из организма через почки. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) - при общехирургических и ортопедических операциях - у больных с высоким риском развития тромбоза глубоких вен. Лечение тромбоза глубоких вен, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбоза поверхностных вен, варикозной болезни. Применение при беременности и лактации. Проведенные исследования на животных не показали тератогенного и эмбриотоксического действия парнапарина натрия. Убедительных данных о проникновении через плацентарный барьер и об экскреции в грудное молоко нет. Однако, поскольку полностью нельзя исключить риск токсического влияния парнапарина натрия на плод, то при беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Флюксум® вводят в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки. Игла располагается перпендикулярно складке, между большим и указательным пальцами. Кожная складка удерживается до конца инъекции. Место инъекции необходимо менять. Профилактика ТГВ у пациентов с повышенным риском ТГВ. Общая хирургия: 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней. Ортопедическая хирургия и у пациентов с повышенным риском ТГВ 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 часов до и после операции, затем 1 раз/день в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней. Лечение ТГВ: 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день в течение не менее 7-10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12800 анти-Ха МЕ) в течение 3-5 дней. После купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить п/к введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 30 дней. Острый тромбоз поверхностных вен, варикозная болезнь. По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 20 дней. ФОРМА ВЫПУСКА Флюксум® раствор для подкожного введения 3200 анти-Ха МЕ/0,3 мл, 4250 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6400 анти-Ха МЕ/0,6 мл. По 0,3, 0,4 или 0,6 мл препарата в шприц из нейтрального стекла типа I (Евр. Ф), укомплектованный иглой в футляре; по 2 шприца в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать после срока, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Производители и первичная упаковка. Альфасигма С.п.А., Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия. Alfaisigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. РЕКЛАМА

Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО Альфасигма Рус.
Россия, 125009, г. Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfaisigma.com

Действующее вещество: сулодексид.

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

В исследование 2019 года¹ были включены 88 пациенток в возрасте 18–45 лет с морфологически подтверждённым хроническим эндометритом, тонким эндометрием и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Все участницы получали терапию препаратами 17β-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. Дополнительно 41 пациентке был назначен сулодексид (по 250 липопротеинлипазных единиц 2 раза в день) в непрерывном режиме, 20 — препарат 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 73% пациенток после терапии сулодексидом в непрерывном режиме (медиана 7,5 мм; до лечения — 4,7 мм) и у 71% — при наличии перерыва на время менструации (7,25 и 5 мм соответственно). Аналогичные результаты наблюдали лишь у 34% пациенток контрольной группы. На объём менструальной кровопотери приём препарата влияния

не оказал. Кроме того, использование сулодексида было сопряжено с облегчением болевого синдрома при дисменорее.

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

В исследовании 2012 года участвовала 671 пациентка с тромбофилией: 117 получали лечение начиная с прегравидарного этапа, а 554 — только во время беременности. Применяли три схемы терапии: НМГ (натрия эноксапарин 40 мг в сутки или кальция надропарин 30 мг в сутки; n=223), НМГ и ацетилсалициловая кислота (50 мг в сутки; n=235), сулодексид (1000 липопротеинлипазных единиц в сутки; n=213)².

Через 1 мес терапии 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; 70,1 и 46,5% женщин.

Литература:

1. 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.
2. Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины // Акушерство и гинекология. — 2012. — №6.

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴

Рег.номер П N012490/01

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01. 2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015. 3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172–173. 4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128–133.

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс (495) 225-36-26, www.alfasigma.com.ru

РЕКЛАМА

Действующие вещества: мио-инозитол (МИ), D-хиро-инозитол (D-ХИ), фолиевая кислота.

 **УУР С, УДД 3.** Комбинация МИ и D-ХИ в соотношении 40:1 способствует нормализации уровней половых гормонов и снижает инсулинорезистентность у женщин с ожирением и СПКЯ. Таким образом, комбинацию можно использовать для профилактики репродуктивных потерь у женщин с этими обменно-эндокринными нарушениями.

