



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В КОНФЕРЕНЦИЯХ ЖУРНАЛА StatusPraesens

Приложение к журналу



StatusPraesens

16+

УДК 618.2
ББК 57.16
М15

Авторы-обозреватели:

Маклецова Светлана Александровна, канд. мед. наук, директор журнала StatusPraesens

Алеев Игорь Александрович, канд. мед. наук, редакция журнала StatusPraesens

Симоновская Хильда Юрьевна, редакция журнала StatusPraesens

Катаева Ольга Александровна, редакция журнала StatusPraesens

Рябинкина Татьяна Сергеевна, редакция журнала StatusPraesens

М15 Доказательная медицина микронизированного прогестерона в конференциях журнала StatusPraesens / С.А. Маклецова, И.А. Алеев, Х.Ю. Симоновская [и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. — 20 с.

ISBN 978-5-905796-19-7

Проблемы хронического эндометрита, невынашивания и преждевременных родов — одни из наиболее острых в повседневной практике акушера-гинеколога. Всё это — поле для обоснованного и грамотного лечения, в котором зарекомендовал себя микронизированный прогестерон. Кроме того, доказаны его немаловажные положительные качества при такой междисциплинарной проблеме, как заболевания молочных желёз. Эти свойства препаратов прогестерона освещены в выступлениях авторитетных докладчиков с шести крупных научно-образовательных мероприятий медиабюро StatusPraesens 2011 и 2012 годов.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов роддомов и женских консультаций, сотрудников профильных кафедр (в том числе учреждений последипломного образования), аспирантов, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2
ББК 57.16

ISBN 978-5-905796-19-7

© Медиабюро StatusPraesens, 2013

доказательная медицина микронизированного прогестерона в конференциях StatusPraesens

2011–2012 годы

По данным ВЦИОМ (2011), 72% врачей узнают о новостях в акушерстве и гинекологии на профильных конгрессах и симпозиумах и гораздо меньше доверяют прочим источникам, таким как научная литература, отраслевая пресса, мнение коллег и статьи интернета*. При этом многие акушеры-гинекологи ощущают некий информационный вакуум — они явно получают недостаточно свежих, актуальных научных сведений. Поэтому неудивительно, что образовательные проекты Медиабюро StatusPraesens привлекают множество заинтересованных представителей профессии — мы стараемся предоставлять нашим делегатам самые нужные сведения, соответствующие ритму времени, и редакция журнала StatusPraesens неустанно печётся о наиболее широкомасштабном освещении важнейших научных и практических данных. Так, новые сведения 2012 года о применении вагинального микронизированного прогестерона постепенно становятся достоянием широкой медицинской общест-венности — и в этом вы можете убедиться сами.

Проблемы хронического эндометрита, невынашивания и преждевременных родов — одни из наиболее острых в повседневной практике акушера-гинеколога. Всё это — поле для обоснованного и грамотного лечения, в котором хорошо зарекомендовал себя микронизированный прогестерон. Кроме того, доказаны его немаловажные положительные качества при такой междисциплинарной проблеме, как заболевания молочных желёз. Эти свойства препаратов прогестерона подтолкнули нас к созданию обзора наиболее интересных выступлений авторитетных докладчиков с шести крупных научно-образовательных мероприятий 2011 и 2012 годов.

- II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения» (ноябрь 2011).
- II Междисциплинарный форум «Медицина молочной железы: на стыке специальностей» (февраль 2012).
- Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (апрель 2012).
- II Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (май 2012).
- V Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (сентябрь 2012).
- Международный междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные заболевания» (ноябрь 2012).

* StatusPraesens. 2011. Июль. №2 [5]. С. 68–69.

Из материалов научной программы II Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения», 25 ноября 2011 года, Казань

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 1997 человек



16.45—17.00. Доклад «Угроза прерывания при невынашивании и бесплодии». Проф. Тамара Викторовна Овсянникова (Москва).

Бесплодный брак — весьма актуальная и широко распространённая проблема. Чаще всего женское бесплодие бывает вызвано **воспалительными заболеваниями**, на втором месте — **спаечный процесс** после операций или на фоне генитального эндометриоза, на третьем — **эндокринные факторы**. Хотя бы один выкидыш происходит у 15—20% женщин в популяции. Если пациенток с самопроизвольным абортom в анамнезе не обследовать и не лечить, то у них высока вероятность повторного прерывания вновь наступающих беременностей.

Среди воспалительных болезней, повышающих риск невынашивания, главную роль играет **хронический эндометрит**. Он протекает скрыто, однако на его фоне существенно снижается проходимость маточных труб, развиваются спаечные процессы, внутриматочные синехии, гиперплазии эндометрия. Среди пациенток, обращающихся за ЭКО, частота хронического эндометрита составляет 40%. Эта цифра обосновывает главное направление дорожной диагностики — полный инфекционный скрининг с ПЦР и грамотно проведённым бактериальным посевом с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам.

В клиниках лечения бесплодия разработана и апробирована схема лечения хронического эндометрита с применением эстроген-гестагенных препаратов III поколения, назначением физиотерапии и антибиотиков в период менструации. Более выраженного противовоспалительного эффекта удастся добиться на фоне подавления овуляции, поэтому параллельно назначают КОК на срок не менее трёх циклов, чтобы за это время провести адекватную противовоспалительную терапию и проконтролировать её успешность.

Значимую роль в патогенезе бесплодия играют **эндокринные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе**, симптомами которых выступают неполноценность лютеиновой фазы (22—32% всех гормональных факторов бесплодия), ановуляция, аменорея, синдром истощённых яичников после выкидыша. Любые гормональные сдвиги поддерживают течение хронического эндометрита и запускают каскадные иммунные реакции с синтезом цитокинов профиля Th₁ вместо физиологичных Th₂, что нарушает иммунное распознавание плода и запускает прерывание беременности. Для коррекции этих состояний показаны прогестагены.

Согласно рекомендациям ВОЗ, «...у беременных предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным натуральным прогестагенам, структура которых идентична **эндогенному прогестерону**». В России этим критериям соответствует зарегистрированный микронизированный прогестерон «Утрожестан». При беременности

Терапия, направленная на сохранение беременности		
Самостоятельная беременность	Боли внизу живота	«Утрожестан» 200–400 мг
	Боли внизу живота + кровянистые выделения	«Утрожестан» 400 мг
Индукцированная беременность (контролируемая индукция овуляции, ЭКО, ЭКО + ИКСИ)		«Утрожестан» 600 мг
+ Симптоматическая терапия		

с недостаточностью лютеиновой фазы микронизированный прогестерон следует применять в виде капсул для интравагинального введения в дозе 300–400 мг в зависимости от клинической картины (исключая индуцированную беременность, когда поддержку лютеиновой фазы проводят дозой 600 мг). Этого вполне достаточно для сохранения беременности.

