

# Правильный диагноз – лучшая терапия

*Персонафицированному подходу к лечению нарушений менструального цикла в репродуктивном периоде и периоде менопаузального перехода, профилактике ранних потерь и гормональной поддержке беременности при акушерских потерях в анамнезе был посвящен симпозиум, организованный в рамках IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии – 2024».*

## Нарушение менструального цикла: от правильного диагноза к рациональному выбору терапии

**М**енструальный цикл представляет собой один из процессов, регулируемых эндокринной системой. По словам руководителя отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Ирэны Адольфовны ИЛОВАЙСКОЙ, нарушения менструального цикла нередко сигнализируют об эндокринном неблагополучии в организме. К клиническим проявлениям эндокринных нарушений менструального цикла относятся нарушения ритма и качества менструаций вследствие овуляторной дисфункции.

Выделяют следующие эндокринные причины нарушений менструального цикла:

- гипогонадотропный (центральный) гипогонадизм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность, тип I);
- нормогонадотропный гипогонадизм (гипоталамо-гипофизарно-овариальная дисфункция, тип II) вследствие других эндокринных расстройств (нарушение функции щитовидной железы, гиперандрогенемия, ожирение, редкие состояния);
- гипергонадотропный гипогонадизм (овариальная недостаточность, тип III);
- гиперпролактинемический гипогонадизм.

В результате определения уровня прогестерона в прогнозируемой лютеиновой фазе можно получить

информацию, подтверждающую овуляторную дисфункцию, особенно если известен первый день следующей менструации. Нормальный менструальный цикл составляет 24–38 дней, длительность менструации – не более семи дней.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), алгоритм диагностики эндокринных факторов нарушений при менструальном цикле менее 24 и более 38 дней и/или подтверждении овуляторной дисфункции включает определение уровня пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона. На следующем этапе определяют тип овуляторной дисфункции (гиперпролактинемическая, гипогонадотропная, нормогонадотропная, гипергонадотропная).

В рутинной практике обычно имеют место нормогонадотропная овуляторная дисфункция и связанная с ней прогестероновая недостаточность.

Значение прогестерона и его метаболитов в реализации репродуктивной функции организма переоценить сложно. Они участвуют в поддержке лютеиновой фазы, особенно в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), предотвращении ранних потерь беременности, снижении сократительной способности матки, иммуносупрессии, необходимой для имплантации эмбриона. Прогестерон – естественный модулятор

нейрональных ГАМК-рецепторов с антидепрессивным, антистрессовым, анксиолитическим действием.

Из препаратов, способных устранить прогестероновую недостаточность и восстановить регулярный менструальный цикл, эксперт выделила микронизированный прогестерон Утрожестан®. Препарат в дозе 200–400 мг/сут демонстрирует эффективность с 17-го по 26-й день менструального цикла. Регулярный менструальный цикл, восстановившийся у 98% пациенток по окончании лечения, сохраняется через шесть менструальных циклов.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) занимает значимое место среди эндокринных заболеваний, способствующих развитию нормогонадотропной овуляторной дисфункции. Обязательным условием диагностики СПЯ является исключение других заболеваний как причины ановуляции и гиперандрогении.

Лечение нарушений менструального цикла на фоне СПЯ предусматривает не только устранение прогестероновой недостаточности, но и нутритивную поддержку. Нутритивная поддержка при СПЯ и ожирении предполагает изменение рациона питания с повышенным приемом продуктов с альфа-липовой кислотой, а также витамина D<sub>3</sub>, витаминов группы B, фолатов, полифенолов, инозитола и др.

В ряде исследований доказаны метаболические эффекты мио-инозитола. Установлены основные пути внутриклеточной регуляции синтеза половых стероидов с участием изомеров инозитола<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bizzarri M., Monti N., Piombarolo A., et al. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as modulators of ovary steroidogenesis: a narrative review. *Nutrients*. 2023; 15 (8): 1875.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Хрома пиколинат регулирует аппетит. Согласно систематическому обзору и метаанализу 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на фоне приема хрома пиколината улучшаются показатели углеводного обмена<sup>2</sup>.

