

Поздний репродуктивный возраст и современные технологии

Для цитирования: Поздний репродуктивный возраст и современные технологии. Гинекология. 2019; 21 (4): 27–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190563

Conference Proceedings

Late reproductive age and modern technology

For citation: Late reproductive age and modern technology. Gynecology. 2019; 21 (4): 27–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190563

I Национальный конгресс по менопаузе с международным участием, проходивший на площадке ФГБУ «Научный Медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, собрал множество специалистов разных направлений. На мероприятии были проработаны международные и клинические рекомендации по проблеме менопаузы, аспекты применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), проблемы лечения остеопороза, урологических нарушений, предложены концепции поддержания здоровья женщин старшего репродуктивного возраста и др.

Возможности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин в перименопаузе осветила **Ксения Владиславовна Краснополянская** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

Сегодня в мире прослеживается эволюция репродуктивного поведения: женщины все чаще стали откладывать материнство «на потом». К помощи ВРТ прибегают женщины позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) и ранней пременопаузы (старше 40 лет). В этом возрасте повышается частота осложнений процедуры, в частности бедного ответа на стимуляцию яичников. Качество полученной яйцеклетки нередко оставляет желать лучшего. В программах используются высокие дозы гонадотропинов, у пациенток происходит повышение уровня прогестерона и нарушается трансформация преградивающего эндометрия – все эти факторы приводят к снижению имплантационного потенциала эмбрионов и к минимальной частоте наступления беременности. В перименопаузе этот показатель составляет лишь 5%, а вероятность родов еще меньше. С возрастом матери растет и процент хромосомной патологии эмбрионов. Так, в 41–42 года доля анеуплоидий составляет 80%. Ситуацию помогает улучшить использование донорских половых клеток.

В перименопаузе у пациенток все реже встречается сохраненный менструальный цикл – чаще женщины страдают олиго- и аменореей. Для оценки толщины и состояния эндометрия в период подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) широко используется заместительная гормональная терапия как в циклическом, так и в непрерывном режиме, в частности эстрогены и дидрогестерон (перорально или внутримышечно). Согласно программам, параллельно проводится УЗИ-мониторинг эндометрия. Очень важно проведение качественной поддержки лютеиновой фазы препаратами прогестерона. Наряду с ранее широко применявшимися препаратами инъекционного и вагинального биоидентичного прогестерона, сегодня также продемонстрировал высокую эффективность в ЭКО дидрогестерон, который зарегистрирован и широко применяется в циклах ЭКО уже более чем в 50 странах мира.

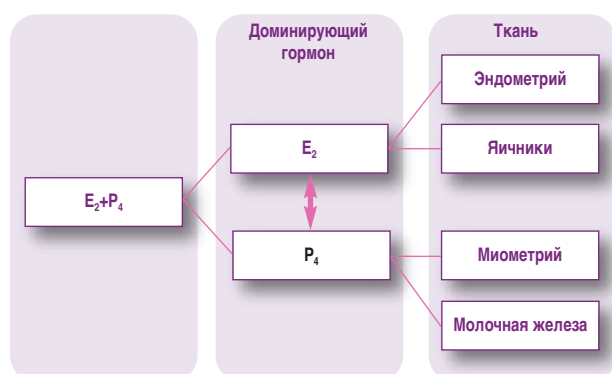
Карева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – продемонстрировала

сравнительные характеристики гестагенов, входящих в состав комбинированной МГТ. Известно, что ядерные рецепторы прогестерона относятся к общей группе, в которую входят также глюко-, минералкортикоидные и андрогенные рецепторы. Нейтральным профилем активности обладают прогестерон и дидрогестерон (за счет быстрого метаболизма), антиандрогенным – ципротерон, диеногест, дроспиренон, номегестрел, андрогенным – медроксипрогестерона ацетат и левоноргестрел, а антиминералкортикоидным – дроспиренон. В препаратах МГТ основную функциональную нагрузку берет на себя эстрогенный компонент, а гестаген «прикрывает» эндометрий от гиперпластических процессов и нивелирует неблагоприятные эффекты эстрогенов, в частности влияние на свертывающую систему крови или ткань молочной железы (рис. 1).