В исследовании 2016 года приняли участие 46 женщин с ожирением и СПКЯ (критерии исключения: сахарный диабет, курение и злоупотребление алкоголем). В первой группе пациенток использовали 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 — только 200 мкг фолиевой кислоты 2 раза в день¹.

После 6 мес лечения у пациенток первой группы наблюдали значимо более выраженную, чем во второй группе, положительную динамику таких показателей крови, как концентрации ЛГ, свободного тестостерона, инсулина натощак, эстрадиола и ГСПС, а также индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Побочных эффектов отмечено не было.

Исследователи заключили, что, несмотря на необходимость исследований с большим числом участниц, сочетание МИ и D-ХИ можно успешно применять при лечении СПКЯ.

 **УУР С, УДД 2.** 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 рандомизированном клиническом исследовании 2019 года сравнивали эффективность чистого D-ХИ и различных соотношений МИ и D-ХИ (1:3; 5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1; 80:1) у 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). Все группы включали по восемь пациенток. Суточная доза инозитола составляла 4 г (по 2 г дважды в день), длительность терапии — 3 мес².

При оценке наступления овуляции (определение концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы), а также концентраций ФСГ, ЛГ, ГСПС, 17β-эстрадиола, свободного тестостерона, базального и постпрандиального инсулина и параметров индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и ИМТ авторы пришли к выводу, что наилучшие результаты были достигнуты при соотношении стереоизомеров инозитола 40:1.

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]. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963579/>.
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. — URL: <https://www.europeana-review.org/article/18223>.

Актиферт®

zaberemenet.com

- **Актиферт-Гино:** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ¹
- **Актиферт-Андро:** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина Е для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии²
- **Актиферт-Гель:** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов³

1. 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 Jun;23(12):5512-5521.
2. Effect of Myo-inositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2016;2016:1674950.
3. Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942.

УЛУЧШАЕТ
ФЕРТИЛЬНОСТЬ
У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



Всегда в наличии на
apteka.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Эпиген Интим (спрей)

Действующее вещество: глицирризиновая кислота активированная.

 **УУР С,**  **УДД З.** При комплексной терапии генитального герпеса в период прегравидарной подготовки спрей «Эпиген Интим» значительно повышает эффективность лечения, снижает вероятность рецидивов заболевания и ВУИ.

В исследовании 2010 года¹ приняли участие 120 женщин в возрасте 17–34 лет с рецидивирующим генитальным герпесом. Пациенток распределили в 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 более выраженное, 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 раз соответственно. Микробиологическая эффективность при системном использовании ацикловира была хорошей, но при добавлении глицирризированной кислоты она была ещё выше (через 1 мес у 68,7% в группе комбинированной терапии не выявили ДНК ВПГ, в группе ацикловира — только у 19,3% женщин). Введение в схему активированной глицирризиновой кислоты индуцировало временное локальное 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 рецидивирование 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 группы с дополнительным применением спрея «Эпиген Интим» и 61,7% — из группы, получавшей только ацикловир, а признаки ВУИ отметили у 13,3 и 48,3% новорождённых соответственно.