Метаболиты прогестеронов в I триместре беременности имеют множество положительных эффектов: **гестагенный, иммуномодулирующий, анксиолитический и токолитический**; во II триместре на первое место выходит **токолитическая активность**. Такая терапия позволяет снизить частоту преждевременных родов на 18%. Для применения в III триместре в России «Утрожестан» пока не зарегистрирован (SP: данные на ноябрь 2011 года), однако в мировой практике он применяется довольно успешно. Докладчик подчеркнула важность назначения препарата в эффективной дозировке в соответствии с показаниями — только такой подход позволит добиться оптимального лечебного эффекта.

Из материалов научной программы II Междисциплинарного
форума «Медицина молочной железы:
на стыке специальностей», 24 февраля 2012 года, Москва

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 911 человек



14.10–15.30. Тематическое заседание «Доброкачественные заболевания молочных желёз: основные достижения и нерешённые вопросы». Президиум: проф. Елена Николаевна Андреева (Москва), проф. Сергей Александрович Леваков (Москва).

Взгляд эндокринолога-гинеколога на проблему заболеваний молочных желёз продемонстрировала **проф. Елена Николаевна Андреева** (Москва), представляющая Эндокринологический научный центр РАМН.

Благодаря приказу Минздравсоцразвития №808н от 2 октября 2009 года скринингом заболеваний молочных желёз теперь занимаются гинекологи. Конечно, у них на приёме не всегда есть время «поднять взгляд выше талии», несмотря на то что, как подчеркнула

докладчик, к врачу «приходит организм в целом». У женщины могут блестеть глаза от радости встречи, а может быть потому, что у неё гипертиреоз.

Среди эндокринных заболеваний на практике часто наблюдают нарушение функций щитовидной железы, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, метаболический синдром, СПКЯ, аденогитальный синдром (синдром врождённой дисфункции коры надпочечников, как его называют эндокринологи). Особенно велик риск эндокринных нарушений — как и мастопатии — у женщин после 40 лет.

Гиперпролактинемия, с одной стороны, может быть процессом, вызывающим пролиферацию в молочной железе, а может быть просто маркером каких-либо нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, поскольку у половины женщин с высоким уровнем пролактина нет мастопатии.

При **гипотиреозе** лактотрофы гипофиза стимулируются тиротропином, что приводит к гиперпролактинемии; кроме того, гипотиреоз связан с недостаточностью второй фазы цикла. Всё это у каждой четвёртой женщины приводит к мастопатии.

Факторами риска мастопатии служат также **инсулинорезистентность и гиперинсулинемия**: при этом стимулируются выработка инсулиноподобных факторов роста и процессы клеточной пролиферации, и в итоге формируется мастопатия. При **ожирении** включается ещё и второй механизм — внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани. Соответственно, возникают прогестерондефицитное состояние — и мастопатия. **Сахарный диабет 1-го типа** вызывает аутоиммунную диабетическую мастопатию («склеротический лимфоцитарный лобулит»). У 70% больных со стабильной гипергликемией внеклеточно накапливаются продукты неферментативного гликолиза белков, запускаются аутоиммунные процессы; результат тот же — мастопатия. Компенсировать её можно только восстановлением максимально компенсированного уровня глюкозы в крови. При **сахарном диабете 2-го типа** мастопатия обусловлена инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. При **СПКЯ** отличают прогестерондефицитное состояние, а кроме того, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию.

Для лечения гиперпролактинемии докладчик рекомендовала применять каберголинсодержащие препараты, при приёме которых очень хорошо снижается уровень пролактина, происходит овуляция и может наступить беременность, после чего препарат отменяют. При этом состояние молочных желёз, по данным докладчика, улучшается.

Абсолютная или относительная недостаточность прогестерона выступает наиболее частой причиной мастопатии. В таких случаях наиболее патогенетически обосновано применение препаратов прогестерона. Можно использовать «Утрожестан», а также синтетические гестагены, входящие в состав контрацептивов: дезогестрел, гестоден, дроспиренон. Кроме того, возможно назначение единственного препарата, который имеет трансдермальный путь введения, — «Прожестожель». Он обладает важным преимуществом — действует строго в органе-мишени и не попадает в системный кровоток. При этом отсутствует вероятность развития системных побочных эффектов, характерных для гормональных препаратов. Среди официальных показаний к его применению зарегистрирована не только мастодиния, но и диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. При этом масталгия исчезает за 1–2 дня, а для лечения мастопатии курс должен составлять 3–4 мес.

Тему использования разных форм микронизированного прогестерона в терапии фиброзно-кистозной мастопатии продолжил **проф. Игорь Юрьевич Коган** (Санкт-Петербург).

В ряде исследований было показано, что при пролиферативных формах фиброзно-кистозной болезни **риск неопластической трансформации** выше по сравнению с общепопуляционным, а также превышает таковой у больных с непролиферативными формами мастопатии. Особенно неблагоприятное сочетание — пролиферативные формы мастопатии с отягощённым по раку семейным анамнезом. Частота гиперплазии, особенно выраженных и атипических форм, нарастает с возрастом.

До настоящего времени, к сожалению, не существует каких-либо стандартов оказания помощи больным с фиброзно-кистозной болезнью. Хирургическое вмешательство считалось показанным несколько десятилетий тому назад, однако оно не затрагивает механизмы развития заболевания и поэтому **патогенетически не оправдано**. Лекарственные средства и препараты, которые сегодня доступны, удивительно разнообразны по механизму воздействия на молочные железы. По данным докладчика,

микронизированный прогестерон в виде «Прожестожеля» или «Утрожестана» достаточно эффективен при масталгии; наилучшие результаты наблюдают через 3 мес приёма препарата. Что касается степени тяжести масталгии, при применении трансдермальной формы микронизированного прогестерона у 64% больных через 3 мес и у 88% через 6 мес терапии масталгия исчезает, а если она и сохраняется, то у большинства — лёгкой или средней степени. Аналогичные данные были получены при использовании перорального микронизированного прогестерона у больных с разными формами овариальной недостаточности. В течение первых 3 мес приёма обоих препаратов снижалась частота выявления кист молочной железы, имелась позитивная динамика по показателю диаметра млечных протоков.