С фармакологической точки зрения прогестерон и дидрогестерон – самые слабые лиганды прогестагеновых рецепторов – обладают самым незначительным эффектом пролиферации, остальные гестагены – сильные лиганды – напротив, вызывают пролиферацию и повышают вероятность развития рака молочной железы (РМЖ), яичников, шейки матки.

Что касается кардиоваскулярных рисков, то известно, что эстроген обладает кардиовазопротекторным действием, но при этом повышает экспрессию факторов коагуляции. Снижение степени атерогенности крови при использовании циклической МГТ происходит стабильно к 9–12 мес терапии и проявляется в снижении уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижении индекса атерогенности. При продолжительности постменопаузы более 5 лет позитивное влияние МГТ на сердечно-сосудистую систему достигается чуть позже. Что касается свойств гестагенного компонента в составе МГТ, синтетические вещества ухудшают толерантность к глюкозе, способствуют развитию инсулинорезистентности, в то время как прогестерон и дидрогестерон не оказывают негативного влияния на углеводный обмен. Нейтральные и антиандрогенные гестагены не блокируют положительное действие эстрогенов на липидный и углеводный обмен, поэтому обладают более высоким профилем безопасности в плане отдаленных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования, в котором было проанализировано влияние эстрадиола/дидрогестерона и тиболона на липидный спектр крови, показали снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП и повышение содержания ЛПВП на фоне 2-летнего приема комбиниро-

Рис. 1. «Зависимость» пролиферативных процессов разных тканей от гормонов.
Fig. 1. "Dependence" of proliferative processes of different tissues on hormones.



Примечание. E₂ – эстрадиол, P₄ – прогестерон.
Note. E₂ – estradiol, P₄ – progesterone.

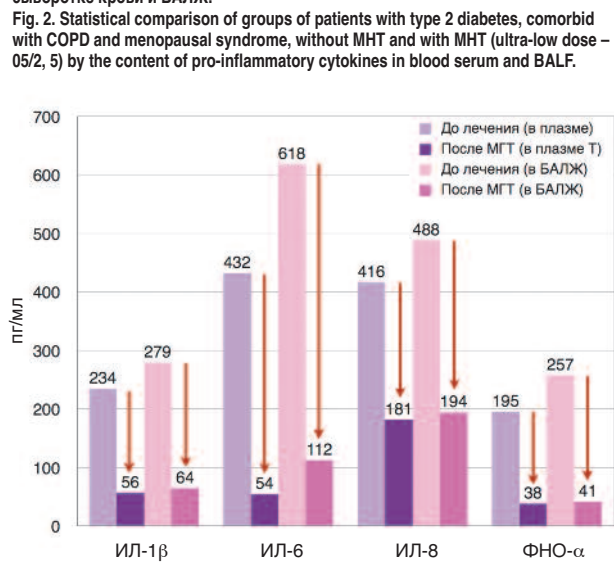
ванного препарата (по сравнению как с тиболоном, так и с плацебо). Еще одним качеством дидрогестерона становится его способность влиять на концентрацию ключевого ангиопротективного фактора – оксида азота (NO): так, устойчивый метаболит дигидродидрогестерон увеличивает синтез NO.

Интересно также изменение содержания провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и интерферона γ, играющих немаловажное значение в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и сыворотке крови под влиянием ультра-низкодозированной МГТ (0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини). Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении повышенного содержания всех исследованных цитокинов (рис. 2). Это позволяет сделать вывод, что для пациенток, климактерические симптомы которых протекают на фоне ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД, рациональным становится прием препаратов с нейтральными гестагенами (см. таблицу). При выборе между прогестероном и дидрогестероном важно учитывать, что последний обладает лучшими характеристиками безопасности и имеет меньше противопоказаний к назначению.

Важным становится оценка состояния сердечно-сосудистой системы перед наступлением климактерия. Так, если женщина не испытывала проблем в этом вопросе, с помощью МГТ можно добиться профилактического эффекта. Если прием МГТ инициируют в начале менопаузы при отсутствии или минимальных проявлениях ишемической болезни сердца, развитие негативных эффектов маловероятно. При выраженных повреждениях артерий сердца назначение МГТ может привести к усугублению ситуации. Важно также учитывать дозу, тип, путь введения и сроки приема МГТ. Что касается отмены препаратов, показано, что у женщин от 50 до 60 лет отказ от МГТ через 1–2 года приносит больше вреда, чем пользы. Если женщина здорова, она может продолжать терапию до тех пор, пока это будет необходимо.