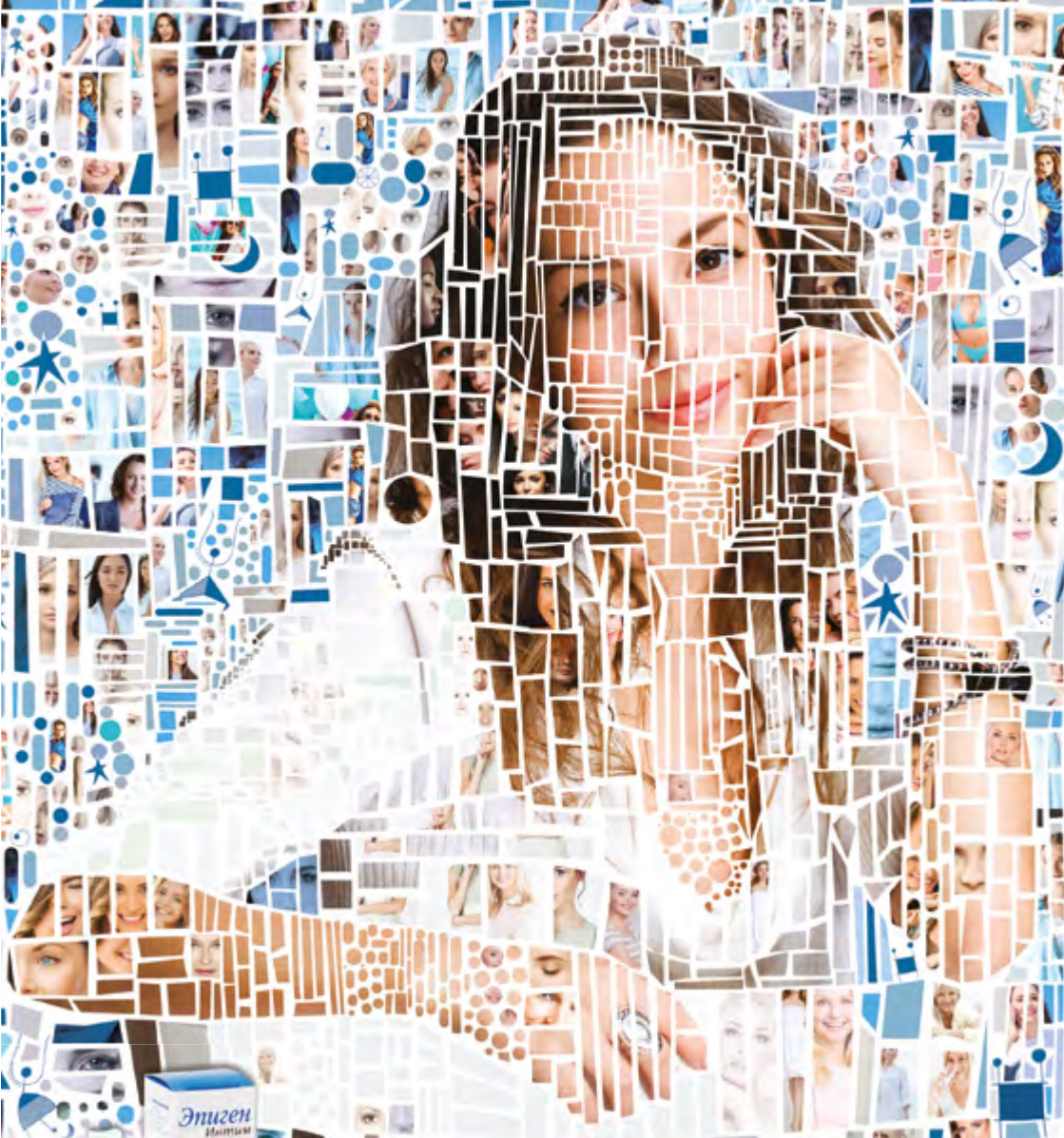
 **УУР С,**  **УДД З.** Спрей «Эпиген Интим» после антимикробной терапии приводит к деэскалации ВПГ и ЦМВ, нормализации микробиоты влагалища.

В исследование 2018 года² включили 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 назначили 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 выделили у пяти испытуемых, которым рекомендовали 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.



Забота о здоровье каждой женщины

ООО «Инвар», 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1
Тел.: +7 (495) 544-51-54, www.invar.ru, www.epigen.ru

РЕКЛАМА

Эпиген
Интим
25 лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
И БАД ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК
С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ
В АНАМНЕЗЕ**

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. Лицам старше 18 лет в качестве дополнительного источника инозита, D-хиро-инозитола, фолиевой кислоты с целью улучшения функционального состояния репродуктивной системы, восстановления менструального цикла и овуляций. Может использоваться при подготовке к беременности.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов, фенилкетонурия.