В метаанализе РКИ продемонстрированы благоприятные эффекты витамина D<sub>3</sub> у пациенток с СПЯ. Прием витамина D<sub>3</sub> при СПЯ способствует снижению уровня С-реактивного белка и соответственно уровня холестерина, а также увеличению толщины эндометрия в отсутствие влияния на уровень тестостерона<sup>3</sup>.

Витажиналь® Инозит содержит пять негормональных элементов (мио-инозитол, фолиевая кислота, хром, витамин D<sub>3</sub>, эпигаллокатехин-3-галлат), которые осуществляют комплексную поддержку при эндокринных нарушениях на фоне метаболических нарушений.

Мио-инозитол (инозит, витамин B<sub>8</sub>) улучшает чувствительность клеток к инсулину и проведение сигналов гормонов репродуктивной системы, способствует стабильности эндометрия.

Фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>) предотвращает развитие гипергомоци-

теинемии и дисфункции эндотелия, противодействует развитию окислительного стресса.

Хром (хрома пиколинат) положительно влияет на углеводный обмен, повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует потере висцерального жира.

Витамин D<sub>3</sub> улучшает стероидогенез и фолликулогенез в яичниках, положительно влияет на метаболизм в эндометрии.

Эпигаллокатехин-3-галлат (экстракт зеленого чая) оказывает сильный противовоспалительный и антиоксидантный эффект, снижает провоспалительные факторы, влияющие на нестабильность эндометрия.

«Безусловно, пациенткам с нормогонадотропной овуляторной дисфункцией, синдромом поликистозных яичников и ожирением можно применять Витажиналь® Инозит», – уточнила И.А. Иловайская.

Рекомендуются следующие схемы применения:

- при нарушении менструального цикла, в том числе СПЯ: 2–4 пакетика-саше в сутки в течение 3–6 месяцев;
- прегравидарной подготовке: 2–4 пакетика-саше в сутки в течение двух-трех месяцев до зачатия;

- бесплодии или перед/во время реализации программ ВРТ: четыре пакетика-саше в сутки в течение 3–6 месяцев до наступления беременности и после наступления беременности в течение первого триместра.

По словам эксперта, накопленный опыт и результаты исследований подтверждают, что клинический эффект инозитола и других компонентов комплекса Витажиналь® Инозит при прегравидарной подготовке наиболее выражен при приеме четырех пакетиков-саше, однако суточная доза комплекса может определяться степенью выраженности клинических проявлений.

Завершая выступление, И.А. Иловайская констатировала, что при нарушениях менструального цикла необходимо гормональное обследование для определения уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (тип овуляторной дисфункции). При нормогонадотропной овуляторной дисфункции первой линией лечения нарушений менструального цикла являются гестагены (микронизированный прогестерон). При гипо- или гипергонадотропной овуляторной дисфункции используют заместительную терапию.

### Трудные ступени менопаузального перехода. Как помочь женщине?

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА начала выступление с определения стадии перименопаузы.

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и за-

вершается с наступлением менопаузы. В этом периоде наблюдаются различные уровни ФСГ, E2, снижение ингибина В и антимюллерова гормона. Этапы репродуктивного старения женщины определяются с помощью системы STRAW+10<sup>4</sup>.

В норме концентрация прогестерона значительно повышается в лютеиновой фазе менструального цикла. При менопаузальном переходе основные

события происходят вне лютеиновой фазы менструального цикла и проявляются в виде повторных пиков эстрадиола в середине и конце лютеиновой фазы и периоде менструации следующего цикла (до 900 пмоль/л), низким уровнем прогестерона во второй фазе цикла, высоким уровнем ФСГ в начале цикла и низким с высоким эстрадиолом во время следующей менструации<sup>5</sup>. В целом избыток эстрадиола и дефицит прогестерона повышают риск гиперплазии эндометрия. В связи с этим в клинических рекомендациях Мин-

<sup>2</sup> Asbaghi O., Fatemeh N., Mahnaz R.K., et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2020; 161: 105098.

<sup>3</sup> Zhang B., Yao X., Zhong X., et al. Vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2023; 9 (3): e14291.

<sup>4</sup> Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19 (4): 387–395.

<sup>5</sup> Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G., et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009; 16 (1): 50–59.

здрави России (2021) предусмотрено назначение монотерапии прогестеронами женщинам в фазе менопаузального перехода или перименопаузе для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла.