Ведению беременности в позднем репродуктивном периоде был посвящен доклад доктора медицинских наук **Павла Васильевича Козлова**, профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Неблагоприятная популяционная статистика репродуктивных потерь связана в первую очередь со спорадическими мутациями, обусловленными анеуплоидией; примерно 30–40% потерь не имеют явных хромосомных нарушений, при этом назначение фолиевой кислоты не предотвращает невынашивание у женщин с неуточненным привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Увеличение возраста родителей (женщины –

Рис. 2. Статистическое сравнение групп пациентов с СД 2, коморбидным с ХОБЛ и климактерическим синдромом, без МГТ и с проведением МГТ (ультра-низкодозированная – 05/2,5) по содержанию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАЛЖ.
Fig. 2. Statistical comparison of groups of patients with type 2 diabetes, comorbid with COPD and menopausal syndrome, without MHT and with MHT (ultra-low dose – 05/2, 5) by the content of pro-inflammatory cytokines in blood serum and BALF.



старше 35 лет, мужчины – старше 40 лет) и «старение» гамет до оплодотворения повышает вероятность бесплодия и репродуктивных потерь. К возрастассоциированным причинам относят снижение овариального резерва яичников, снижение продуцирования цитокинов Т-хелперов 2, рост генитальной (миома матки, эндометриоз) и экстрагенитальной (артериальная гипертензия, эндотелийзависимая патология – СД, антифосфолипидный синдром, нефрит, ожирение) патологии.

В вопросе самопроизвольного прерывания беременности огромное значение придается тромбофилическому состоянию – наличие наследственных, приобретенных, ятрогенных и лекарственных форм, а также эндотелийзависимой экстрагенитальной патологии. Согласно приказу Минздрава России, пациенткам с выявленной наследственной тромбофилией высокого риска развития венозных тромбозомболических осложнений (вне зависимости от наличия клинической симптоматики), а также с другими видами бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии иных факторов риска следует как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности (а также на протяжении всей беременности, родов и 6 нед послеродового периода) рекомендовать низкомолекулярный гепарин с профилактической целью. В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии иных факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения низкомолекулярного гепарина, однако профилактику следует осуществлять в послеродовом периоде.

Пациенткам с признаками антифосфолипидного синдрома, который встречается при ПНБ в 15–20%, следует назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) до зачатия и профилактические дозы гепарина с даты получения положительного результата теста на беременность.

При выявлении инфекционного генеза ПНБ вопрос о назначении антибиотиков с профилактической или терапевтической целью решается индивидуально.

Эндокринные факторы невынашивания включают некомпенсированный гипотиреоз, инсулинорезистентность, СД, гиперпролактинемия и в 24–35% – так называемую прогестероновую недостаточность (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, рецепторная дисфункция эндометрия, аутоенсибилизация к прогестерону). НЛФ формируется при применении ВРТ, предполагающих стимуляцию яичников (вне зависимости от протокола), по следующим

Спектр безопасности гестагенов ¹⁻⁴ Gestagen Safety Spectrum ¹⁻⁴			
Потребности и особенности пациентки	Дидрогестерон	Прогестерон	Синтетические гестагены
Одобен Минздравом России при нарушениях менструального цикла	+	+	-
Не подавляет овуляцию	+a	-	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	±b	-b
Разрешен при риске тромбозов	+	-	-
Разрешен при СД	+	±c	±c
Разрешен при РМЖ	+	-	-
Прием препарата не зависит от приема пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	-	+
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп – не влияет на их эффективность	+	-	-
Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью	+	-	+
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	-	-
Примечание. «+» – да, «±» – с ограничениями, «-» – нет, а – в обычной дозировке, b – дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенными прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом ² ; c – нельзя при СД с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию. ¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. ³ Schindler A.E. Maturitas 2009; 65: S3–S11. ⁴ Сайт grls.rosminzdrav.ru, доступ 20.08.2018. ⁵ Rizner TL et al. Steroids 2011; 76 (6): 607–15. Note. “+” – yes, “±” – with restrictions, “-” – no, a – in the usual dosage, b – dydrogesterone has a less pronounced antiandrogenic effect than progesterone, and combined oral contraceptives with antiandrogenic progestins have a pronounced antiandrogenic effect ² ; c – not for diabetes with complications, may affect hypoglycemic therapy. ¹ Instructions for the medical use of the drug Dufaston® from 02.26.2018, film-coated tablets. ² Instruction for the medical use of the drug Utrozhestan® from 06/16/2017. ³ Schindler A.E. Maturitas 2009; 65: S3 – S11. ⁴ Website grls.rosminzdrav.ru, access 20.08.2018. ⁵ Rizner TL et al. Steroids 2011; 76 (6): 607–15.			