С помощью доплерографии с цветным доплеровским картированием было выявлено значительное возрастание систоло-диастолического индекса, индекса резистентности и пульсационного индекса кровотока в артериях паренхимы молочных желёз, что свидетельствует об уменьшении васкуляризации, снижении интенсивности кровообращения в паренхиме молочных



желез при приеме микронизированного прогестерона. Опубликован ряд отечественных данных о подавляющем влиянии прогестерона на ангиогенез в органах репродуктивной системы. Таким образом, основными механизмами действия микронизированного прогестерона на паренхиму молочных желез можно считать два процесса: уменьшение пролиферативной активности эпителия и связанное с этим снижение интенсивности кровообращения.

Проф. Александр Леонидович Тихомиров (Москва) рассказал аудитории о патогенетическом подходе к терапии фиброзно-кистозной болезни.

Рак молочной железы сегодня обеспечивает 13% ненасильственных смертей среди женского населения всего мира. Это объясняется сложностями в диагностике: опухоль может быть всего 0,5 мм, но при этом уже запущены процессы неоплазии, приводящие в итоге к канцеремии и метастазам. По данным гистологических исследований, рак молочной железы сочетается с признаками фиброзно-кистозной болезни в 46% случаев. По сути, фиброзно-кистозная болезнь — это дисплазия ткани молочной железы, в том числе эпителиальной, следовательно, уже предрасполагающее заболевание. Значит, все узловатые формы подлежат лечению у онкологов, потому что за доброкачественным новообразованием может скрываться рак. А терапевтическому лечению подлежат преимущественно диффузные формы фиброзно-кистозной болезни.

При мастопатии недостаточность воздействия прогестерона приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонента молочной железы. И очень важно, что у некоторых женщин вследствие подобной пролиферации при наличии персистирующей секреции в альвеолах развивается

обструкция протоков; с течением времени это обуславливает формирование кистозных полостей, что часто коррелирует с возрастом пациентки (от 30 лет). В подростковый период и среди молодых женщин, как правило, преобладает диффузный тип мастопатии.

Эстрогены вызывают пролиферацию протоков альвеолярного эпителия, тогда как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Кроме того, прогестерон стимулирует продукцию 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в эстрон и эстрона сульфат — менее активные метаболиты эстрогенов. Дополнительно созревание и дифференцировка эпителия альвеол происходят именно под действием прогестерона. Также этот гормон индуцирует апоптоз — один из основных механизмов самопрофилактики онкологических заболеваний. Поэтому на современном этапе развития медицины наиболее патогенетически обоснованным лечением диффузной формы фиброзно-кистозной болезни и масталгии выступает восполнение дефицита прогестерона.

Ановуляция — главная причина дефицита прогестерона. Нет желтого тела — нет прогестерона. Причины нарушения овуляции достаточно хорошо изучены. Существуют средства для терапии расстройств овуляции — клонифен, гонадотропины, бромкриптин, хирургическое лечение СПКЯ. Если же гипоталамо-гипофизарная система работает нормально, овуляция есть, то возможна недостаточность самого желтого тела — вторая основная причина дефицита прогестерона. Концентрация прогестерона в плазме зависит от объема желтого тела, от его кровоснабжения, а также от функциональной способности лютеиновых клеток синтезировать про-

гестерон. Кроме того, необходима несниженная плотность нужных рецепторов, чтобы из ЛПНП и ЛПВП, циркулирующих в плазме, мог строиться холестерин. Должно быть достаточное количество холестерина, чтобы он мог метаболизироваться в свою эстерифицированную форму — в депо, тем самым обеспечивая нормальную продолжительность второй, прогестероновой, фазы менструального цикла. Дополнительно в митохондриях может быть нарушено преобразование холестерина в прямого предшественника прогестерона — прегненолон, а далее в прогестерон. И если женщина переносит, например, воспаление придатков, то развивается недостаточность второй фазы менструального цикла — и дефицит прогестерона.

Наиболее распространённые клинические следствия недостаточности прогестерона у молодых женщин — нарушения менструального цикла, привычное невынашивание беременности, эндокринное бесплодие, мастопатия, масталгия. У молодых пациенток терапия должна быть направлена на формирование полноценной первой фазы и овуляции с вспомогательной терапией прогестероном во второй фазе менструального цикла. В поздний репродуктивный период при истощении фолликулярного аппарата и снижении чувствительности яичников показана ЗГТ прогестероном в предполагаемую вторую фазу менструального цикла.

Что касается диффузной мастопатии, то микронизированный прогестерон в трансдермальной его форме («Прожестожель») показал высокую эффективность: обладает антипролиферативными свойствами и антиэстрогенными эффектами, стимулирует апоптоз, препятствует повышению проницаемости капилляров. Отсутствие системного воздействия при трансдермальном пути введения очень важно, поскольку довольно часто фиброзно-кистозная болезнь сочетается с лейомиомой матки, которую наблюдают у 80% женского населения. До 90% клеток пролиферирующей лейомиомы матки содержат активные рецепторы прогестерона.

В ряде международных исследований, охвативших более 6500 женщин, при трансдермальном приёме микронизированного прогестерона отмечали значительное уменьшение болевого синдрома; мелкие кисты деградировали в 35–40% случаев и не рецидивировали. Узловые формы реагировали слабее (однако болевой синдром нивелировался полностью!), и был сделан вывод, что медикаментозному воздействию подлежат только **диффузные** формы фиброзно-кистозной болезни.

Таким образом, доступные сегодня препараты позволяют с достаточной эффективностью патогенетически воздействовать на основные симптомы фиброзно-кистозной болезни, при этом снижая риск рака молочной железы и повышая уровень жизни пациенток.

Из материалов научной программы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения», 3 апреля 2012 года, Новосибирск

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 139 человек

14.10–15.30. Тематическое заседание «Пути снижения репродуктивных потерь на ранних и поздних сроках беременности». Председатель: засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский (Москва).

Как и в других развитых странах, в России больше половины (66%) случаев младенческой смертности обусловлены перинатальными потерями, поэтому новые правила регистрации недоношенных с экстремально низкой массой тела — закономерная и неотвратимая мера, позволяющая определить, всё ли было сделано для минимизации перинатальной заболеваемости и смертности.

В неполноценном эндометрии не бывает полноценной беременности, что подтверждается и статистическими данными: **61% преждевременных родов происходит на фоне различных нарушений гестации в ранние сроки.** Не решена проблема так называемых санаций влагалища, провоцирующих возникновение воспалительно-некротических локусов в нижнем полюсе плодного яйца. Безудержное использование антибиотиков приводит к возникновению новых резистентных штаммов бактерий. К примеру, в 70% случаев возбудитель гонококковой инфекции представляет собой супербактерию, индифферентную к любому из ныне существующих антибиотиков.