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

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 риска³⁻⁵.

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: 27493644]
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. 278–286. [Epub 2015 Jul. 14] [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]

Вессел Дуэ Ф

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна капсула содержит сулодексида 250 лилопротеинлипазных единиц.

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.
- Оклюзионные 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 тромботическая 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 пациента по усмотрению врача режим дозирования может быть изменён.

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

с Заботой
к самым
Дорогим

женское
здоровье



Качество из Германии 
wobenzym.ru

Вобэнзим –

патогенетически обоснованный противовоспалительный
иммуномодулирующий препарат для лечения
воспалительных заболеваний

Способствует:

- Повышению шансов на беременность и рождение здорового ребенка^{1,2}
- Восстановлению регенерации эндометрия¹
- Снижению воспалительного отека и выраженности клинических симптомов^{2,3}
- Снижению частоты рецидивов воспалительных заболеваний³
- Уменьшению риска образования фиброза и спаек^{3,4,5}
- Разрушению патогенных биопленок, увеличению концентрации антибиотика в очаге воспаления на 50% и снижению риска антибиотикорезистентности^{3,7,8}



5 таблеток 3 раза в день от 4 недель до 3 месяцев,
в зависимости от тяжести процесса⁴

1. Ордунж И.М., Коган Е.А. под ред. Радзинского В.Е. «Пути преодоления привычного невынашивания». Status Praesens, 2019. 2. Пестрикова Т. Ю., Молодцова Л.Ю. «Эффективность терапии с использованием прогестогенно-эстрогенов в лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных». Практическая гинекология, 2015. 3. Тяпук В.М. и соавторы «Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом». Врачебное сословие, 2007. №5. 4. Трунин Е.М., Кандакова И.Г. Практическая гинекология, 2012. №3. – с.122-125. 5. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки от патогенеза до профилактики. Проблемы репродукции, 2009. №3. –с.56-64. 6. Инструкция по применению препарата Вобэнзим. 7. Тяц В.В. и соавторы «Влияние экзогенных простетических ферментов на биопленки». Антибиотики и химиотерапия, 2010. 65. 5-6. Вобэнзим. Лекарственный препарат. Рег. уд. в России П/Н 091350/01. 8. Храмов А.А. «Высокая микробиологическая активность Вобэнзима». Антибиотики и химиотерапия, 2010. 65. 5-6. Вобэнзим. Лекарственный препарат. Рег. уд. в России П/Н 091350/01.

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- 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 гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №4.

Вобэнзим

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна таблетка содержит панкреатина 300 прот. ЕД, папаина 90 FIP ЕД, рутозида тригидрата 50 мг, бромелайна 225 FIP ЕД, трипсина 360 FIP ЕД, липазы 34 FIP ЕД, амилазы 50 FIP ЕД, химотрипсина 300 FIP 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, однако беременные должны принимать его под контролем врача.

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 3 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: «Мукос Эмульсионс ГмБХ» (Германия)

Сертификат GMP

Дюфастон

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит дидрогестерон 10 мг.

Показания.

Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона

- Эндометриоз.
- Бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы.
- Угрожающий выкидыш.
- Привычный выкидыш.
- Предменструальный синдром.
- Дисменорея.
- Нерегулярные менструации.
- Вторичная аменорея.
- Дисфункциональные маточные кровотечения.
- Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата.
- Диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе.
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.
- Период грудного вскармливания.
- Порфирия в настоящее время или в анамнезе.
- Возраст до 18 лет.
- Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ.

При комбинации с эстрогенами

При применении по показанию ЗГТ

- Нелеченая гиперплазия эндометрия.
- Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения по геморрагическому и ишемическому типу).
- Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

С осторожностью.