По словам эксперта, гормональную терапию следует начинать с диагностической пробы. Пробу прогестероном в дозе 400 мг/сут проводят в течение десяти дней с последующим ожиданием менструальноподобной реакции в течение 14 дней.

Органами-мишенями прогестерона традиционно считаются матка и влагалище, молочная железа, нервная система. Однако необходимо отметить, что прогестерон – не только один из стероидных гормонов, но и предшественник их подавляющего большинства (эстрогены, андрогены, минералокортикоиды и др.)<sup>6</sup>.

Изменения уровней прогестерона в крови не отражают изменений в тканях головного мозга. В настоящее время метаболизм прогестерона и нейроактивных стероидов в головном мозге хорошо изучен. Прогестерон вносит вклад в развитие и старение головного мозга.

Среди метаболитов прогестерона особое внимание привлекает аллопрегнанолон, который участвует в делении и дифференцировке клеток – предшественников нейронов, глиальных клеток, формировании синапсов, миелинизации и ремиелинизации нервного волокна, развитии когнитивных и эмоциональных функций.

Применение микронизированного прогестерона (Утрожестан®) с анксиолитическим действием ассоциируется со снижением тревоги и расстройств настроения. Естественный метаболит 5-альфа-прегнанолон влияет на ГАМК-структуры головного мозга, оказывает нейропротективное, анксиолитическое и седативное действие.

Чем выше уровни прогестерона и аллопрегнанолона, тем ниже уровень кортизола. В лютеиновой фазе при более высоких уровнях прогестерона и его метаболита аллопрегнанолона наблюдаются более низкие концент-

рации кортизола по сравнению с фолликулярной фазой.

Одним из негативных симптомов в периоде пери- и постменопаузы считается нарушение сна. По оценкам, нарушением сна страдают 39–47% женщин в перименопаузе и 35–60% женщин в постменопаузе. Типичными жалобами пациенток с нарушением сна являются частые пробуждения (фрагментация сна), бессонница, трудности засыпания. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами.

Прогестерон при пероральном приеме предотвращает нарушение сна, усиливает его глубину, не влияя на нормальный сон. Важно, что прогестерон действует как физиологический регулятор, а не как снотворный препарат.

Начиная с периода менопаузального перехода у женщин наблюдаются увеличение массы тела и перераспределение жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира, что приводит к возникновению инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Снижение массы тела всего на 5–10% считается достаточным для коррекции нарушений углеводного обмена.

Симптомами инсулинорезистентности выступают избыточный вес и увеличение окружности талии, а также усталость, лабильность, хроническая инфекция, аллергия, очень низкий уровень витамина D<sub>3</sub>, постоянное чувство голода и желание потреблять высококалорийную пищу.

Сон также играет ключевую роль в метаболизме и гомеостазе глюкозы. Недостаток сна приводит к повышению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности. Короткий ночной сон ассоциируется с повышением в крови уровня жирных кислот.

Важную роль на фоне инсулинорезистентности играет диета с обязательным ограничением углеводов, максимальным чувством сытости при употреблении белков, жиров и клетчатки, оптимальным потреблением витаминов и минералов. В целом нормализация параметров метаболизма, поддержание достигнутого веса в течение 2–5 лет и мышечной массы

должны способствовать улучшению качества жизни.

У женщины с ожирением нарушаются пищевые привычки, имеет место дефицит нутриентов. На фоне диеты с ограничением углеводов в пище может возникать дефицит витаминов B, селена, йода, магния, железа, цинка, марганца, хрома. Между тем магний, витамин D<sub>3</sub>, хром снижают инсулинорезистентность.

«Витажиналь® Инозит – комплекс, который обычно рекомендуют пациенткам с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Он содержит микронутриенты с синергичным действием, которые также могут способствовать коррекции инсулинорезистентности у женщин и в периоде менопаузального перехода», – констатирует И.Г. Шестакова.

По словам эксперта, мио-инозитол вполне заслуженно называют женской биологически активной добавкой прежде всего за его способность снижать инсулинорезистентность, стимулировать уменьшение лептина, а следовательно, снижать аппетит и повышать уровень адипонектина – гормона, стимулирующего расщепление жиров. Поэтому у женщин в периоде менопаузы мио-инозитол может быть эффективным средством коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

По данным исследований, у женщин в пери- и постменопаузе с метаболическим синдромом на фоне приема 2 г мио-инозитола в течение шести месяцев наблюдаются улучшение диастолического артериального давления, индекса НОМА, увеличение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Применение мио-инозитола в течение 12 недель приводит к снижению уровней глюкозы и инсулина натощак, нормализации индекса НОМА, общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов.

Изучению функций хрома в организме были посвящены восемь метаанализов и систематических обзоров 58 исследований. Показано, что хром потенцирует эффекты инсулина, активизируя его рецепторы, оказывает

<sup>6</sup> Speroff L. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

антиоксидантный эффект. Потребление хрома снижает уровень глюкозы, количество съедаемой пищи, чувство голода и тягу к жирной пище.

На фоне приема пиколината хрома в течение 3–6 месяцев отмечается снижение уровней глюкозы в плазме и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом.

Пиколинат хрома и витамин D<sub>3</sub> работают в синергизме. Хром в сочетании

с витамином D<sub>3</sub> существенно влияет на инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Хром и витамин D<sub>3</sub> улучшают эндотелиальную функцию за счет снижения уровня гомоцистеина и окислительного стресса.

Одним из самых сильных природных антиоксидантов считается галлат эпигаллокатехина (EGCG). Его применение при метаболическом синдроме способствует улучшению чувстви-

тельности к инсулину и толерантности к глюкозе, стимулированию окисления жиров, уменьшению количества висцерального жира, снижению аппетита, модификации эмульгирования жира в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и ингибирования липогенеза. «Все эти компоненты входят в состав комплекса Витажиналь®. Инозит, поэтому его мы сегодня и берем на вооружение», – пояснила И.Г. Шестакова.

### Персонализированный подход к профилактике ранней потери беременности. Что нового?

**В** настоящее время проблема преждевременных родов остается одной из основных в акушерстве. По данным, представленным доцентом кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Лелой Сергеевной ДЖОХАДЗЕ, частота ранних потерь составляет порядка 10–15% всех родов, в 80% случаев они происходят в первом триместре беременности<sup>7</sup>.

Возраст женщины очень важен в протекании беременности без осложнений и своевременном успешном родоразрешении. Идеальный возраст зачатия у женщины составляет 25–29 лет. Именно на этот возраст приходится минимальный риск выкидыша (до 10%), внематочной беременности, мертворождения<sup>7</sup>.

Согласно систематическому обзору и метаанализу N.A. du Fosse и соавт. (2020)<sup>8</sup>, у мужчин возраст 25–29 лет также считается идеальным для зачатия. Состояние здоровья мужчины влияет на частоту выкидышей, внематочных беременностей, мертворождения.

К факторам, связанным с ранней потерей беременности, относятся возраст матери старше 35 лет и возраст отца старше 40 лет, число потерь беременностей в анамнезе, ожирение

или недостаточная масса тела (индекс массы тела < 18,5 или > 30 кг/м<sup>2</sup>), избыточное потребление кофеина, употребление алкоголя, наркотиков, курение, неблагоприятные условия труда и жизни, хронические заболевания (СПЯ, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), целиакия, острые и хронические инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов, заболевания матки (аномалии развития, миома, операции на шейке матки, внутриматочные синехии), лихорадка (> 38 °C), дефицит фолиевой кислоты.

Не случайно в клинических рекомендациях «Нормальная беременность», одобренных Минздравом России (2023), появился раздел, посвященный прегравидарной подготовке.

Одним из важных направлений прегравидарной подготовки, находящихся в зоне ответственности врача акушера-гинеколога, является своевременная иммунизация женщин, планирующих беременность. Вакцинация против краснухи, ветряной оспы, кори, гриппа в сезон, АДС-М и гепатита В проводится как минимум за месяц до зачатия (по инструкции к живым вакцинам – за три месяца), поэтому в течение этого времени необходимо обеспечить женщине надежную контрацепцию.

Потребность в дополнительных консультациях узких специалистов

определяется индивидуально (эпилепсия, сердечно-сосудистые заболевания, астма, фенилкетонурия, аутоиммунные заболевания, психические патологии, анафилаксия в анамнезе). При наличии наследственных заболеваний может быть рекомендована консультация генетика. При наличии тромбозов у пациентки или родственников первой линии проводится обследование на врожденные тромбофилии.

Целесообразно уточнять у пациентки информацию о контакте с тератогенами, а также приеме лекарственных средств.

Прегравидарная подготовка женщин с риском повторной потери беременности и привычным невынашиванием имеет свои отличия. Следует признать, что в 50% случаев причины повторных потерь беременностей неизвестны. Причинами могут быть генетические, иммунологические факторы, маточный (анатомический) фактор, а также эндокринные, инфекционные факторы.

Пациенткам безотягощенного анамнеза или с одной потерей в анамнезе проводится стандартная прегравидарная подготовка. Согласно российским и европейским рекомендациям, пациенткам с привычным невынашиванием беременности выполняется расширенное обследование с диагностическим поиском антифосфолипидного синдрома, аномалии матки, антинуклеарного фактора, целиакии и т.д.

<sup>7</sup> 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; 364: l869.

<sup>8</sup> Du Fossé N.A., van der Hoorn M.-L.P., van Lith J.M.M., et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2020; 26 (5): 650–669.



Корректировка нутритивного статуса женщины актуальна на этапе планирования беременности, во время беременности и в послеродовом периоде. Всем женщинам необходимо восполнить дефицит фолатов и калия йодида. Нередко возникает потребность в витамине D<sub>3</sub>, железе, омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах (ПНЖК) (докозагексаеновая кислота, ДГК), кальция.

Здоровым женщинам достаточно принимать 400 мкг фолиевой кислоты в сутки, женщинам с ожирением – 800 мкг/сут, пациенткам с сахарным диабетом 1–2-го типов, заболеваниями ЖКТ – 1 мг/сут. Женщинам, имеющим в анамнезе рождение ребенка с пороком нервной трубки либо принимающим противозастывающие препараты, показан прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сут.

Две-три еженедельные порции рыбы с высоким содержанием ДГК и низким содержанием ртути оптимальны для получения ДГК, которая участвует в улучшении механизмов плацентации. Однако большинство беременных не имеют возможности несколько раз в неделю потреблять рыбу с достаточным содержанием ДГК, поэтому им предлагается принимать добавки или обогащенные продукты для достижения потребления ДГК 200–300 мг/сут.

Применение ДГК на ранних сроках беременности способствует улучшению механизмов плацентации, развитию спиральных артерий, снижению риска развития преэклампсии и плацентарной недостаточности. Рекомендуемая доза ДГК входит в состав сбалансиро-

ванного комплекса жизненно важных элементов Витажиналь® Мама.

Кровяные выделения из половых путей до 20 недель беременности могут быть обусловлены имплантацией, патологией влагалища, матки или шейки матки, трофобластической болезнью, ранней потерей беременности или внематочной беременностью. Необходимо провести тщательную диагностику, чтобы выбрать оптимальную стратегию лечения.

Лечение угрожающего выкидыша предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов. Немедикаментозное лечение предусматривает соблюдение лечебно-охранительного режима с ограничением физической нагрузки, правильным режимом сна и бодрствования и ограничением половой жизни. Медикаментозная терапия представлена препаратами дротаверина, транексамовой кислоты и гестагенов.

Эффективность дротаверина при угрожающем выкидыше не доказана, поэтому его назначают по требованию при наличии жалоб с целью уменьшения спазмов гладкой мускулатуры. Транексамовая кислота в основном применяется в акушерстве на более поздних сроках беременности или при послеродовом кровотечении. Ее можно использовать при наличии обильных кровяных выделений на фоне угрожающего выкидыша. Гестагены являются основными препаратами для сохранения беременности. Микронизированный прогестерон либо дидрогестерон назначают при привычном выкидыше, угрожающем выкидыше и беременности с помощью ВРТ.

Внутритивной доказательной базой обладает микронизированный прогестерон. В РКИ PROMISE и PRISM применение микронизированного прогестерона ассоциировалось со значительным повышением частоты живорождений у женщин с одним и более выкидышами в анамнезе и вагинальными кровотечениями в первом триместре<sup>9,10</sup>.