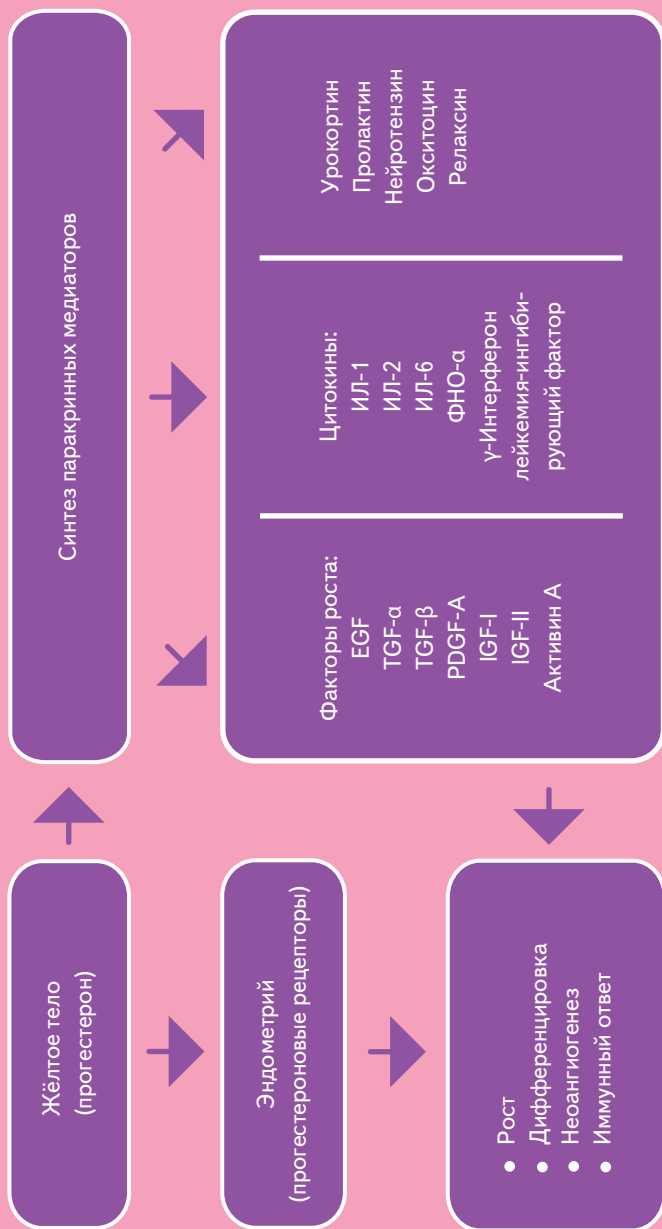
Мало внимания уделяется иммунологическим аспектам беременности, как в I, так и во II триместрах. Восполнению этого пробела способствовал в том числе доклад **проф. Татьяны Михайловны Соколовой (Новосибирск) «Состояние иммунной и эндокринной систем у женщин с невынашиванием во II триместре беременности и на фоне коррекции».** Вообще об иммунных причинах чаще вспоминают в тех случаях, когда этиология бесплодия и потерь беременности не ясна после стандартного обследования пациентки. Однако в наши дни у 25% пациенток с привычным невынашиванием возникает неадекватный иммунный ответ на антигены трофобласта. Как правило, это сопровождается скоплением в эндометрии

и децидуальной ткани провоспалительных ферментов и эмбриотоксических факторов. При нормально протекающей беременности на первый план выходит активная цитокин-опосредованная супрессия, что обусловлено смещением цитокинового баланса в сторону продукции Th₂-иммуносупрессорных медиаторов. Сдвиг реакции в сторону Th₁-супрессорной активности сопровождается нарушениями течения беременности (невынашивание, гестоз и др.).

Учитывая, что эффекты прогестерона в I триместре беременности достаточно хорошо изучены, авторы задались целью оценить действие данного гормона после 22 нед беременности. Именно на этот период приходится вторая волна инвазии трофобласта и формируются ассоциированные с ней нарушения. Как оказалось, у женщин с угрозой прерывания беременности была повышена активность провоспалительных цитокинов (ФНО-α, интерферона-γ, интерлейкина-1β). В ходе исследования было подтверждено, что микронизированный прогестерон («Утрожестан») **обладает иммуномодулирующим эффектом:** приём «Утрожестана» сопровождался снижением активности провоспалительных цитокинов и нормализацией цитокинового профиля **у беременных.** Проведённое лечение значительно улучшило перинатальные исходы у участниц исследования.

Доклад **проф. Юлии Эдуардовны Добрыхотовой (Москва)** был посвящён профилактике преждевременных родов и новым возможностям в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. Актуальность этого вопроса ещё более возросла в связи с переходом на новые медицинские критерии рождения в соответствии с рекомендациями ВОЗ и приказом №1687 Минздравсоцразвития РФ (500 г и 22 нед).

Прогестерон: регуляция роста и дифференцировки эндометрия



На III триместр приходится до 30% прерываний беременности. Максимальную заболеваемость и смертность наблюдают среди детей, родившихся до 34-й недели гестации. Причинами перинатальной смертности в подавляющем большинстве (в 50–70% случаев) выступают осложнения у недоношенных детей. 50% неврологических нарушений в детском возрасте также объясняют преждевременным началом родовой деятельности. Кроме того, преждевременные роды влияют на здоровье женского населения, ведут к росту гинекологической заболеваемости, бесплодию и невынашиванию в дальнейшем.



Традиционно в терапии преждевременных родов применяют четыре класса препаратов: **β-адреномиметики** (эффективны только в течение 48 ч из-за быстрой десенситизации рецепторов), препараты **сульфата магния**, НПВС (например, индометацин, диклофенак, однако их применение ограничено из-за риска для плода сужения боталлова протока, а также из-за маловодия), **блокаторы кальциевых каналов** (нифедипин, не имеющий официально в нашей стране подобных показаний).