- Депрессия в настоящее время или в анамнезе.
- Состояния, ранее появившиеся или обострившиеся во время предшествующей беременности или предыдущего приёма половых гормонов, такие как холестатическая желтуха, герпес во время беременности, тяжёлый кожный зуд, отосклероз.

При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска тромбоэмболических состояний, таких как стенокардия, длительная иммобилизация, тяжёлая форма ожирения (ИМТ более 30 кг/м²), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак; у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию; с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; аденомой печени; сахарным диабетом с наличием или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигренью или тяжёлой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска эстрогензависимых опухолей (например, у родственниц первой линии родства с раком молочной железы).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Более 10 млн беременных принимали дидрогестерон. К настоящему времени отсутствуют данные об отрицательном влиянии дидрогестерона при его использовании во время беременности.

Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Имеются отдельные сообщения о возможной связи риска гипоспадии с применением некоторых проге-

стагенов. Однако множество различных факторов, влияющих на беременность, не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии прогестагенов на риск гипоспадии. Результаты клинических исследований, в которых ограниченное число женщин получали дидрогестерон на ранних сроках беременности, не подтвердили увеличения риска гипоспадии. В настоящее время иные эпидемиологические данные отсутствуют.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные относительно проникновения дидрогестерона в грудное молоко. При применении других прогестагенов установлено, что прогестагены и их метаболиты проникают в грудное молоко в небольших количествах. Наличие риска для ребёнка не изучено. В связи с этим грудное вскармливание во время приёма препарата не рекомендуется.

Способ применения. Препарат принимают внутрь. Линия разлома предназначена только для упрощения разламывания таблетки и удобства проглатывания, а не для её деления на равные дозы. Продолжительность терапии и дозы могут быть скорректированы с учётом индивидуального клинического ответа пациентки и степени выраженности патологии в пределах режима дозирования препарата, представленного ниже.

- Эндометриоз. По 10 мг 2–3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно.
- Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы). По 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно, в течение как минимум шести следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше.
- Угрожающий выкидыш. 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов.
- Привычный выкидыш. По 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы.
- Предменструальный синдром. По 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла.
- Дисменорея. По 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла.
- Нерегулярные менструации. По 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла.
- Вторичная аменорея. Эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата «Дюфастон» 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла.
- Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения). По 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней.

- Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения). По 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструально-го цикла.
- ЗГТ в сочетании с эстрогенами. При непрерывном последовательном режиме — по 10 мг дидрогестерона в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 7-дневными перерывами) — по 10 мг дидрогестерона в день в течение последних 12–14 дней приёма эстрогенов. Если биопсия или УЗИ свидетельствуют о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг.

Если пациентка пропустила приём таблетки, её необходимо принять как можно раньше, в течение 12 ч после обычного времени приёма. Если прошло более 12 ч, пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приёма препарата может увеличивать вероятность прорывного кровотечения или мажущих кровянистых выделений.

- Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. По 10 мг 3 раза в сутки, начиная со дня забора яйцеклетки и продолжая в течение 10 нед беременности (в случае если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила приём таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше и проконсультироваться с врачом.

Применение дидрогестерона до менархе не показано. Безопасность и эффективность дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не позволяют давать рекомендации по режиму дозирования у пациенток данной возрастной группы.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Статистически значимо увеличивает частоту живорождений при привычном и угрожающем выкидыше^{1,2}.
- Дотация дидрогестерона на фоне малых доз эстрогена на этапе прегравидарной подготовки способствует восстановлению структур эндометрия у пациенток с нарушением его рецептивности и невынашиванием беременности^{3,4}.
- Включение дидрогестерона в состав комбинированной терапии хронического эндометрита

улучшает результативность лечения в сравнении с изолированным применением антибиотиков⁵.

Производитель: «Эббот Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды) или АО «Верофарм» (Россия)
Сертификат GMP

Литература:

1. Ashok Kumar, Nargis Begum, Sudha Prasad et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial // Fertil. Steril. — 2014. — Nov. — Vol. 102. — №5. — P. 1357–1363.e3. [PMID: 25241364]
2. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience // Maturitas. — 2009. — Vol. 65. — Suppl. 1. — P. S47–S50.
3. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А. и др. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности // Вестник РДН. — 2012. — №5. — (Медицина).
4. Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Маринкин И.О. и др. Анализ морфоструктурных изменений эндометрия на фоне различных схем прегравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2009.
5. Qu D., Yang M., Tong L. et al. Combination of Dydrogesterone and Antibiotic Versus Antibiotic Alone for Chronic Endometritis: a Randomized Controlled Trial Study // Reprod. Sci. — 2021. — Apr. 22. [Epub ahead of print] [PMID: 33886115]

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), внутрисерпное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе.
- Кровотечения из влагалища неясного генеза.
- Неполный аборт.
- Порфирия.
- Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов.
- Тяжёлые 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, депрессия, гиперлипотеинемия, 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

- Препарат принимают внутрь вечером перед сном, запивая водой.
- В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза препарата составляет 200–300 мг, разделённые 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 по назначению лечащего врача на основании оценки клинических данных беременной.
- 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).
- При МГТ в перименопаузе на фоне приёма эстрогенов препарат применяют по 200 мг в сутки в течение 12 дней.
- При МГТ в постменопаузе в непрерывном режиме препарат применяют в дозе 100–200 мг с первого дня приёма эстрогенсодержащих препаратов.

Интравагинально

- Профилактика преждевременных родов у женщин из группы риска (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек): обычная доза составляет 200 мг перед сном (с 22-й по 34-ю неделю беременности).
- Полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток): 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 беременности 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 во время проведения цикла ЭКО: рекомендуется применять 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: рекомендуется применять 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, возникающих 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), «Синдеа Фарма СЛ» (Испания) по заказу «Безен Хелскеа СА» (Бельгия), ООО «Безен Мануфэкчуринг Рус» (Россия)

Сертификат GMP. Срок годности 4 года.

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. [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]

Флюксум

Регистрация. Лекарственный препарат.

Состав. В одном шприце содержится парнапарин натрия 3200/4250/6400 анти-Ха МЕ.

Показания.

- Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ):
- при общехирургических и ортопедических операциях;
- у пациентов с высоким риском ТГВ.
- Лечение ТГВ, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбоза поверхностных вен и варикоза.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к парнапарину или другим компонентам препарата, гепарину и продуктам из свинины.
- Проведение регионарной анестезии у пациентов, получающих «Флюксум» с лечебной целью.
- Состояния или заболевания, осложнённые кровотечением, а также с повышенным риском кровотечения или предрасположенностью к кровотечениям: нарушения гемостаза (за

исключением коагулопатии потребления, не обусловленной гепарином), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в период обострения, ангиодисплазии, хориоретинопатия, геморрагический инсульт.

- Тромбоцитопения, индуцированная парнапарин-натрием, в том числе в анамнезе.
- Острый бактериальный эндокардит (за исключением эндокардита протеза).
- Церебральная аневризма.
- Тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия: артериальное давление (АД) 180/100 мм рт.ст. и более.
- Тяжёлая черепно-мозговая травма в послеоперационном периоде.
- Тяжёлые заболевания почек и поджелудочной железы.
- Одновременное применение с антагонистами витамина К (после достижения требуемого МНО), салицилатами и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантными лекарственными средствами (в том числе клопидогрел, дипиридамолом и т.д.), сульфинпразоном и сочетание высоких доз парнапарина натрия с тиклопидином.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью. Почечная и печёночная недостаточность; лёгкая и умеренная артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе или другие заболевания/состояния в анамнезе, которые могут осложниться кровотечением; гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоцитопения, обусловленная другими низкомолекулярными гепаринами, в том числе в анамнезе; хориоретинопатия в анамнезе; заболевания головного и спинного мозга в послеоперационном периоде; одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами, декстраном (для парентерального применения); сочетание низких доз парнапарина натрия с тиклопидином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Проведённые исследования на животных не показали тератогенное и эмбриотоксическое действие парнапарина натрия. Убедительных данных о проникновении через плацентарный барьер и экскреции в грудное молоко нет. Однако, поскольку полностью нельзя исключить риск токсического влияния парнапа-

рина натрия на плод, при беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения.