причинам: сверхфизиологические дозы эстрадиола в ранней лютеиновой фазе вызывают мультифолликулярный рост при стимуляции яичников, что подавляет секрецию лютеинизирующего гормона и продукцию прогестерона желтым телом; применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (агонистов или антагонистов) нарушает пульсативную секрецию лютеинизирующего гормона, обуславливая недостаточный синтез прогестерона. Именно поэтому поддержка лютеиновой фазы является стандартной практикой при проведении ЭКО/ВРТ. Применение прогестерона в лютеиновой фазе циклов ЭКО повышает показатели наступления беременности и исходы в сравнении с отсутствием такой терапии. При этом гестагенную поддержку нужно осуществлять до 12-й недели беременности.

Согласно рекомендациям Минздрава России, нельзя одновременно назначать препараты, имеющие однонаправленное фармакологическое действие. Проведенные в 2017–2018 гг. многоцентровые рандомизированные исследования LOTUS I и LOTUS II эффективности, безопасности и переносимости пероральной формы дидрогестерона (30 мг/сут) в сравнении с вагинальной формой микронизированного прогестерона (600 мг/сут в виде капсул и 90 мг/сут в виде геля) продемонстрировали большую частоту наступления беременности и успешных родов при применении дидрогестерона, чем вагинального прогестерона. Метаанализ 2016 г., посвященный применению прогестагенов по сравнению с плацебо или отсутствием терапии угрожающего выкидыша, показал достоверное снижение риска прерывания беременности при приеме дидрогестерона [1,2]. По данным рандомизированных клинических исследований дидрогестерон повышает частоту живорождения при угрожающем выкидыше с 72% до 88% (OR = 1,22; $p < 0,05$) [3], а при привычном выкидыше – с 83% до 93% (OR = 1,12; $p < 0,05$) [4], в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон, согласно исследованиям 2015 и 2019 гг., достоверного эффекта не продемонстрировал [5–7]. Благодаря разнице в эффективности дидрогестерон при применении во время беременности по зарегистрированным показателям может дать для России демографический эффект в виде рождения дополнительно 23 тыс. детей ежегодно [8].

При этом, согласно рекомендациям Минздрава России, дозировку препаратов, установленную инструкцией, пре-

вышать недопустимо: избыточные дозы препаратов блокируют рецепторы, нарушая их чувствительность, что может спровоцировать прерывание беременности. Схема назначения дидрогестерона такова: при угрожающем выкидыше – 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов; при привычном выкидыше – 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозировки. При этом мировым медицинским сообществом подтверждено отсутствие эффекта от прогестеронотерапии у пациенток с необъяснимым генозом ПНБ, для профилактики преждевременных родов и при отслойке хориона в I триместре беременности, но нет никакого сомнения в необходимости назначения такого лечения при профилактике и лечении у пациенток с тремя и более выкидышами в анамнезе или при терапии истмико-цервикальной недостаточности.

Психологические аспекты онкофобии у врачей и пациентов и возможность назначения МГТ онкологическим пациентам осветила **Наталья Николаевна Стеняева** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Данные популяционных исследований показывают, что от 1/3 до 1/2 опрошенных людей боятся онкологических заболеваний больше, чем любых других патологий, в том числе сердечно-сосудистых. Выявлено, что в ряде случаев онкофобия препятствует поиску помощи и прохождению скрининга, правда, в других случаях она оказывает стимулирующее воздействие. Стоит различать беспокойство пациентов и онкофобию – патологический страх онкологических заболеваний, обусловленный представлениями о раке как о неизлечимой болезни с тяжелыми страданиями больных в терминальной стадии. В медицинском сообществе вопросы назначения МГТ пациентам с онкологическими заболеваниями в анамнезе и влияния такого типа терапии на канцерогенез также стоят очень остро.