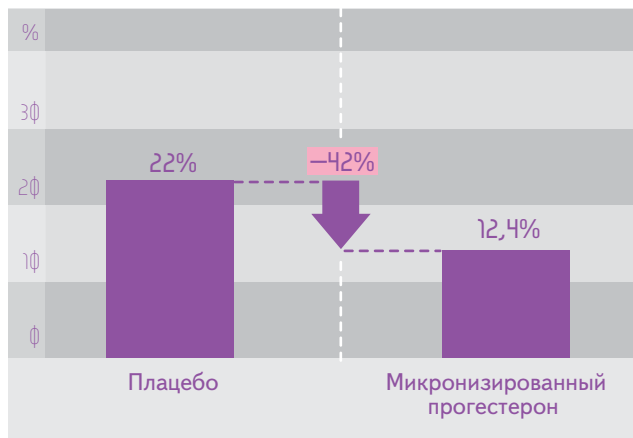
С 1980-х годов идут активные исследования по эффективности в профилактике и лечении преждевременных родов препаратов прогестерона, поскольку **основная роль в их патогенезе принадлежит критическому снижению уровня именно этого гормона**. Получены убедительные данные (в том числе в виде выводов кохрейновского обзора) об эффективности 17-гидроксипрогестерона капроната при преждевременных родах в анамнезе — риск повторных преждевременных родов существенно снижается.

Что касается микронизированного вагинального прогестерона (в России наиболее известен «Утрожестан»), то итогом более чем 30-летнего его изучения для профилактики и лечения преждевременных родов стал метаанализ Роберто Ромеро (Roberto Romero), опубликованный в феврале 2012 года в «Американском журнале акушерства и гинекологии». У 775 пациенток при бессимптомном укорочении шейки матки (менее 2,5 см) на фоне интравагинального применения микронизированного прогестерона отмечено **существенное (в 1,8 раза), статистически достоверное снижение количества преждевременных родов в сроке до 33 нед**. Среди дополнительных клинически значимых положительных следствий для плода в метаанализе отмечены достоверное сокращение частоты респираторного дистресс-синдрома и выраженное — на 43%! — **снижение неонатальной заболеваемости и смертности**.

Также нельзя не упомянуть исследование Е.В. Fonseca et al. 2007 года. Изучив влияние микронизированного прогестерона при истмико-цервикальной недостаточности, он получил сходные данные: частота преждевременных родов до 34 нед гестации снизилась с 34,4% в группе плацебо до 19,2% в группе, где назначали прогестерон. Также отмечено снижение неонатальной заболеваемости на фоне приема микронизированного прогестерона (8,1 vs 13,8% в группе плацебо).

В России разрешено интравагинальное применение «Утрожестана» до конца II триместра. Тем не менее **в декабре 2011 года Минздравсоцразвития РФ выпустило методическое письмо «Преждевременные роды»**, в котором декларируется возможность назначения микронизированного прогестерона и в III триместре у пациенток с преждевременными родами в анамнезе **при наличии информированного согласия женщины**.

Вагинальный микронизированный прогестерон позволяет снизить риск преждевременных родов на 42%*

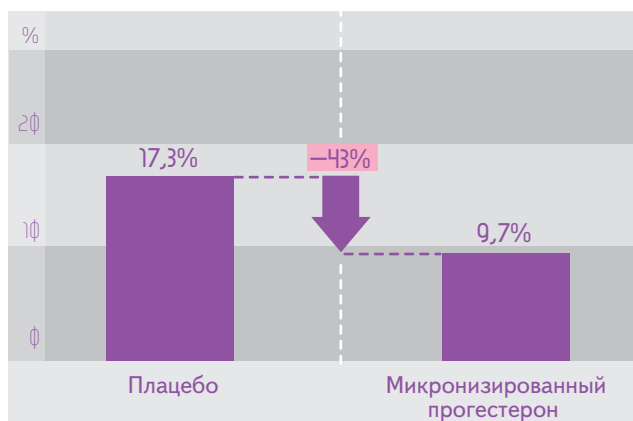


Метаанализ пяти многоцентровых исследований, 775 пациенток



ОР 0,58; 95% ДИ 0,42–0,8; P=0%

Вагинальный микронизированный прогестерон позволяет снизить суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности на 43%*



Метаанализ пяти многоцентровых исследований, 775 пациенток



ОР 0,57; 95% ДИ 0,4–0,81; P=0%

* Roberto Romero, Kypros Nicolaides, Agustin Conde-Agudelo, Ann Tabor, John M. O'Brien, Elcin Cetigoz, Eduardo Da Fonseca, George Creasy, Katharina Klein, Line Rode, Priya Soma-Pillay, Shalini Fusey, Cetin, Cam, Zarko Alfircic, Sonia S. Hassan.
Опубликовано в American Journal of Obstetrics and Gynecology, февраль 2012 года.



Из материалов научной программы II Конференции
с международным участием «Инфекции и инфекционный
контроль в акушерстве и гинекологии», 25 мая 2012 года, Москва

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 887 человек

13.55—15.15. Тематическое заседание «Инфекционные аспекты невынашивания и недонашивания. Пути преодоления трофических нарушений в эндометрии».

О главенствующей роли инфекционных процессов в патогенезе преждевременных родов сообщила **проф. Юлия Эдуардовна Доброхотова** (Москва). По данным ВОЗ, частота преждевременных родов составляет 7—10%. Пугающе выглядит наблюдаемое в настоящее время увеличение числа преждевременных родов у так называемых практически здоровых беременных.

Инфекционные факторы риска преждевременных родов — **бактериальный вагиноз, бессимптомная бактериурия, хламидийная и трихомонадная инфекции**. Однако многочисленные метаанализы дают сходные выводы, что лечение инфекций во время беременности не снижает вероятности преждевременных родов. Исключение, по некоторым данным, составляет бактериальный вагиноз — лечение до 20-й недели гестации заметно снижает риск преждевременного разрыва плодных оболочек и рождения маловесного плода.

Назначение прогестерона в качестве патогенетической профилактики преждевременных родов эффективно в группе высокого риска (преждевременные роды в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность, сочетанный токолиз или состояние после токолиза) — оно снижает риск досрочного начала родовой деятельности на 35%.

Докладчик детально остановилась на молекулярных особенностях и физиологических эффектах метаболитов прогестерона. На фоне инфекции иммуномодулирующего влияния эндогенного прогестерона оказывается недостаточно, цитокиновый баланс смещается в сторону воспалительной реакции (преобладание Th₁-типа иммунных реакций), что и провоцирует прерывание беременности. **Своевременное назначение микронизированного прогестерона, идентичного эндогенному не только по структуре, но и по биологической активности («Утрожестан»), позволяет поддержать цитокиновый баланс в благоприятном для сохранения беременности Th₂-спектре.** Побочные эффекты, связанные с применением прогестерона беременными, по разным данным, либо сопоставимы с плацебо, либо незначительны.

Вагинальное применение прогестерона в РФ разрешено до конца II триместра, однако женщинам из группы высокого риска разрешается назначать прогестерон и в III триместре (методическое письмо «Преждевременные роды», декабрь 2011 года).

Прикладные данные о рациональной реабилитации пациенток с хроническим эндометритом прозвучали в докладе **проф. Ирины Михайловны Оргиянц** (Москва). Распространённость в популяции хронического эндометрита составляет 2,6—19,2%, причём среди этих женщин бесплодны 60,4%, а неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов в анамнезе отмечены у 37%. В 2006 году FIGO уравнила понятия «неразвивающаяся беременность» и «хронический эндометрит».

В настоящее время чётких клинических критериев диагностики хронического эндометрита нет. Золотой стандарт диагностики — морфологическое исследование эндометрия, в связи с чем диагноз ставят обычно ретроспективно. Тем не менее хронические воспалительные заболевания органов малого таза занимают первое место (35%) среди всех причин нарушений имплантации, и именно поэтому после спонтанного аборта необходимы полноценные реабилитационные мероприятия. В течение месяца после выкидыша необходимо начать коррекцию микробиоценоза (противомикробные препараты — при необходимости, местное лечение с дотацией лактобактерий и эстрогена — по показаниям), затем оптимизировать иммунный статус и трофические процессы в эндометрии (малые дозы ацетилсалициловой кислоты, прогестерон). Дополнительно обеспечивают восстановление двухфазного менструального цикла, организуют репродуктивное планирование с предимплантационной подготовкой. А во время последующей беременности назначают поддерживающую терапию. Согласно собственным данным докладчика, обсуждаемая тактика ранней реабилитации повышает вероятность успешной беременности в 4 раза по сравнению с практиковавшимся ранее коррекционным лечением в ранние сроки.



Эффекты прогестерона

Микронизированный прогестерон

- Обладает значительным иммуномодулирующим эффектом
- Снижает продукцию провоспалительных цитокинов
- Способствует секреторной трансформации эндометрия
- Не обладает антигонадотропной активностью и ребаунд-эффектом
- Не подавляет овуляцию



Антиальдостероновый Анксиолитический Токолитический

Снижение лекарственной нагрузки

Развивая тему профилактики репродуктивных потерь, **докт. мед. наук Ирина Евгеньевна Корнеева** (Москва) представила слушателям две показательные истории болезни пациенток. Различные по многим параметрам и весьма непростые клинические ситуации объединила адекватная реабилитационная и терапевтическая врачебная тактика, благодаря чему обе женщины своевременно родили здоровых детей. Таким образом, успех запланированной беременности напрямую зависит от полноценного восстановления функциональных свойств скомпрометированного (по морфологическим данным) эндометрия, и в этом значительная роль принадлежит как медикаментозной терапии, так и физиотерапевтическому лечению.

Анализируя ключевые позиции обсуждаемого реабилитационного алгоритма, докладчик детально осветила важные практические вопросы, в том числе преимущества и нюансы использования вагинального пути введения микронизированного прогестерона («Утрожестан»), а также обязательность проведения УЗИ до назначения гестагенов при угрозе прерывания беременности. Назначая препараты прогестерона, врач должен не просто опираться на анамнестические данные о наличии беременности, а быть твёрдо уверенным в том, что плодное яйцо сохранны и находится в полости матки.

Из материалов научной программы V Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 8 сентября 2012 года, Сочи

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 1365 человек



12.10–12.30. Доклад «Ведение беременности после ЭКО (посттрансферная поддержка)». Проф. Игорь Олегович Макаров (Москва).

Беременность, наступающая после ЭКО, всегда долгождана и желаемая, однако её сопровождают значительные риски: угроза прерывания в I триместре возникает у 30–70% пациенток, самопроизвольные аборт происходят у 20–45%, а преждевременные роды составляют до 36% исходов. При ЭКО значительно чаще формируется многоплодная беременность, высок риск плацентарной недостаточности, и каждое из перечисленных осложнений влечёт за собой другие нежелательные сценарии. К примеру, многоплодие повышает вероятность преждевременного отслойки плаценты, преждевременного излития вод, послеродовых кровотечений, а при преждевременных родах мертворождаемость в 8–13 раз выше, чем при своевременном родоразрешении. Таким образом, с целью оптимизации течения беременности, наступившей в результате ЭКО, необходимо не только тщательное наблюдение за состоянием женщины, но и поддерживающая терапия. Поскольку нередко причиной выкидышей после ЭКО оказывается дефицит эндогенного прогестерона, искать решение, по всей видимости, следует в этом направлении.

В настоящее время после ЭКО большинство специалистов следуют такой схеме назначений:

- микронизированный прогестерон («Утрожестан») интравагинально в дозе 600 мг/сут;
- препараты хорионического гонадотропина (по показаниям, 3000 МЕ в день переноса эмбриона, далее по 1500 МЕ на 2-й, 5-й и 9-й дни после переноса);
- фолиевая кислота в дозе 400 мкг/сут;
- йодид калия по 250 мкг/сут.

Не случайно первое место в этом списке принадлежит прогестерону, обеспечивающему гормональный компонент успешной имплантации плодного яйца в трофобласт, подавляющему сократительную активность матки и т.д. Эффективность лекарственного средства с прогестероном напрямую зависит от пути введения, так как микронизированный прогестерон помимо прочих решает и проблемы, связанные с низкой адсорбцией вещества при назначении внутрь. Вагинальный путь введения предпочтителен в силу адресной доставки прогестина в орган-мишень — матку, что обеспечивает высокие концентрации прогестерона в эндометрии и миометрии, позволяет добиться максимально выраженного желаемого действия при минимальном риске системных побочных эффектов. Кроме того, микронизированная форма прогестерона не оказывает нежелательного влияния на обменные процессы, артериальное давление и гемостаз. Высокая эффективность микронизированного прогестерона доказана: профилактическое применение у женщин из группы высокого риска с 20-й по 36-ю неделю обеспечивает достоверное снижение частоты преждевременных родов — на 42%. Результатом другого исследования стало уменьшение сократительной активности беременной матки на 75,8%; параллельно концентрация прогестерона в плазме крови повысилась на 29%.

12.5ф–13.1ф. Доклад «Преждевременные роды: от науки к практике». Проф. Юлия Эдуардовна Доброхотова (Москва).

С ранними преждевременными родами ассоциированы большинство случаев перинатальной смертности, тяжёлая неврологическая заболеваемость, респираторный дистресс-синдром и бронхолёгочная дисплазия, сепсис. И если прогресс неонатальной медицины позволяет несколько улучшить прогноз для новорождённых с экстремально низкой массой тела, то частота преждевременных родов — показатель, характеризующий качество акушерско-гинекологической помощи, — в лучшем случае стабильна, а по некоторым данным (статистика за 30 лет в США) выросла на 36%.

Чрезвычайно высокая частота инвалидизации глубоко недоношенных детей сопряжена с хроническим стрессом и серьёзными материальными затратами со стороны родителей. Экспертами в области медицинской экономики было подсчитано, что затраты на лечение и выхаживание ребёнка, появившегося на свет в результате преждевременных родов, до 18 лет обходится в \$4–6 млн, и гипотетически продление гестационного срока позволит снизить эти расходы на миллион. Таким образом, к профилактике преждевременных родов следует от-



носиться очень серьёзно, оценивая эффективность любых подходов с позиций доказательной медицины.

Для предупреждения преждевременных родов на сегодняшний день в России предложены четыре препарата, в том числе упоминавшаяся ранее новинка 2012 года — атосибан, а также нифедипин. В среднем токолитическая терапия позволяет пролонгировать беременность примерно на неделю, но довольно часто вызывает нежелательные явления. Решающий аргумент: достоверного улучшения перинатальных исходов в результате токолиза не происходит, поэтому необходим пересмотр существующих схем пролонгирования беременности.

Имеется ли какая-либо альтернатива? На сегодняшний день, по мнению многих авторов, основная роль в патогенезе спонтанных и преждевременных родов принадлежит дефициту эндогенного прогестерона, и логичным представляется медикаментозное назначение этого вещества для лечения и профилактики. Микронизированный прогестерон по фармакологической структуре идентичен натуральному, поэтому в клинической практике можно ожидать аналогичных биологических эффектов (синергизма с токолитиками в расслаблении гладкой мышцы).

В России применение прогестерона интравагинально разрешено до конца II триместра, однако с декабря 2011 года действует методическое письмо Минздрава соцразвития РФ, позволяющее назначать микронизированный прогестерон интравагинально в III триместре женщинам из группы высокого риска.



12.3ф–12.5ф. Доклад «Прогестерон в невынашивании от ранних до поздних сроков: региональный опыт». Докт. мед. наук Анна Александровна Олина (Пермь).

В рассказе о пермских реалиях хорошо прослеживались общерегиональные тенденции рождаемости и смертности — впервые с начала 90-х годов прошлого века Россия медленно, но верно выбирается из демографической ямы. От пиковой убыли населения (–7129 человек) в 1995 году шаг за шагом Пермь пришла к ощутимой прибавке (+337 человек) в 2011 году. Одновременно снизились показатели младенческой смертности, уверенно повышается рождаемость.

Ключевая задача — не только сохранить тенденции, но и способствовать их развитию, для чего у современных врачей есть немало возможностей. Среди наиболее эффективных и доказательных — алгоритмы профилактики преждевременных родов и самопроизвольного прекращения гестации на ранних сроках. Особого внимания требуют пациентки с укорочением шейки беременной матки по данным УЗИ (2,5 см и менее), с многоплодной беременностью, преждевременными родами в анамнезе, эпизодами угрожающих преждевременных родов, возникшими во время текущей беременности.

В уже упоминавшемся показательном метаанализе (Ромеро Р., 2012) комплексную терапию с назначением прогестерона прошли три клинические группы беременных (22–28 нед с длиной шейки матки 28 мм и менее; 22–25 нед с пролабированием плодного пузыря за наружный зев шейки матки; с двойней после ЭКО). Примечательно, что пролонгировать беременность удалось у всех (!) пациенток. Что касается российских реалий, то Минздравсоцразвития

Назначения прогестерона требуют следующие клинические ситуации:

- угроза выкидыша/профилактика повторного выкидыша: по 200–400 мг в сутки в течение I и II триместров (интравагинально);
- угроза преждевременных родов: острая фаза — по 400 мг каждые 6–8 ч (внутрь или вагинально); поддерживающая фаза — по 200 мг 3 раза в сутки до 36-й недели беременности (перорально или интравагинально);
- профилактика преждевременных родов: по 200 мг в сутки с 22-й по 34-ю неделю беременности (интравагинально).

в 2011 году опубликовало методическое письмо, сделав акцент на том, что применение натурального прогестерона у женщин высокого риска снижает вероятность преждевременных родов на 35%.

Из материалов научной программы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные заболевания», 16 ноября 2012 года, Москва

Общее число зарегистрированных делегатов и участников 1792 человека

13.05–14.25. Тематическое заседание «Истмико-цервикальная недостаточность: новости доказательной медицины».

Проф. Ольга Анатольевна Пустотина (Москва) сообщила о результатах одной из наиболее значимых научных работ 2012 года — метаанализа результатов терапии **прогестероном**, проведённого группой исследователей под руководством Р. Ромеро. Наиболее показательна эффективность методики: интравагинальное применение микронизированного прогестерона у женщин с укороченной шейкой матки во II триместре беременности снижает риск преждевременных родов: до 32 нед — на 50%, до 33 нед — на 45%, до 35 нед — на 38%. При этом патогенетический механизм происходящего хорошо известен: прогестерон обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия и имплантацию эмбриона, обладает токолитическим действием, блокирует утеротоническую активность простагландинов, снижает чувствительность миометрия к окситоцину, блокирует α -адренергические рецепторы (после 22 нед гестации), а также инициирует продукцию прогестерониндуцированного блокирующего фактора, ответственного за иммунную толерантность организма матери к наполовину чужеродному генетическому материалу плода.

В отношении неонатальных исходов терапия микронизированным прогестероном, по данным Р. Ромеро и соавт., обеспечивает дополнительные преимущества, в том числе снижение распространённости респираторного дистресс-синдрома, частоту рождения детей с массой тела менее 1500 г, сокращение суммарной неонатальной заболеваемости и смертности. У метода нет зарегистрированных побочных эффектов. Режим дозирования несложен — либо ежедневное применение

ние 100–200 мг препарата натурального прогестерона («Утрожестан») *per vaginam*, либо еженедельные внутримышечные инъекции препарата синтетического прогестерона (к применению разрешён только 17-ОПК). Терапию следует начинать с момента подтверждения диагноза и продолжать до 36 нед гестации.

Согласно методическому письму Минздравсоцразвития РФ «Преждевременные роды», опубликованному в декабре 2011 года, в России вагинальное применение «Утрожестан» разрешено до конца II триместра, а также в III триместре женщинам из группы высокого риска после получения информированного согласия пациентки.

Проф. Наталья Игоревна Тапильская (Санкт-Петербург) сообщила о достижениях в изучении первопричин недонашивания. В 2009 году состоялась конференция GAPPs, где было решено сформировать рабочую группу для создания принципиально новой, единой системы классификации преждевременных родов как синдрома с определённым набором этиологических факторов и фенотипических характеристик, многие из которых существуют независимо друг от друга*. Можно предположить, что такая классификация позволит провести исследования, способные обнаружить истинные истоки несвоевременного завершения беременности и разработать этиологически обоснованные методы борьбы с преждевременными родами. Пока же один из самых действенных механизмов сведения к минимуму последствий для матери и новорождённого — тщательная стратификация риска, а также обеспечение прием-

ственности в оказании акушерской помощи на всех этапах.

Обсуждая современные диагностические возможности, проф. Юлия Владимировна Давыдова (Украина, Киев) подчеркнула, что уменьшение длины шейки матки по данным трансвагинального сонографического исследования служит наилучшим прогностическим маркером угрозы прерывания беременности. Уже упоминавшееся ранее наличие фетального фибронектина в вагинальном секрете следует считать вторым по достоверности показателем, предупреждающим о возможном неблагоприятном исходе беременности. Простой в выполнении, надёжный, хотя и недешёвый тест до сих пор не получил распространения на территории Российской Федерации. Однако, как заметил модератор заседания проф. Виктор Евсеевич Рагзинский, проблема заключается вовсе не в цене, а в отсутствии спроса — многие лаборатории даже не знают о существовании такой пробы. Между тем врачам достаточно заявить о своей диагностической потребности, и дело внедрения этого информативного способа в рутинную акушерско-гинекологическую практику сдвинется с мёртвой точки согласно законам рынка.

В каких случаях нужно измерять длину шейки матки? У женщин из группы низкого риска по развитию преждевременных родов средние значения длины цервикального канала при измерении с 14-й по 30-ю неделю гестации составляют от 35 до 40 мм (10-й перцентиль равен 25 мм, 90-й — 50 мм). В этой группе показатель длины цервикального канала ≤ 25 мм означает вероятность до-

* Подробное описание интереснейших результатов этой работы можно прочесть в статье «Преждевременные роды» в журнале StatusPraesens №1 [12] 2013 года.

срочных родов лишь у 18% беременных, а для женщин из группы высокого риска — уже у 55%. Поскольку чаще всего укорочение шейки матки и дилатация внутреннего зева развиваются в интервале между 18 и 22 нед, этот период и следует считать оптимальным для проведения диагностики (тем более что именно в это время проводят пренатальный скрининг II триместра беременности). Однако беременным из группы крайне высокого риска целесообразно организовать обследование с 14-й по 18-ю неделю, так как обнаружение укороченного канала шейки матки в этом случае означает снижение вероятности преждевременных родов с 70 до 40%.

Проблема ведения беременных после инвазивного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий была освещена **проф. Ольгой Фёдоровной Серовой** (Балашиха). По данным литературы, беременность у пациенток с предшествующей CIN, даже получивших соответствующее лечение, редко протекает без осложнений. Так, частота преждевременных родов после конусовидной эксцизии шейки матки — 14,7% (у половины пациенток после конизации шейки развивается ИЦН), спонтанных аборт — 19,1%. После ампутации шейки матки частота самопроизвольного прерывания беременности составляет 20,3%, оперативное вмешательство в родах требуется в 14,1% случаев, роды через естественные родовые пути происходят лишь у 29,6% женщин. В настоящее время отсутствует единый алгоритм обследования и ведения беременных после лечения CIN, однако есть данные о целесообразности применения препаратов прогестерона и у данной категории пациенток.



В среде прогрессивных акушеров-гинекологов участвовать в проектах журнала StatusPraesens стало очень популярным. Большую информационную работу на страницах самого журнала, на крупных общероссийских и однодневных региональных конференциях, а также почтовую и электронную рассылку информационных материалов российские врачи воспринимают с большим энтузиазмом. В 2012 году более 5000 акушеров-гинекологов посетили мероприятия, доклады с которых освещены в настоящем издании. И это даёт нам не просто надежду, но и твёрдую уверенность в том, что будущее российского акушерства и гинекологии — в руках думающих, знающих и профессиональных врачей. **SP**

Доказательная медицина микронизированного прогестерона в конференциях журнала StatusPraesens

Медицинский директор: канд. мед. наук Маклецова Светлана Александровна

Креативный директор: Кристал Виталий

Арт-директор: Володина Алиса

Выпускающий редактор: Лёвкина Наталья

Ответственные редакторы: Симоновская Хильда, Катаева Ольга

Вёрстка: Скуточкина Юлия, Разгулина Лина

Корректор: Соседова Елена

Художник: Разгулина Лина

Подписано в печать 20.03.2013. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60×90 1/16. Объём 1,25 п.л. Тираж 14 500. Заказ № 1301348

ООО «Медиабюро Статус презенс»

105082, г. Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2

Бизнес-центр Post-Plaza, оф. 613. Тел.: +7 (499) 346 3902

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

Отпечатано в типографии «Принт Люкс».

115524, Москва, ул. Электродная, д. 8



9 785905 796197

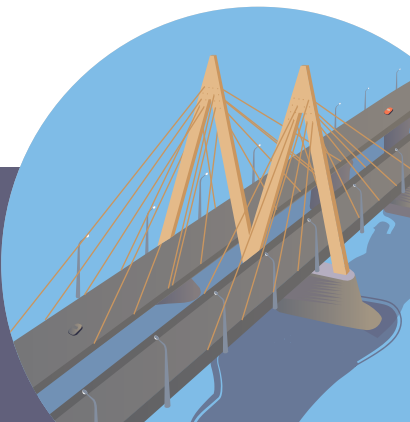
КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ

АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ — ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

КАЗАНЬ

ФЕВРАЛЬ, 27, 28 / МАРТ, 1

III ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»



ЕКАТЕРИНБУРГ

АПРЕЛЬ, 10–12

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР «РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»



МОСКВА

МАЙ, 16–18

НОЯБРЬ, 7–9

IV КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОБЛЕМЫ,
ПУТИ РЕШЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ»

III КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ «ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ
КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ»



СОЧИ

СЕНТЯБРЬ, 7–10

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕМЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
И НАУЧНО-ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА «ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

VI ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР «РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

Региональный проект: 14 городов-миллионников — однодневные конференции

«Репродуктивный потенциал России»

16+

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru;
www.praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens

StatusPraesens
Profmedia



Повторяя
совершенство
природы



«Утрожестан®» – натуральный
микронизированный прогестерон,
формула которого на 100%
идентична эндогенному



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being