Подкожно

Техника подкожного введения. Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к немедленному использованию. Не выталкивать пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией, чтобы избежать потери лекарства при использовании предварительно заполненных шприцев. Инъекцию предпочтительно делать, когда пациент лежит. Место инъекции должно чередоваться между левой и правой переднелатеральной или заднебоковой поверхностью брюшной стенки.

«Флюксум» вводят в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки. Игла располагается перпендикулярно складке между большим и указательным пальцами. Кожная складка удерживается до конца инъекции. Место инъекции необходимо менять.

Предварительно заполненные шприцы с системой безопасности. Предварительно заполненные шприцы оснащены системой безопасности, предотвращающей случайные проколы иглой после инъекции. В конце введения защитный механизм автоматически активируется при закрытии иглы защитным рукавом. Система безопасности освобождает защитную гильзу только тогда, когда шприц опустошается при нажатии на поршень до упора.

Профилактика ТГВ

Профилактика ТГВ в общей хирургии. 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 ч до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней. Тесты на свертывание крови не являются необходимыми.

Профилактика ТГВ у пациентов при ортопедических операциях и пациентов с повышенным риском ТГВ. 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 ч до и после операции, затем 1 раз/день в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней.

Лечение ТГВ, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен и варикозного расширения вен. 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день в течение не менее 7–10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12 800 анти-Ха МЕ) в течение 3–5 дней. После купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить

п/к введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) в течение 10–20 дней. После рекомендованного периода лечения препаратом «Флюксум» следует начинать пероральную антикоагулянтную терапию, когда это необходимо.

Лечение посттромбофлебитического синдрома и хронической венозной недостаточности. По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания 1 раз в сутки в течение не менее 30 дней.

Лечение острого тромбофлебита поверхностных вен и варикозного расширения вен. По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания 1 раз в сутки в течение не менее 20 дней.

Сведения об эффективности для оздоровления женщин в прегравидарном периоде.

- Низкомолекулярные гепарины (НМГ) можно использовать для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных¹⁻⁶.
- Прием парнапарина натрия в профилактической дозе сопряжен с безопасным профилем воздействия и позволяет предотвратить венозные тромботические осложнения и неблагоприятные гестационные исходы⁷.

Производитель: «Альфасигма» (Италия)
Сертификат GMP

Литература:

1. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy // Obstet Gynecol. — 2018. — Vol. 132. — №1. — P. e1–e17.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии»: Письмо Минздрава РФ от 27 мая 2014 года №15-4/10/2-3792.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. — Green-top Guideline No. 37a, 2015.
4. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия: Клинические рекомендации. — М., 2021. — 75 с.
5. Септические осложнения в акушерстве: Клинические рекомендации. — М., 2017. — 57 с.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флюксум. — URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8442d4b4-c572-4782-9759-88eeed155fe0&04
7. Лапина И.А., Добрытонова Ю.Э., Таранов В.В., Чирков Т.Г. Антикоагулянтное ведение беременных с коронавирусной инфекцией // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2020. — №4. — С. 109–113.

Элевит 1

Регистрация. Биологически активная добавка.

Состав. Одна таблетка содержит: витамин А (770 мкг), В₁ (1,4 мкг), В₂ (1,4 мкг), В₅ (6 мкг), В₆ (1,9 мкг), В₉ (2,6 мкг), С (85 мкг), D (5 мкг), E (10 мкг), ниацин (18 мкг), кальция L-метилфолат (451 мкг), биотин (30 мкг), кальций (125 мкг), магний (100 мкг), железо (14 мкг), медь (1 мкг), йод (150 мкг), цинк (11 мкг), марганец (2 мкг), селен (60 мкг).

Показания. В качестве дополнительного источника

витаминов А, В₁, В₂, В₅, 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.

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. 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 [Epub 2015 Aug. 11] [PMID: 26260406]
2. Batool A.H., Zulfiqar 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. 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]

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, тиамина 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 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.

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., 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. [Epub 2015 Aug. 11] [PMID: 26260406]
2. Batool A.H., Zulfar 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., Hinkie 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]

Эпиген Интим (спрей)

Статус регистрации. Лекарственное средство.

Состав. В 100 мл препарата содержится 0,1 г глицирризиновой кислоты активированной.

Показания.

- Лечение вирусной инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, простого герпеса I и II типов, *Varicella Zoster*, цитомегаловирусом в составе комплексной терапии.
- Профилактика и лечение остроконечных кондилом и патологических состояний шейки матки, вызванных вирусом папилломы человека, цитомегаловирусом.
- Профилактика и лечение заболеваний, сопровождающихся снижением местного иммунитета, в том числе неспецифического и кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза в составе комплексной терапии.

- При явлениях дискомфорта в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением и сухостью слизистых оболочек, в том числе после полового акта, при недостаточности функции яичников.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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.

Производство по заказу: «Хемигруп Франс, С.А.», 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. Соловьёва А.В. с соавт. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием // *Акушерство и гинекология*. 2018. №11.

Научно-практическое издание

**НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В АНАМНЕЗЕ:
РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПОДГОТОВКА К СЛЕДУЮЩЕЙ ГЕСТАЦИИ
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МАРС**

ВЕРСИЯ 2.0

Информационное письмо

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

Креативный директор: Виталий Генрихович Кристал

Редакционный директор: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Ответственные секретари редакции: Надежда Васильева, Ольга Еремеева, Мария Кириченко
Ответственные издательские редакторы: Сергей Дьяконов, Мила Мартынова, Дарья Яцышина,

Виктория Москвичёва, Ольга Быкова

Препресс-директор: Нелли Демкова

Руководитель группы дизайна: Абдулатип Латипов

Выпускающий редактор: Варвара Лосева

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скуточкина

Вёрстка: Галина Калинина

Корректор: Елена Соседова

Принт-менеджер: Елена Мацнева

Подписано в печать 26.11.2021

Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90 1/16. Объём 4 усл. печ. листа. Тираж 20 000 экз. Заказ №3904

ООО «Медиабюро Статус презенс»

105082, г. Москва, пер. Спартаковский, д. 2, стр. 1, подъезд 9

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красновзвёздная, д. 7А, оф. 3





Интеллектуальная элита репродуктивной медицины

 mars-repro.ru

 info@mars-repro.ru

 spnavigator.ru

Широкий спектр лабораторных и инструментальных методов диагностики

Скрининг для выявления патогенной
и условно-патогенной микрофлоры урогенитального
тракта

Диагностика инфекций, передаваемых половым путем

Жидкостная цитология и консультация по готовым
цитологическим препаратам

Тесты для обнаружения и дифференцировки типов
вируса папилломы человека

Гистоморфологическая диагностика новообразований
шейки матки

Анализ на онкомаркеры (по показаниям)

Лабораторные исследования в рамках
прегравидарной подготовки

Скрининг при беременности

Диагностика бесплодия

Лабораторные анализы для определения гормонов
репродукции

УЗИ органов малого таза и молочных желез:



При подготовке
к беременности



Для оценки размеров и темпов
роста фолликулов в яичниках
(фолликулометрия)



Для выявления
беременности
на ранних сроках



При гинекологической
патологии и заболеваниях
молочных желез