Системная менопаузальная эстрогенсодержащая терапия доступна уже более полувека. Исследование WHI вначале показало неблагоприятное соотношение рисков и преимуществ приема МГТ для здоровья женщин, однако повторный анализ результатов позволил пересмотреть получен-

ные выводы: так, было показано снижение смертности от всех причин у женщин, использующих МГТ, на 20–40% при начале терапии в течение первых 10 лет после наступления менопаузы.

Важно не избегать назначения МГТ из-за онкофобии, а взвесить все «за» и «против», принимая такое решение. Онкологический риск требует рассмотрения вопроса с двух сторон: может ли МГТ вызвать опухоли у пациентов безотягощенного онкологического анамнеза и возможен ли рецидив и прогрессирование злокачественной опухоли у выживших больных. И эти риски будут очень различаться в зависимости от того, какая онкологическая нозология обсуждается.

РМЖ. В международном когортном исследовании женщин с мутацией BRCA-1 после профилактической овариэктомии и с неповрежденной молочной железой был выявлен повышенный риск РМЖ при применении эстроген-прогестиновой МГТ, но риск не увеличивался при моноэстрогенной терапии. Таким образом, пациенткам с РМЖ в анамнезе МГТ противопоказана. Если молочные железы интактны, и в анамнезе нет РМЖ при мутации генов BRCA-1 и BRCA-2, а также в случае профилактической мастэктомии женщинам в возрасте естественной менопаузы (50 лет) может быть предложена МГТ. Риск возникновения РМЖ зависит от входящего в состав препарата гестагена: прием синтетических гестагенов ассоциирован с повышенным риском, в то время как МГТ с дидрогестероном или микронизированным прогестероном не ассоциирована с повышением рисков.

Рак яичников. В долгосрочной перспективе во многих исследованиях и метаанализах показано, что при эпителиальных опухолях яичников МГТ либо не увеличивает рецидив злокачественных заболеваний, либо даже значительно увеличивает выживаемость пациентов. Эндометриоидный рак яичников обычно упоминается как тип, чувствительный к эстрогену, поэтому МГТ предложено не назначать. При granulозных опухолях безопасность МГТ также не доказана.

Саркома матки. Сообщалось, что назначение МГТ оказывает неблагоприятное влияние на саркомы стромы эндометрия, поэтому при данных типах опухолей следует избегать МГТ.

Рак шейки матки. В 80–90% встречается эстрогенонезависимый плоскоклеточный рак. Согласно работам E. Ploch, при приеме моно- или комбинированной МГТ рецидив заболевания составлял 20%, а 5-летняя выживаемость – 80%, тогда как в контрольной группе эти показатели были равны 32% и 65% соответственно. Однако важно учитывать, что 10–20% рака шейки матки составляет аденокарцинома, а ее «поведение» при назначении МГТ неблагоприятно.

Рак влагалища и вульвы. В большинстве случаев встречается плоскоклеточный рак, гормоночувствительность которого аналогична плоскоклеточному раку шейки матки (МГТ не противопоказана). Однако в отношении влагалищной аденокарциномы и аденокарциномы вульвы четких указаний не предусмотрено.

Злокачественные новообразования крови (острый и хронический лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома). Исследования, касающиеся вопроса о назначении МГТ после онкотерапии злокачественных гематологических заболеваний, не выявили увеличения частоты рецидивов или показателей смертности.

Опухоли головного мозга. Данные о влиянии МГТ на возникновение опухолей головного мозга в целом и менигиомы и глиомы в частности весьма противоречивы. Они могут быть чувствительны к эстрогену и прогестерону, а стероиды могут стимулировать рост и рецидив таких опухолей. Поэтому следует избегать назначения МГТ у пациенток с опухолями головного мозга.

Злокачественная меланома. Одна из самых агрессивных опухолей. Безопасность МГТ при распространенной метастатической злокачественной меланоме остается спорной, рекомендаций относительно назначения терапии нет.

Рак легких. Учитывая, что в лечении рака легких в последнее время используют антиэстрогеновые агенты и ин-

гибиторы ароматазы, следует предположить, что эстроген как часть МГТ не должен использоваться у больных раком легких.