Микронизированный прогестерон обладает эффектами эндогенного прогестерона. Безопасность микронизированного прогестерона подтверждена результатами восьми РКИ (n = 12 672).

Между тем оценка глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения выявила значительное количество сообщений о врожденных дефектах при использовании дидрогестерона. У женщин, применявших дидрогестерон в циклах ВРТ, в пять раз и более увеличивалась частота пороков сердца и ЖКТ. Необходимы дальнейшие исследования.

«Сегодня беременность – это территория микронизированного прогестерона. Вероятно, мы должны отказаться от дидрогестерона», – констатировала Л.С. Джохадзе. Не случайно в рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE, 2020), Европейского общества специалистов по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2023) и других обществ микронизированный прогестерон показан при угрожающем выкидыше у пациенток с потерями беременности в анамнезе.

### Беременность при отягощенном акушерском анамнезе. Гормональная поддержка и коррекция рациона

По мнению заведующей кафедрой клинической фармакологии с курсом пропедевтики внутренних болезней – директора Института

профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора Евгении Валерьевны ШИХ,

женщины с осложненным анамнезом представляют группу риска по развитию преэклампсии.

Гипертензивные расстройства, включая гестационную гипертензию и преэклампсию, ежегодно поражают порядка 18 млн беременных в мире. По оценкам, 10–15% всех случаев материнской смертности

<sup>9</sup> Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (22): 2141–2148.

<sup>10</sup> Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. N. Engl. J. Med. 2019; 380 (19): 1815–1824.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

в мире связаны с преэклампсией или эклампсией, что составляет по меньшей мере 70 000 смертей в год. По данным Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности на протяжении последнего десятилетия.

В исследовании PROMISE сравнивали эффективность вагинального прогестерона и плацебо в первом триместре для профилактики выкидыша у 836 женщин с привычным невынашиванием беременности, причина которого не установлена. Вторичной конечной точкой считалось снижение риска преэклампсии. Исследование показало снижение риска преэклампсии на 25% в группе прогестерона (Утрожестан®) (относительный риск (ОР) 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,29–1,96)<sup>9</sup>.

В исследовании PRISM сравнивали эффективность вагинального прогестерона и плацебо для профилактики выкидыша более чем у 4000 женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре. Результаты достижения вторичного исхода продемонстрировали снижение риска преэклампсии на 37% в группе прогестерона (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39–1,01)<sup>10</sup>.

В систематический обзор и метаанализ были включены данные 11 РКИ с участием 11 640 женщин на сроке беременности от шести до 36 недель. Исследователи анализировали количество гипертензивных осложнений и количество преэклампсий на одну рандомизированную женщину<sup>11</sup>. Авторы обзора выделили две группы. В одну из них вошли женщины, начавшие принимать вагинальный микронизированный прогестерон в первом триместре беременности, когда добавление экзогенного прогестерона могло повлиять на плацентацию. В другую группу были включены женщины, начавшие прием вагинального

микронизированного прогестерона во втором и третьем триместрах, когда добавление экзогенного прогестерона вряд ли могло повлиять на плацентацию.

Систематический обзор и метаанализ показали преимущество применения вагинального микронизированного прогестерона в первом триместре беременности. Согласно полученным данным, вагинальный микронизированный прогестерон при начале терапии в первом триместре беременности на 29% снижает риск гипертензивных расстройств и на 39% – риск преэклампсии по сравнению с плацебо. При этом вагинальный прогестерон при начале терапии во втором и третьем триместрах беременности не привел к каким-либо отличиям в частоте гипертензивных расстройств и преэклампсии по сравнению с плацебо. Установлено, что наибольший эффект достигается при использовании микронизированного прогестерона (Утрожестан®) в дозе 400 мг два раза в сутки. Результаты анализа ограничиваются вагинальными лекарственными формами прогестерона, поэтому их нельзя распространять на другие препараты прогестерона. Полученные доказательства не выявили отличий в частоте гипертензивных расстройств и преэклампсии у женщин, получавших вагинальный прогестерон во втором и третьем триместрах беременности, что указывает на критическую важность раннего начала применения прогестерона для обеспечения защитного эффекта.

Авторы определили предполагаемые механизмы благоприятного воздействия прогестерона на риск развития гипертензивных расстройств и преэклампсии:

1) переход от иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа, что обуславливает противовоспалительный эффект;

2) регулирование адаптации сердечно-сосудистой системы матери во время беременности;

3) сосудорасширяющее действие прогестерона, которое реализуется за счет оксида азота (NO) и определенных простагландинов (P<sub>g</sub>12);

4) нормализация функции желтого тела при назначении на ранних этапах с последующей нормализацией уровня прогестерона и возможностью частичной коррекции неполноценной имплантации<sup>11</sup>.

Таким образом, был сделан вывод, что использование вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®) у женщин с угрозой выкидыша на сроке до 20 недель может снизить риск развития преэклампсии в более поздние сроки гестации.

Следует отметить, что у женщин с преэклампсией снижен уровень ДГК. Изучение диеты в первом триместре в когорте из 1718 женщин подтвердило снижение риска преэклампсии у беременных с более высоким потреблением ДГК. Снижение уровня ДГК в материнских эритроцитах является одним из ключевых факторов, влияющих на стабильность мембран, и лежит в основе патофизиологии преэклампсии.

В 2018 г. был опубликован Кокрейновский обзор, согласно которому прием омега-3 ПНЖК (ДГК) на ранних сроках беременности способствует снижению: на 42% риска ранних преждевременных родов (до 34-й недели), на 11% – риска преждевременных родов (до 37-й недели), на 10% – риска рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г)<sup>12</sup>. Кроме того, своевременный прием ДГК снижает риск перинатальной смертности.

В ряде недавно опубликованных исследований подтверждена защитная роль омега-3 ПНЖК (ДГК) при приеме на ранних сроках беремен-

<sup>11</sup> Melo P, Devall A., Shennan A.H., et al. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2024; 131: 727–739.

<sup>12</sup> Middleton P, Gomersall J.C., Gould J.C., et al. Aut Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 11 (11): CD003402.

ности в отношении риска развития преэклампсии. Применение ДГК на ранних сроках беременности способствует улучшению механизма плацентации, развитию сосудов в ворсинах хориона и трофобласта, развитию спиральных артерий и предотвращению эндотелиальной дисфункции в сосудах плаценты, снижению риска развития плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Омега-3 ПНЖК изменяют ацетилирование гистонов и тем самым подавляют действие транскрипционного фактора NF-κB на регулируемые им гены иммунного ответа и апоптоза. Ранняя активация данного фактора может приводить к потере беременности на различных сроках<sup>13</sup>.

Согласно международным и российским рекомендациям по приему ДГК беременными и кормящими матерями, ДГК рекомендуется принимать по 200–300 мг/сут дополнительно к ежедневному рациону уже с этапа подготовки беременности.

Существуют определенные технологические особенности получения омега-3 ПНЖК. Необходимыми считаются высококачественное первичное сырье, уникальная технология очистки, высокая стабильность. Именно такими технологическими особенностями отличается производство омега-3 ПНЖК компании Besins. Более того, использование запатентованной технологии Qualitysilver делает возможным получение высококонцентрированных омега-3 ПНЖК, что позволяет уменьшить размер капсул комплекса и облегчить процесс их приема.

Профилактике преэклампсии также способствует прием витамина D<sub>3</sub>. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют беременным принимать витамин D<sub>3</sub> в дозе 200 МЕ в день. Это может способствовать снижению риска преэклампсии, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела.

Известно, что среднее потребление йода жителями России составляет всего 40–80 мкг/сут, что в три раза меньше установленной нормы. Восполнение недостатка йода с ранних сроков беременности ведет к коррекции таких патологий, как врожденные аномалии развития плода и эндемический кретинизм.

Состав комплекса Витажиналь® Мама наиболее полно соответствует клиническим рекомендациям Минздрава России «Нормальная беременность» и клиническому протоколу МАРС «Прегравидарная подготовка».

Состав комплекса разработан специально для обеспечения организма женщины в период подготовки к зачатию, беременности и лактации только самыми необходимыми компонентами в физиологически необходимых дозах. Витажиналь® Мама содержит пять компонентов, демонстрирующих разумный синергизм.

Сочетание витамина D<sub>3</sub> и омега-3 ПНЖК влияет на снижение уровня провоспалительных цитокинов и препятствует развитию окислительного стресса. Совместная дотация йода и омега-3 ПНЖК способствует профилактике макросомии плода и впоследствии ожирения у ребенка. Совместное применение фолиевой кислоты и омега-3 ПНЖК направлено на профилактику плацентарной недостаточности. Сочетание витамина E и омега-3 ПНЖК предотвращает окисление полиненасыщенных жирных кислот.

Все входящие в состав комплекса Витажиналь® Мама микронутриенты обладают убедительной доказательной базой в периконцепционном периоде.


Витажиналь® Мама и Витажиналь® Инозит – комплексы с синергичным составом элементов для здоровья мамы и малыша. Витажиналь® Мама предназначен для женщин, у которых беременность протекает физиологично. Витажиналь® Инозит, содержащий компоненты, благоприятно влияющие на углеводный обмен, рекомендуется назначать

женщинам с нарушениями углеводного обмена.

Одним из современных подходов к восстановлению чувствительности клеток к гормонам являетсянутрицевитический в виде использования инозитолов. В клинической практике мио-инозитол широко применяется для восстановления регулярного менструального цикла у женщин с СПЯ. Исследователи также сообщают о важности мио-инозитола для здоровья новорожденных, его способности усиливать протективную активность фолиевой кислоты в отношении развития дефектов нервной трубки.

Сегодня известно, что мио-инозитол регулирует 120 белков, которые в свою очередь являются регуляторами репродуктивной системы человека.

Мио-инозитол в составе комплекса Витажиналь® Инозит способствует уменьшению выраженности гирсутизма и гиперандрогении, влияет на уровень инсулина, толерантность к глюкозе, овуляцию, концентрацию андрогенов в сыворотке крови у женщин с СПЯ. Использование мио-инозитола увеличивает частоту наступления беременности у пациенток с бесплодием. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США включило мио-инозитол в перечень общепризнанных безопасных соединений.

Подводя итог, профессор Е.В. Ших отметила, что новые тенденции по профилактике преэклампсии предусматривают использование микронизированного прогестерона Утрожестан®, а также омега-3 ПНЖК (ДГК), витамина D<sub>3</sub> с первого триместра беременности. Сегодня в распоряжении акушеров-гинекологов имеются витаминно-минеральные комплексы Витажиналь®: Витажиналь® Мама можно рекомендовать женщинам с физиологически протекающей беременностью, Витажиналь® Инозит – женщинам с нарушениями углеводного обмена. 

<sup>13</sup> Gómez-Chávez F., Correa D., Navarrete-Meneses P., et al. NF-κB and its regulators during pregnancy. Front. Immunol. 2021; 12: 679106.



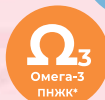
# Витажиналь® Мама

БАЗОВЫЙ КОМПЛЕКС МИКРОНУТРИЕНТОВ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И МАЛЫША<sup>1-3</sup>



Поддержка при:

- планировании беременности
- беременности
- кормлении грудью



Подробная информация на сайте [Витажиналь.рф](http://Витажиналь.рф)

\* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

1. Инструкция по применению биологически активной добавки Витажиналь®

2. Е.В. Ших, А.А. Махова, "Эндемичность территории по дефициту микронутриентов, как критерий формирования состава базового ВМК для периконцепционного периода", Акушерство и гинекология, №10, 2018

3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол [авт.-разраб. Радзинский В.Е. и др.]. М.: Редакция журнала Status praesens, 2016. - с. 5-43



ТЕПЕРЬ  
В НОВОЙ  
УПАКОВКЕ!



## ВИТАЖИНАЛЬ® ИНОЗИТ

СИМФОНΙΑ  
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Микронутриенты для поддержки:

- менструальной функции и гормонального фона
- подготовки к беременности и ЭКО
- углеводного и липидного обмена
- здоровья кожи и волос



Подробная информация  
на сайте [Инозит.рф](http://Инозит.рф)

\*экстракт листьев зеленого чая, 1. Листок-вкладыш к БАД «Витажиналь® Инозит», ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

**BESINS**  
HEALTHCARE

На вашей стороне. Ради жизни

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

Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