Колоректальный рак. Встречается у женщин в менее тяжелых формах, чем у мужчин, из чего можно сделать вывод о протективном эффекте эстрогенов. Результаты исследования указывают на тот факт, что эстрогены снижают частоту возникновения колоректального рака и уменьшают прогрессирование заболевания. Считается, что МГТ оказывает положительное влияние на колоректальный рак, и выжившим пациенткам, страдающим от симптомов недостаточности яичников, следует предлагать МГТ.

Рак желудка. Известно, что рак желудка, чувствительный к эстрогеновым рецепторам (ER-позитивный), связан с негативным исходом терапии. Такие формы рака обычно более распространены и менее дифференцированы, а также имеют меньшую послеоперационную выживаемость. Следует избегать назначения МГТ у выживших, особенно в случаях опухолей, чувствительных к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам.

Рак печени. Эстроген обладает сильным антиоксидантным и противовоспалительным действием, предотвращая фиброз – ключевой шаг к канцерогенезу печени. Эстрогены также могут тормозить прогрессирование вирусной инфекции гепатита В, тем самым ингибируя развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Эти эффекты способствуют снижению заболеваемости гепатоцеллюлярным раком и лучшей выживаемости среди пациентов, получающих МГТ.

Рак мочевого пузыря. Известно, что заболевание протекает в более агрессивной форме именно у женщин (12–18% случаев рака мочевого пузыря ER-позитивны). Исследования указывают на роль эстрогена в инициации и прогрессировании онкозаболевания, что позволяет рассматривать рак мочевого пузыря как опухоль, чувствительную к эстрогену. Поэтому МГТ таким больным назначать не следует.

Рак поджелудочной железы. Метаанализ, основанный на 27 когортных и «случай-контроль» исследованиях, показал, что риск рака поджелудочной железы не связан с использованием экзогенных гормонов в составе МГТ, т.е. терапия больным раком поджелудочной железы в анамнезе не противопоказана.

Рак эндометрия. Этот тип онкозаболеваний чувствителен к эстрогену в 90% (I стадия) и не зависит от него только в 10% (II стадия, чаще всего серьезная папиллярная карцинома). Исследования, опубликованные за последние десятилетия, не подтверждают увеличение частоты рецидивов после начала МГТ. Так, несколько небольших обсервационных исследований показали, что частота рецидивов и выживаемости у пациенток, принимавших МГТ, была не хуже, а в некоторых случаях даже лучше, чем у группы без МГТ. Аналогичные результаты были получены в единственном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали более 1200 пациенток, и в метаанализе с участием 900 женщин. Свежий метаанализ показал также, что комбинированная эстроген/прогестиновая МГТ обладает протективным эффектом относительно рецидива рака эндометрия – в отличие от монотерапии эстрогенами. Для снижения риска необходимо выбирать гестаген с наибольшей степенью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов. С точки зрения положительного влияния на метаболизм, низкого риска венозной тромбоэмболии и РМЖ наиболее предпочтительным гестагеном являются дидрогестерон и микронизированный прогестерон. Последний, по сравнению с другими гестагенами, в меньшей степени оказывает протективное действие на эндометрий. Дидрогестерон можно рассматривать как гестаген выбора, поскольку он обеспечивает более высокую степень протекции эндометрия и не влияет на риски РМЖ.

Решение о назначении МГТ пациентке с тем или иным видом опухоли должно быть взвешенным, основанным на широком спектре научных данных. Принимать его необходимо совместно с пациенткой после разъяснения ей всех положительных и отрицательных аспектов лечения.

Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® 10 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 26.02.2018.
2. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C. Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase iii trial program. *Fertil Steril* 2018;110(4):e90.
3. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas* 2009; 65 Suppl 1: S47–S50.
4. Kumar A. 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 *Fertility and Sterility* 2014;5; 0015-0282.
5. Coomarasamy A. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380:1815-1824. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730.
6. Coomarasamy A. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2141-8
7. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша // *Медицинский совет*, 2018, №13. – С. 34-38.
8. Прохоренко Н.Ф. Демографический потенциал: дополнительные аспекты // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2019. Т. 5, № 2. С.22-47.

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: