



Медицинские и социальные аспекты невынашивания беременности

Заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии с курсом ФПК и П,
к.мед.н., доцент Захаренкова Т.Н.

Эпидемиология НБ

- Частота спорадического НБ 10-25%, а при проведении теста на ХГ – до 30%, причем в 70% до клинических признаков беременности.
- ПНБ 1-5%.



Риск выкидыша в зависимости от акушерского анамнеза

Беременности в анамнезе	Риск выкидыша (%)
Первая беременность	5-13
После 1 выкидыша	14-21
После 2 выкидышей	24-29
После 3 выкидышей	31-45

Риск выкидыша в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст	Риск выкидыша (%)
До 6 нед.	22-57
6-10 нед.	15
Более 10 нед.	2-3

Риск выкидыша в зависимости от возраста матери

Возраст матери	Частота выкидышей (%)
20-24	9
25-29	11
30-34	15
35-39	25
40-44	51
>45	75

МКБ-10

- O03 Самопроизвольный аборт
- O02.1 Несостоявшийся выкидыш
- O20.0 Угрожающий аборт

- N96 Привычный выкидыш (*3 и более потерь подряд у одной женщины*)
- O26.2 Медицинская помощь женщине с ПНБ

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор



Л.В. Адамян

2016 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор



В.Н. Серов

2016 г.

ВЫКИДЫШ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Клинические рекомендации

(Протокол лечения)

Коды по МКБ-10

O03 Самопроизвольный выкидыш

O02.1 Несостоявшийся выкидыш

O20.0 Угрожающий выкидыш

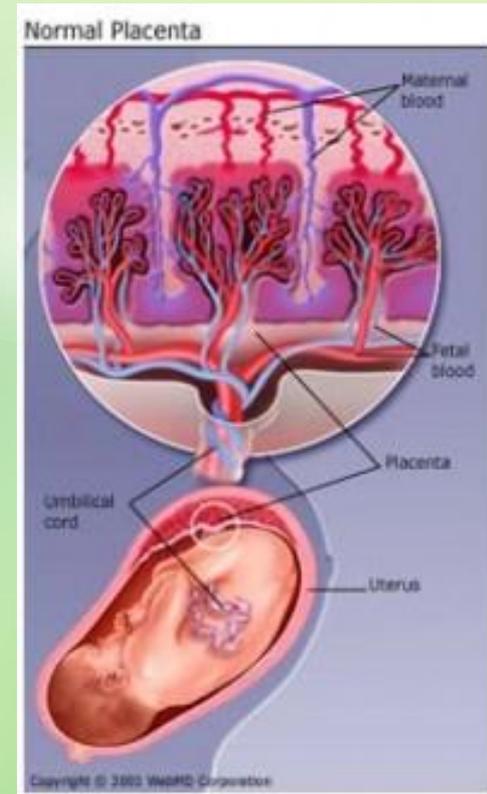
Согласно позиции ведущих мировых обществ акушеров-гинекологов (RCOG, 2006; ACOG, 2011, 2015; NICE, 2012, 2015) медицинский термин «самопроизвольный аборт» должен быть заменен термином «выкидыш». Для описания разных типов выкидышей должна использоваться соответствующая терминология.



***Невынашивание беременности
полиэтиологическое заболевание,
причину которого не всегда удается
установить.***

Основа формирования системы мать-плацента-плод

- Полноценный эндометрий (без хр.эндометрита, с достаточной рецепцией)
- Достаточная иммунная активность плодного яйца (отцовские антигены отличные от материнских)
- Полноценная первая (6-8 недель) и вторая волна (14-24 недели) инвазии трофобласта.



Факторы риска ранней потери беременности

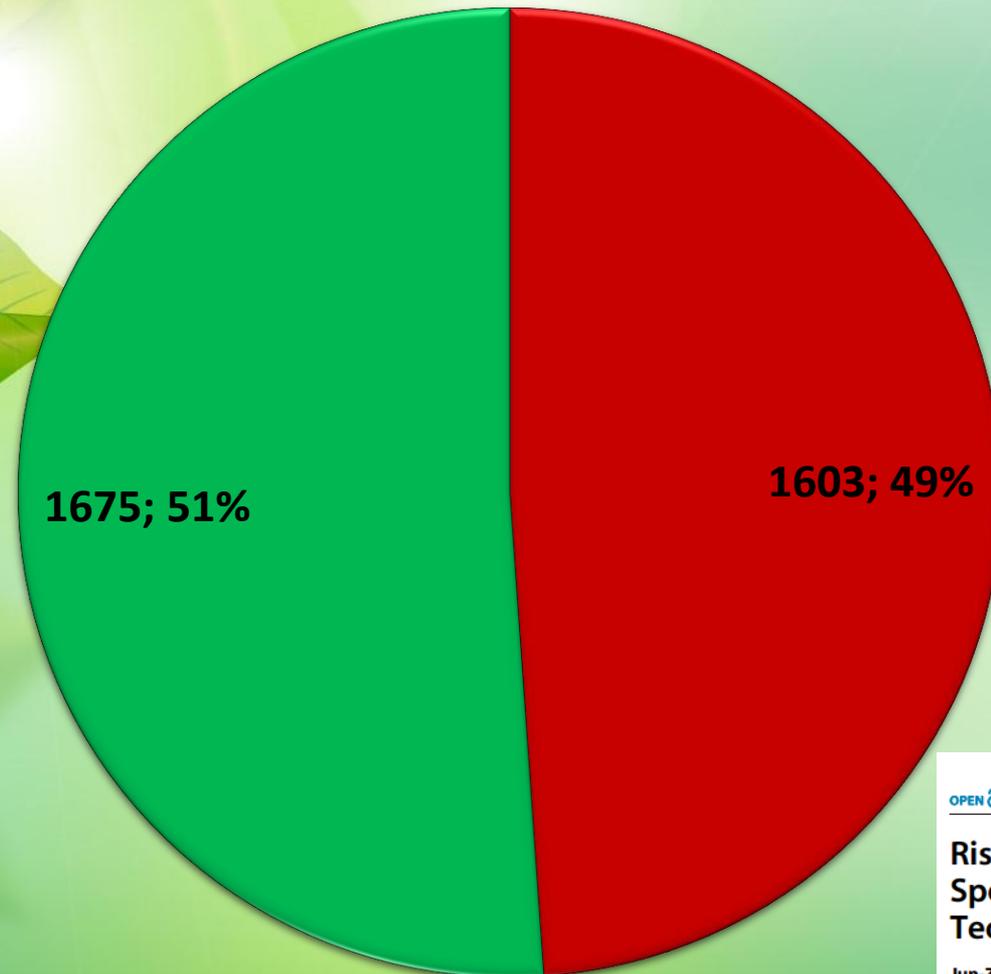
- Поздний возраст матери .
- Употребление алкоголя (умеренное), кокаина, курение (более 10 сигарет в день).
- Использование кофеина (дозозависимый эффект: 4-5 чашек кофе или более 100 мг кофеина).
- Хр. заболевания матери: АФС, тромбофилии, СПКЯ, заболевания щитовидной железы, некорректируемый СД, целиакия.
- Инфекции у матери: листериоз, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и уреоплазмоз (противоречивые данные).
- Препараты: итраконазол, метотрексат, НПВС (нарушение имплантации), ретиноиды (тератогены), пароксетин и венлафаксин (антидепрессанты).
- Ожирение.
- Предыдущие потери беременности на раннем сроке.
- ВАР матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии.
- Токсины и профессиональные вредности.
- Другие факторы: лихорадка (повышение температуры тела более 37,7 °С); непосредственная травма плодного яйца (амниоцентезе, кордоцентезе), дефицит фолиевой кислоты (формирование аномального кариотипа)



Не влияют на риск потери беременности:

- Авиаперелеты;
- Тупая травма живота;
- Использование контрацептивов до беременности (любых).
- Физические упражнения (продолжает привычные нагрузки).
- Вакцинация против ВПЧ, гриппа;
- Сексуальная активность;
- Стресс;
- Предыдущие медицинские аборт по желанию.

Кариотип материала от 3278 пациентов со спонтанными абортами I триместра, мета-анализ



- Дефект кариотипа
- Нормальные

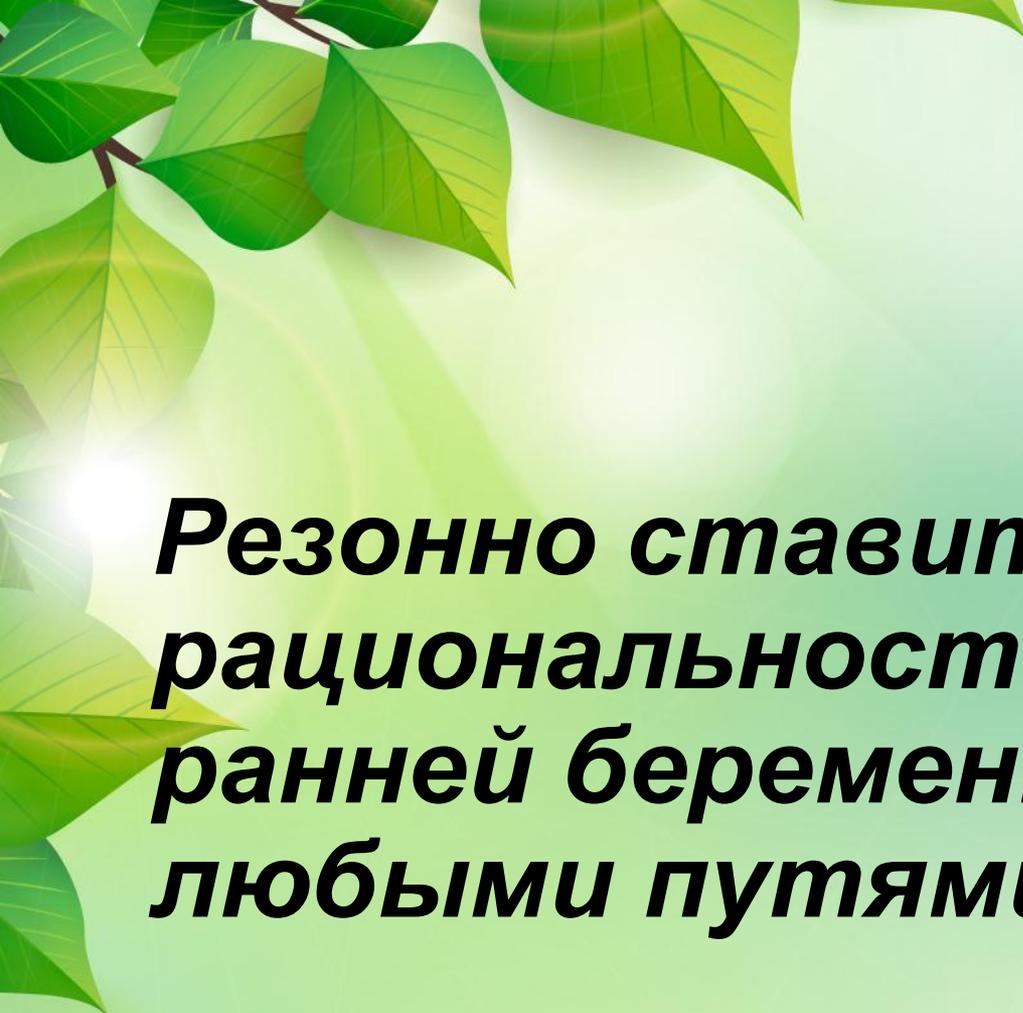
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Risk of Chromosomal Abnormalities in Early Spontaneous Abortion after Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis

Jun-Zhen Qin¹, Li-Hong Pang^{1*}, Min-Qing Li¹, Jing Xu², Xing Zhou³

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China, ² Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China, ³ Department of Respiratory Medicine, Third People of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, China



***Резонно ставить вопрос о
рациональности сохранения
ранней беременности
любыми путями***

Биохимический скрининг

- На сегодняшний день в стандарт обследования беременных, регламентированный приказом УЗО Гомельского облисполкома от 22.05.2017 №520 в отношении хромосомной патологии плода входит определение двух сывороточных маркеров, показавших наибольшую диагностическую эффективность - **PAPP-A** и **свободной бета-субъединицы ХГ** в **11-13,6 недель беременности** и параллельно проводится скрининговое **УЗ-исследование** с последующим компьютерным расчет уровней риска.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

- МоМ (multiples of median, или кратное среднему). В настоящее время определение уровня биохимических маркеров в МоМ является мировым стандартом.
- Для любого показателя пренатального скрининга норма - **0.5 – 2.0 МоМ**
- Порог отсечки показателей риска - **1: 250 (г.Минск 1:360)**
- Категории риска - **«низкий», «пограничный», «высокий».**

Возраст и беременность

- Минимальные перинатальные и акушерские риски в возрастной группе 19-35 лет. Ранее и позже выше риск анемии, ПР и ПЭ, СЗРП, АГ, СД (Usta I.M., 2008, Ciancimino L., 2014).
- Возраст немодифицируемый фактор риска. Особо важна ПП.



Повреждающее действие антифосфолипидных антител при беременности

- В I триместре - прямое повреждающее воздействие АФА на ткань трофобласта.
- АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.
- АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта.
- АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Диагностические критерии АФС (клинические):

- В анамнезе сосудистые тромбозы, инсульт, инфаркт миокарда у пациента или его кровных родственников в возрасте до 45 лет;
- Синдром потери плода (у данной женщины):
 - a) Одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности, с нормальной морфологией по данным УЗИ или прямого обследования плода.
 - b) Одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности.
 - c) Три и более спонтанных выкидыша неясного генеза до 10 недель беременности у матери после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания.

Критерии АФС (Сидней, 2006)

- 1) **Волчаночный антикоагулянт** должен определяться не менее 2-х раз на протяжении 12 недель;
- 2) **IgG или IgM к кардиолипину** должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 40 GPL/мл или 40 MPL/мл либо выше 99-го перцентиля от нормы;
- 3) **IgG или IgM к бета-2-гликопротеину-I** должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 99-го перцентиля от нормы.

Первые критерии АФС 1998г г.Саппоро (Япония).

Контроль во время беременности:

1. Гемостазиограмма каждые 2 недели первые 12 недель беременности, далее 1 раз в 3-4 недели, непосредственно перед родами или в родах, в раннем послеродовом периоде и на 3-й - 5-й день после родов. И далее 1 раз в 6 месяцев.
2. Уровень тромбоцитов на фоне лечения аспирином и НМГ каждые 2-3 недели.
3. УЗИ с доплерометрией с 24 недель беременности с интервалом 3-4 недели до родоразрешения.
4. КТГ с 32 недель беременности и в родах.

9	MTHFR (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) <i>C677T</i>	Фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимой для роста и развития кровеносной и иммунной систем. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип Т/Т), происходит снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения и развитие гипергомоцистеинемии. Генотип ТТ является фактором риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, осложнениях протекания беременности. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты.	С/Т (+/-)
10	MTHFR (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) <i>A1298C</i>	При замене аденина (А) на цитозин (С) снижается ферментативная активность гена. Такое носительство приводит к гипергомоцистеинемии только при совместном носительстве с аллелем 677Т того же гена. При отсутствии аллеля 677Т гомозиготность по полиморфизму 1298С не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме, но является фактором риска спонтанного аборта (снижение активности фермента до 60% в связи с изменением регуляции ингибитором S-аденозилметионином).	А/А (+/+)

*+ благоприятный аллель; *-неблагоприятный аллель

Заключение

Генетический риск нарушения нормального физиологического течения беременности повышен. Выявлены неблагоприятные варианты генов № 4, 5.

Зав. лабораторией генетики человека
 д.б.н., профессор



Моссэ И.Б.



ГНУ «ИНСТИТУТ ГЕНЕТИКИ И ЦИТОЛОГИИ НАН БЕЛАРУСЬ»
 ЦЕНТР ДНК-БИОТЕХНОЛОГИЙ

Республика Беларусь, г. Минск, 220072, ул. Академическая, 27.
 Тел. (017) 284-19-42; факс (017) 284-19-17

Аттестат аккредитации Лицензия
 в Системе аккредитации РБ Министерства здравоохранения РБ
 на право проведения исследований на право осуществления медицинской деятельности
 № ВУ/112 02.1.0.1599 от «7» декабря № 02040/6875 от «17» июня 2011г.
 2009г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

№ 632/100614

**Врожденные
 тромбофилии**

Минск 2014

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ГЕНОВ

№	Аббревиатура и название гена	Функции гена	Аллели гена
<i>Анализ генов, связанных с нарушениями нормального физиологического течения беременности</i>			
1	F1 (ген I фактора свёртывания крови) <i>Thr312Ala</i>	I фактор свёртывания крови регулирует последний этап коагуляционного каскада, влияет на образование «белого» тромба. Связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.	Thr/Ala (+/-)
2	F2 (ген II фактора свертывания крови) <i>G20210A</i>	Мутация гена протромбина является фактором риска многих осложнений (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Потеря плода в 1 триместре. Составляет соответственно 4,2% и 3% в группах ранних и поздних выкидышей.	G/G (+/+)
3	F5 (ген V фактора свёртывания крови) <i>G1691A</i> (мутация Лейдена)	У женщин с мутацией F5 обнаруживают тромбозы в плаценте, что повышает риск развития осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности. Мутация F5 встречается у 15% пациенток с поздними выкидышами.	G/G (+/+)
4	F13A1 (ген XIII фактора свёртывания крови) <i>Val34Leu</i>	У носителей аллеля 34Leu количество фибриназы соответствует показателям нормы, но активность этого фермента повышена в 2-3 раза. Аллель 34Leu наблюдается у 51% женщин с привычным невынашиванием беременности. Риск привычного невынашивания беременности еще выше у лиц – носителей аллеля в сочетании с вариантом 4G/4G в гене PAI 1.	Leu/Leu (-/-)

5	PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена) <i>4g/5g</i>	Регулирует процесс фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 при гипоксии приводит к снижению фибринолиза. Аллель 4G или генотип 4G/4G - привычное невынашивание беременности, увеличение риска тяжёлого гестоза в 2-4 раза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная гибель плода.	4G/5G (+/-)
6	ACE (ген ангиотензин-превращающего фермента) <i>Alu Ins/Del</i>	Носители аллеля D имеют более высокие уровни активности ангиотензина II – одного из самых мощных биологически активных веществ, повышающих артериальное давление. Генотип DD обнаруживается у 28-30 % людей, попадающих в группу риска привычного невынашивания беременности и осложнений беременности (плацентарная недостаточность, гестоз и др.).	I/D (+/-)
7	eNOS (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>G/T</i>	Аллель T связан с развитием гипертонии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с острой коронарной недостаточностью и геморрагическим инсультом; а также осложнениями беременности. Полиморфизм гена связан с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, гипоксия или внутриутробная гибель плода).	G/G (+/+)
8	eNOS (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>4a/4b</i>	Выявлена ассоциация данного полиморфизма с привычным невынашиванием беременности, частота аллеля 4a была достоверно выше при привычном невынашивании (20%), чем в контроле (12%). Генотипы 4a/4b рассматриваются как нежелательные варианты.	4b/4b (+/+)

Осложнения беременности при тромбофилиях

	СВ	ВЗРП	Гестоз	HELLP	ПОНРН
Дефицит АТ III	++	++	+		
Дефицит протеина С	+	++	+		
Дефицит протеина S	+	++	+	+	+
Дисфибриногенемия	+	+			
APC-R	++	++	++	+	+
Мутация FV Leiden	++	++	++	+	++
MTHFR C677T	+	+	+		+
Гипергомоцистеинемия	+	+	++	++	++
Протромбин G20210A	+	+	+		++
АФС	++	++	++	+	++
Комбинированные формы	++	++	+	+	++

++ - взаимосвязь доказана

+ - взаимосвязь возможна

B. Brenner et al., 2000

Оценка риска осложнений беременности при наличии тромбофилических полиморфизмов

Фактор риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм в гене PLAT, гетерозиготный в гене фибриногена	0
Гомозиготный полиморфизм в гене PLAT, гене фибриногена, гетерозиготный полиморфизм по неблагоприятным аллелям генов рецепторов тромбоцитов GPIII A, GPI A, PAI-I	1
Гомозиготный полиморфизм по неблагоприятным аллелям ингибиторов тромбоцитов GPIII A, GPI A, PAI-I, гетерозиготный полиморфизм в гене MTHFR	2
Гомозиготный полиморфизм в гене MTHFR, гетерозиготная мутация V Leiden и гетерозиготный полиморфизм в гене протромбина	3
Гомозиготная мутация V Leiden и гетерозиготный полиморфизм в гене протромбина, гомозиготная мутация гена протромбина (II)	4

Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при тромбофилии различной степени риска

Группа риска	Тактика ведения
<p><u>Высокий риск:</u> Наследственная тромбофилия ≥ 4 балла АФС Гипергомоцистеинемия</p>	<p>Прегравидарная оценка состояния свертывающей системы, динамический контроль их при беременности. Назначение антиагрегантов и НМГ на этапе подготовки к беременности, во время родов и 1-2 мес после родов под контролем коагулограммы, Д-димеров, ВА</p>
<p><u>Умеренный риск:</u> наследственная тромбофилия 2-3 балла</p>	<p>Прегравидарная оценка состояния свертывающей системы, динамический контроль их при беременности. Коррекция гемостаза курсами при нарушениях свертывающей системы, начиная с 1-го триместра.</p>
<p><u>Низкий риск:</u> Наследственная тромбофилия 0-1 балл</p>	<p>Динамический контроль показателей свертывающей системы крови с 1-го триместра 1 раз в 4 недели, прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, витамины группы В.</p>

Тактика при тромбофилиях (общие положения)

Предгравидарная подготовка	Беременность	Роды и пуэрперий
<p>Витамины (Е, В6, В12, Вс)</p> <p>НМГ: <i>Контроль за эффективностью терапии по показателям анти-Ха активности</i></p> <p>фрагмин (дальтепарин) – 2500 МЕ–0,2 мл (0.1 до 0.4 МЕ анти-Ха/мл.)</p> <p>фраксипарин (надропарин) – 0,3 (2850 ЕД) п/к живота 1 раз в сутки (0.1 до 0.7 МЕ анти-Ха/мл).</p> <p>Прогестины (Дюфастон®) во 2 фазу цикла</p>	<p>НМГ</p> <p>Прогестины (Дюфастон®) – до 20 недель беременности</p> <p>Поливитамины</p> <p><i>Ранняя диагностика и профилактика осложнений (группа высокого риска)</i></p>	<p>Продолжить НМГ (до 30 дней)</p> <p>Поливитамины</p> <p><i>Группа риска по кровотечениям (аутоплазмо-донорство!)</i></p>

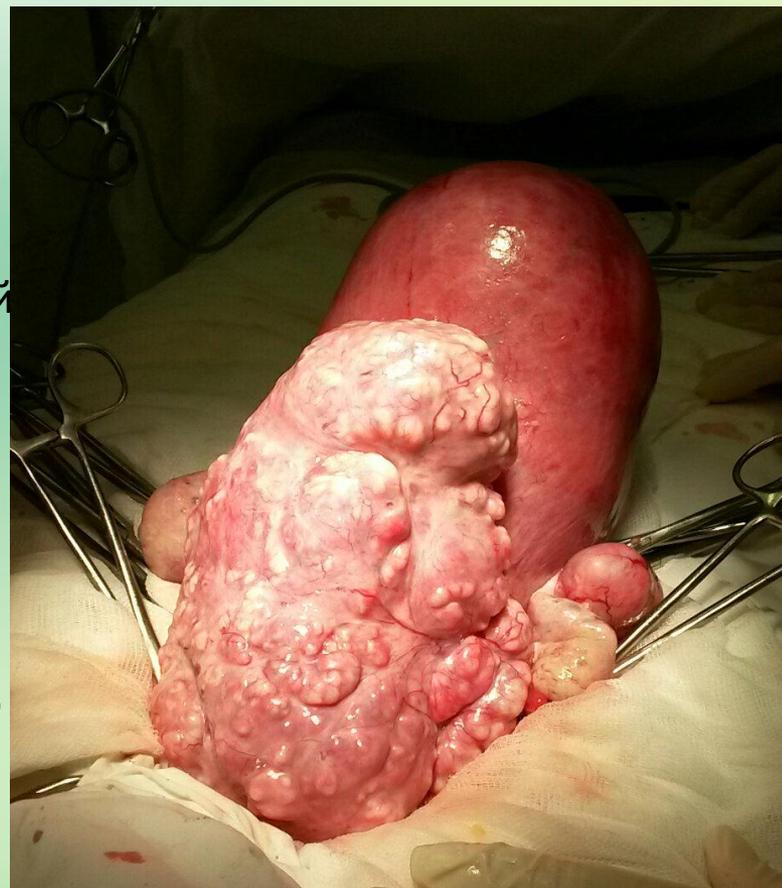


«Маточный» фактор в генезе невынашивания беременности

- ✓ Пороки развития матки
 - ✓ аплазия, агенезия матки
 - ✓ различные формы удвоения тела матки
 - ✓ неполная/полная перегородка и т.д.
- ✓ Объемные образования матки
 - ✓ **миоматозные узлы различной локализации и размеров**
 - ✓ диффузно-узловая форма аденомиоза
- ✓ Патология эндометрия
 - ✓ полипы эндометрия
 - ✓ внутриматочные синехии
 - ✓ **хронический эндометрит**
 - ✓ функциональная «незрелость» эндометрия
- ✓ **Нарушения гемодинамики матки**

Миома матки – фактор риска НБ

- Частота миомы матки в репродуктивном возрасте 20- 40% (Duhan N., 2011, Donnez J., 2012).
- Занимает 2 место в структуре гинекологической патологии (Краснопольский В.И., 2010).
- Средний возраст женщины при выявлении миомы матки составляет 32,8 года.
- У молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, бесплодием, невынашиванием беременности необходимо органосохраняющее лечение (удалить очаг – восстановить генеративную функцию).



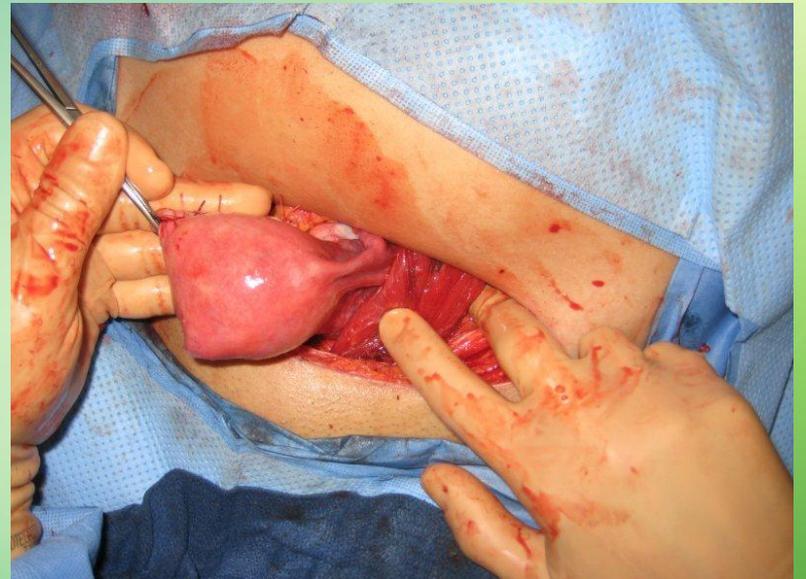
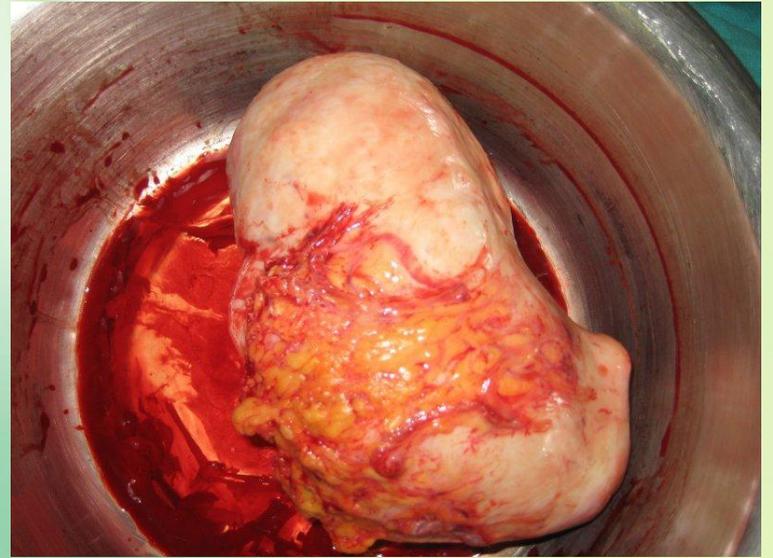
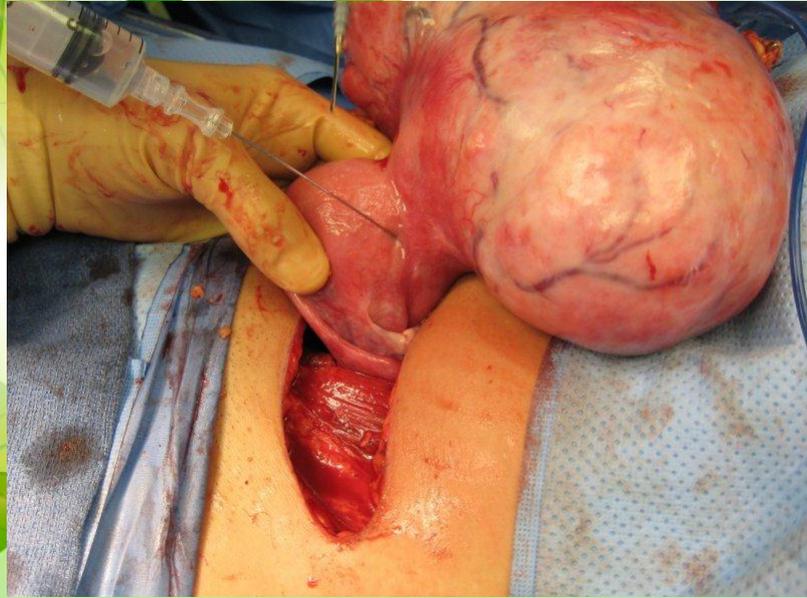
Влияние беременности на рост миомы

- Увеличение узлов (особенно больших более 5,0 см) за счет гипертрофии и отека.
- Уменьшение узлов за счет дегенеративных изменений и ишемии.
- Осложненное течение миомы при беременности 10%, осложнения беременности при миоме – 70% (ПРПО, высокий уровень КС, послеродовой эндометрит).



Методы терапии пациенток с ПНБ в зависимости от этиологии (Management of High Risk Pregnancy)

Нарушения	Методы терапии
Генетические сбалансированные транслокации	Генетическое консультирование ЭКО с преимплантационной диагностикой Донация яйцеклетки или сперматозоида
Анатомические	Гистерорезектоскопия – удаление в/м перегородки, синехий, субмукозной миомы. Миомэктомия при размерах интерстициальных и субсерозных узлов 5 см и более.
Эндокринные ПКЯ Гипотиреоз НЛФ Диабет	Метформин L-тироксин Производные прогестерона Компенсация диабета, при необходимости инсулин
Инфекционные	Антибактериальная терапия эндометрита, специфических инфекций
Аутоиммунные АФС	Низкие дозы аспирина и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при отсутствии системного заболевания соединительной ткани и тромбоза в анамнезе
Тромбофилии, не ассоциированные с АФС	Сочетание нескольких полиморфизмов высокого риска – НМГ в терапевтических дозах, изолированный полиморфизм высокого риска без тромбозов в анамнезе – НМГ в профилактических дозах. Гипергомоцистеинемия – фолиевая кислота+витамин В6+витамин В12. При резистентности к витаминотерапии – НМГ в профилактических дозах.



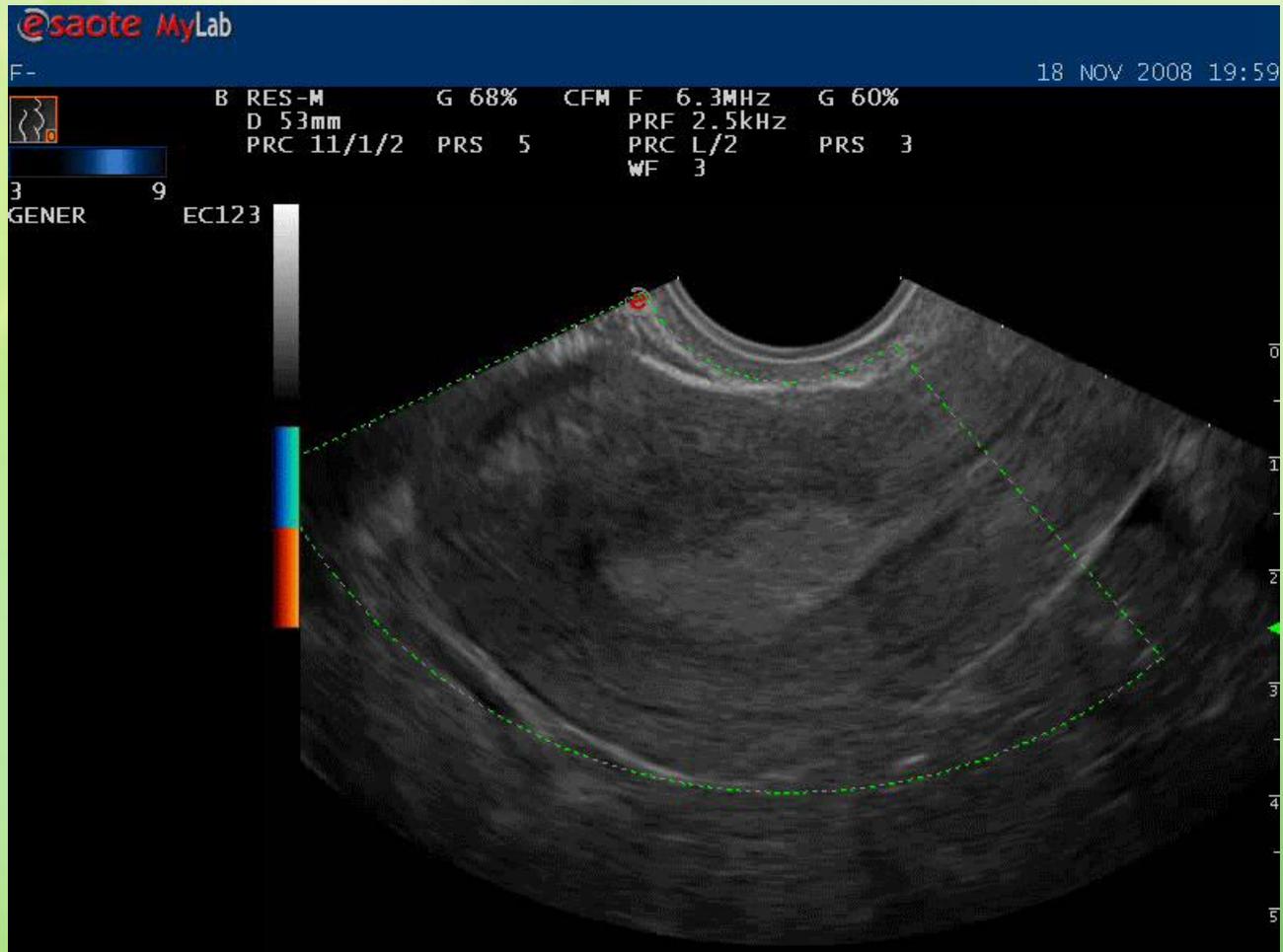
Показания к проведению исследования гемодинамики матки

- Привычное невынашивание беременности
- Идиопатическая форма бесплодия
- Тромбофилические состояния, наличие мутаций генов тромбофилии, хронический ДВС и иные формы нарушений гемостаза
- Подготовка пациенток к проведению программы ЭКО
- Оценка эффективности проведенных физиотерапевтических мероприятий при подготовке к самостоятельной или индуцированной беременности
- Оценка фертильных возможностей матки у пациенток, желающих пройти полное обследование перед запланированной беременностью

Допплерометрия проводится на 19-22 день цикла, нецелесообразно в ановуляторных циклах, при приеме КОК, на фоне воспалительных процессов, аденомиоза и крупных узлов

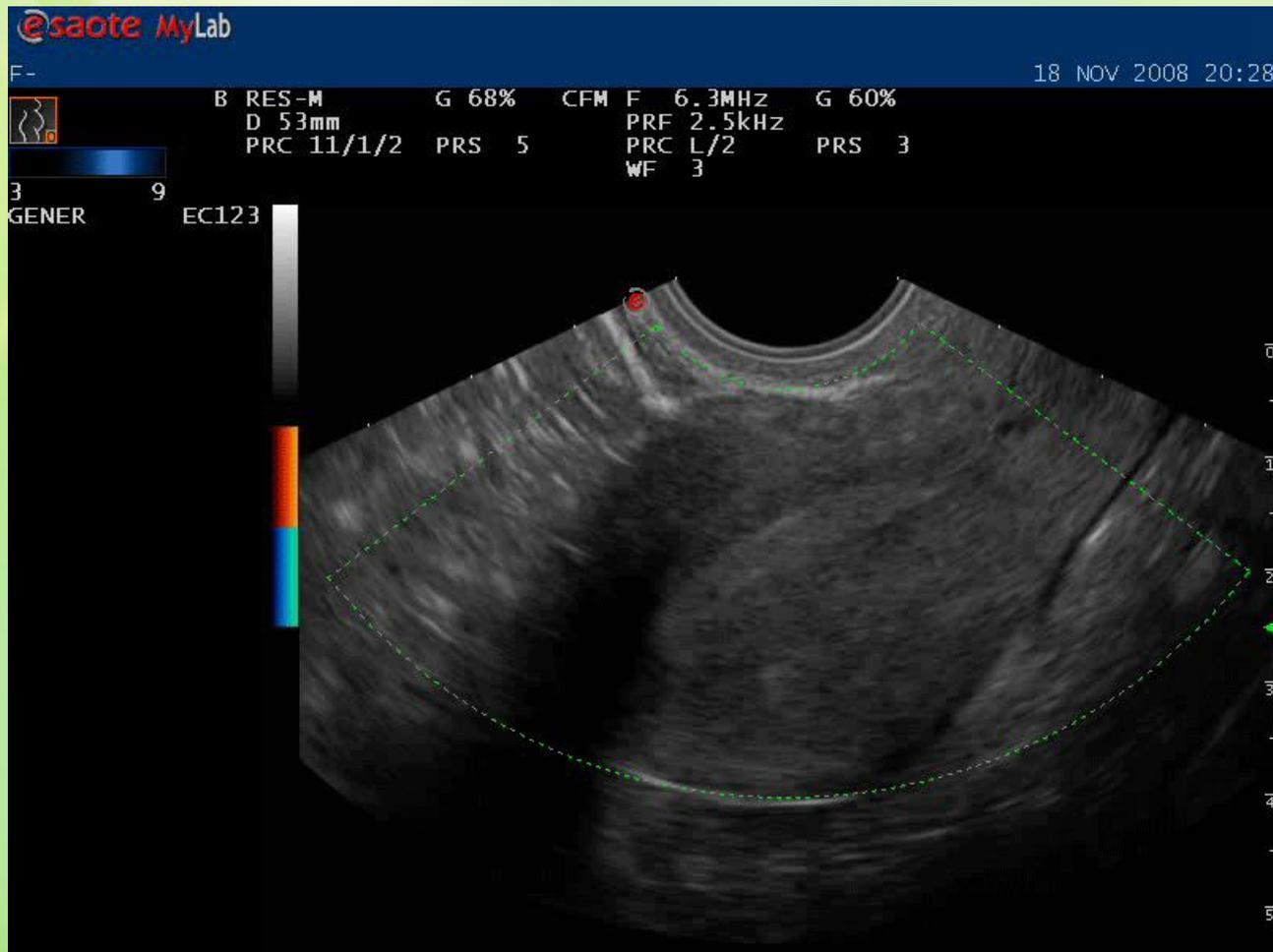
Белоусов Д.М. Прогностические критерии успешной имплантации по данным функциональных методов исследования, 2015, Москва

Обеднение сосудистого рисунка матки на фоне «адекватного» эндометрия



Белусов Д.М.

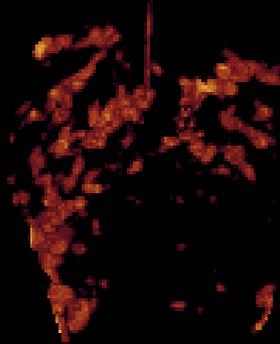
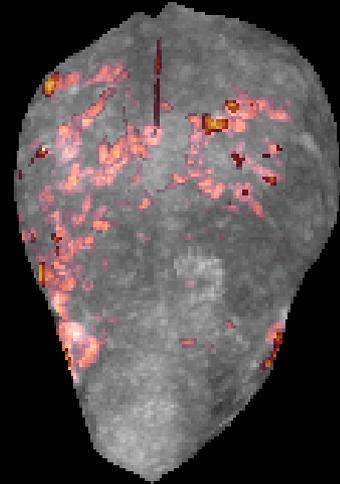
Обеднение сосудистого рисунка матки на фоне «тонкого» эндометрия



Белоусов Д.М.

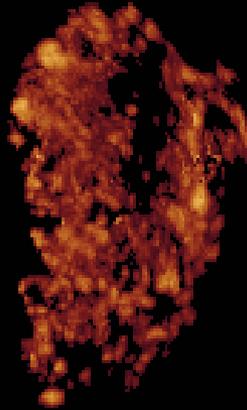
Гемодинамика матки в процессе прегравидарной подготовки

VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)
3D-CFM



До лечения

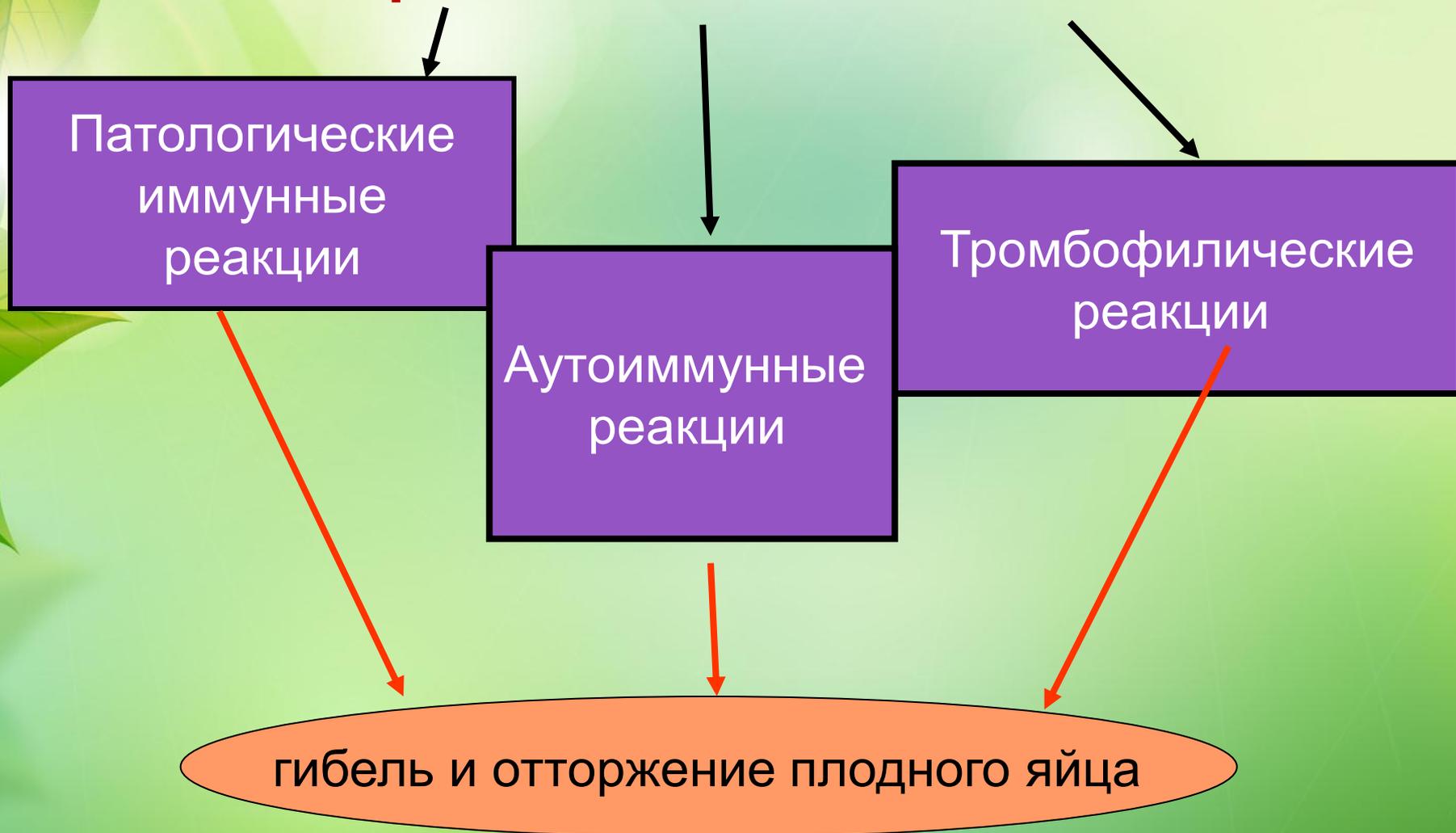
Гиповаскуляризация задней стенки матки, нарушение гемодинамики в сосудах малого калибра



После лечения

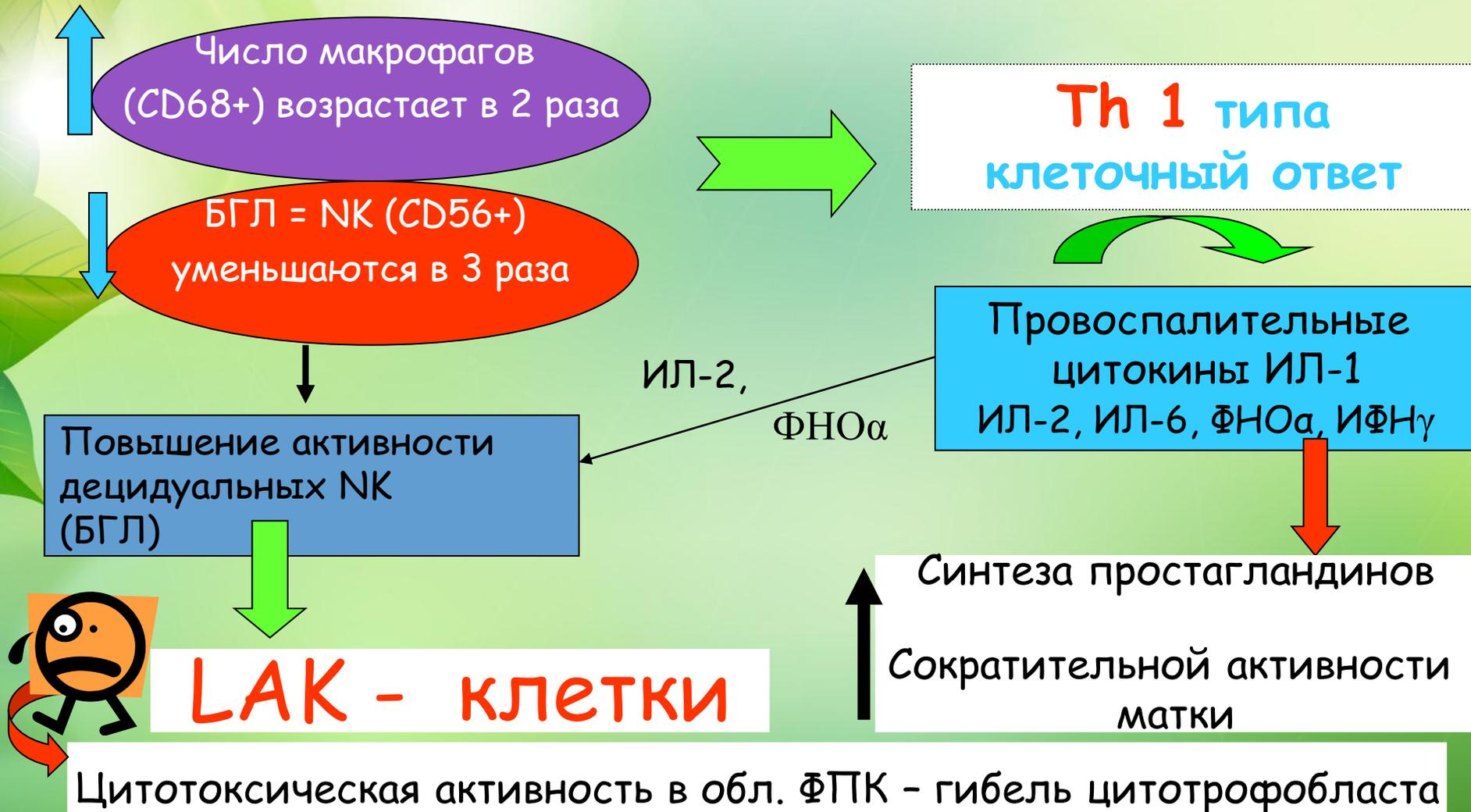
Обогащение сосудистого рисунка, нормализация показателей гемодинамики в сосудах малого калибра

Триггерная роль хронических инфекций при невынашивании беременности



При наличии инфекционных агентов в децидуальной ткани

(А.В. Мещерякова, 2001г.)



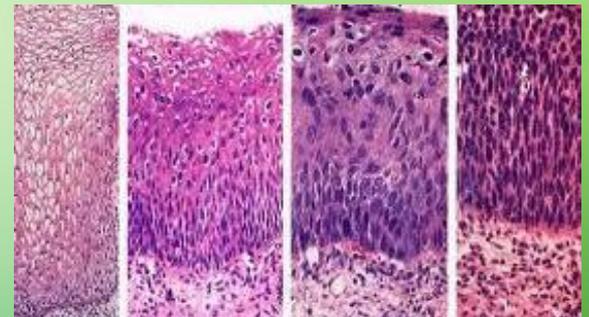


Инфекции и эндокринный фактор невынашивания беременности

- На фоне хронического эндометрита нарушается рецепция половых гормонов, что приводит к недостаточности лютеиновой фазы при нормальном уровне стероидных гормонов (В.М. Сидельникова, 2002г.).

Диагностика хронического эндометрита

- Гистологическое исследование эндометрия (морфологические признаки воспаления), иммуногистохимическое исследование (иммунные и биохимические маркеры: CD138, CD56+, гликоделин, PR, ER);
- Микробиологическое исследование соскоба;
- При отсутствии инфекционных агентов – аутоиммунный эндометрит.



Лечения хронического эндометрита около 3 месяцев



- Антибиотики широкого спектра действия в дни менструации 1-2 цикла совместно с ферментными препаратами (дистрептаза 18 свечей по схеме 3:3:3);
- Физиотерапевтическое лечение: лазеро-магнитотерапия, внутритканевой электрофорез (противовоспалительный эффект), бальнеолечение.
- Метаболическая терапия, иммуномодулирующая, улучшение кровотока в малом тазу, венотоники (флебодиа по 600 мг 2 раза в день до исчезновения боли, затем по 1 таблетке длительно 3-6 мес) (УЗИ мониторинг состояния эндометрия);
- Гормональная терапия: дидрогестерон 20 -30 мг в сутки с 16 по 25 день цикла или микронизированный прогестерон 200 мг/сут (полноценное отторжение эндометрия).
- При аутоиммунном эндометрите – ингибиторы простагландинов – НПВС, восстановление рецептивности эндометрия (эстроген-гестагенные препараты: фемостон 2/10 или трансдермальные формы эстрогенов 1-4 мг/сут весь цикл и на 14 дней с 14-16 дня цикла – препараты прогестерона).

Антибактериальная терапия хронического эндометрита

- Грамм (-): ципрофлоксацин 500 мг x 2 раза 10 дней
 - Грамм (+): амоксициллина клавулонат 1,0 x 2 раза 8 дней
 - Микопlasма, уреapлазма, хламидия: джозамицин 1,0 x 2 раза 12 дней или доксициклин 0,1 x 2 раза в день 14 дней.
-
- Если посев отрицательный:
 - Цефтриаксон 0,5 однократно в/м
 - Доксициклин 0,1 x 2 раза в день 14 дней
 - Метронидазол 0,5 x 2 раза 14 дней

Спорадическое невынашивание беременности – это проблема или случайность?

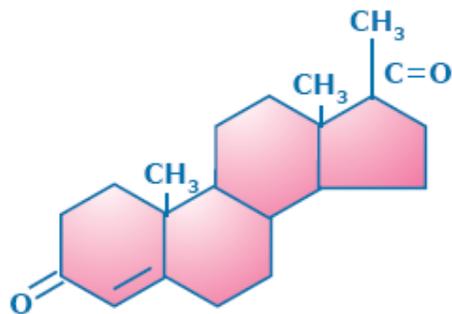


- Спорадическое прерывание беременности не рассматривается как результат действия какого-либо патогенного фактора, не требует проведения углубленных обследований.
- ***НО!!!! ЛЮБОЕ ПНБ когда-то началось со спорадического НБ.***
- При наличии явной возможной причины невынашивания беременности (нарушения менструальной функции, эндокринопатии, инфекционные и дисбиотические заболевания урогенитального тракта) необходимо уже после первой потери ***обследовать пациентку и готовить к следующей беременности+ ведение наступившей беременности***

Эффективность каких методов лечения при ПНБ доказана?

- Устранение анатомических факторов - удаление внутриматочной перегородки, синехий, субмукозных узлов миомы вне беременности
- Аспирин и низкомолекулярные гепарины при антифосфолипидном синдроме
- **Гестагены при привычном выкидыше на ранних сроках**
- Компенсация сахарного диабета и гипотиреоза
- Лечение абсолютных патогенов (хламидий, гонококковой инфекции, стрептококка группы В), бактериального вагиноза во время беременности

Н.К. Тетруашвили, 2015

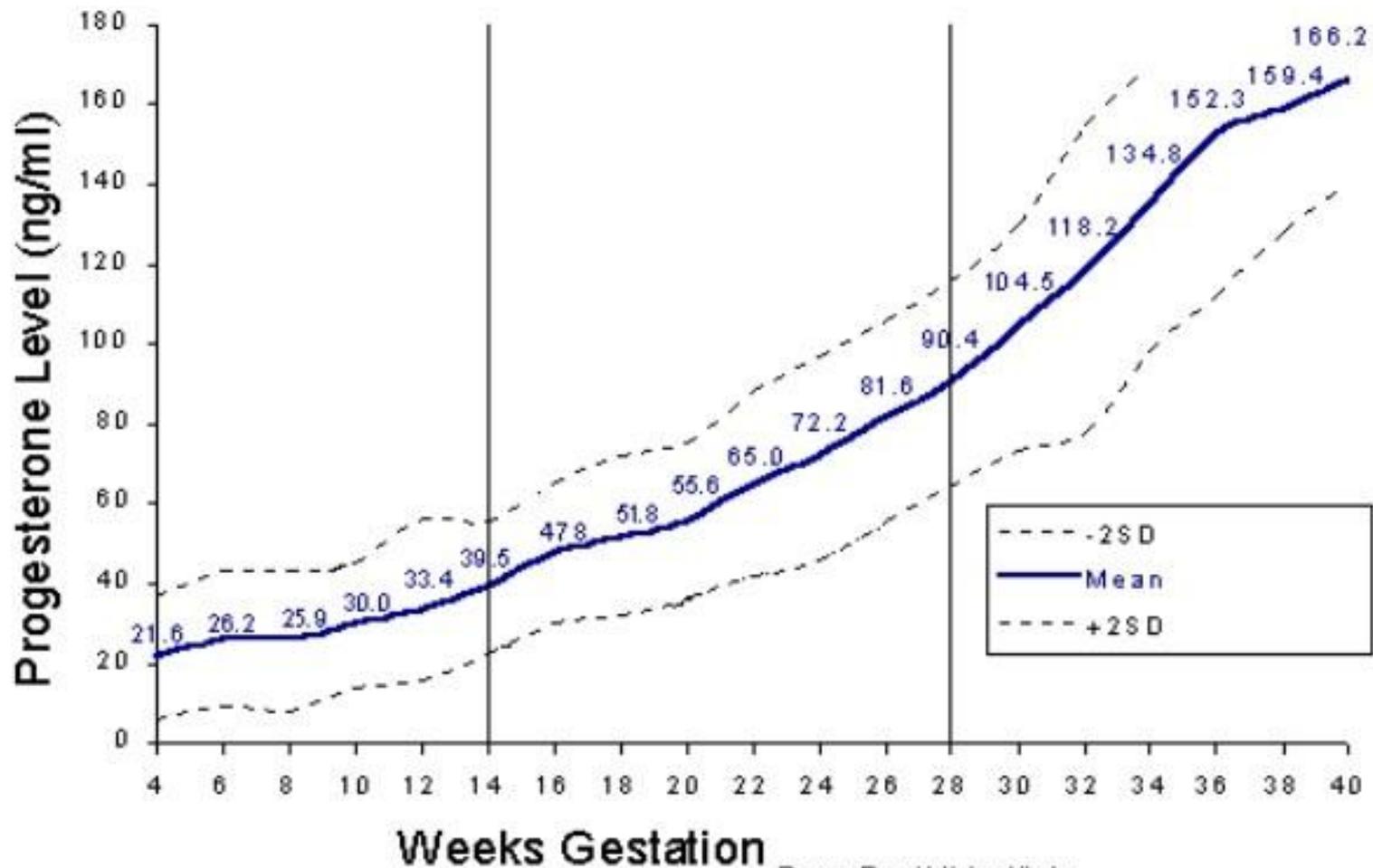


Прогестерон

Роль прогестерона при беременности

- Иммуносупрессия посредством прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и переключения на Th2 путь;
- Рецептивность эндометрия (гестагенный эффект);
- Седативный и нейропротекторный эффект;
- Антиальдостероновый (противоотечный) эффект;
- Токолитический эффект;
- Правильное развитие мозга плода (физиологический контроль уровня андрогенов)

Progesterone Levels in Pregnancy



Pope Paul VI Institute

$1 \text{ ng/ml} \times 3,18 = 1 \text{ нмоль/л}$. Например: $22,4 \text{ ng/ml} * 3,18 = 71,23 \text{ нмоль/л}$.

Применение микронизированного прогестерона и ретропрогестерона при угрозе аборта или для предупреждения ПНБ

**в I-II триместрах беременности
Дюфастон по 10 мг 2 раза в день до 20 недель или микронизированный прогестерон 100-200 до 400 мг (Сустен, Утрожестан) в сутки вагинально в 2 приема (утром и вечером)**



Преждевременные роды: актуальность проблемы

- **Перинатальная смертность – 50-70% случаев**
- **Неонатальная смертность – почти 50% всех случаев в мире**
- **Младенческая смертность -**
 - **20% всех недоношенных детей умирают в 1-й год жизни**
 - **более 50% случаев - при преждевременных родах до 32 нед (2% всех родов)**

Ежегодно около 15 миллионов детей рождаются недоношенными (каждый 10-й ребенок)

- **7-12 % всех родов в развитых странах**



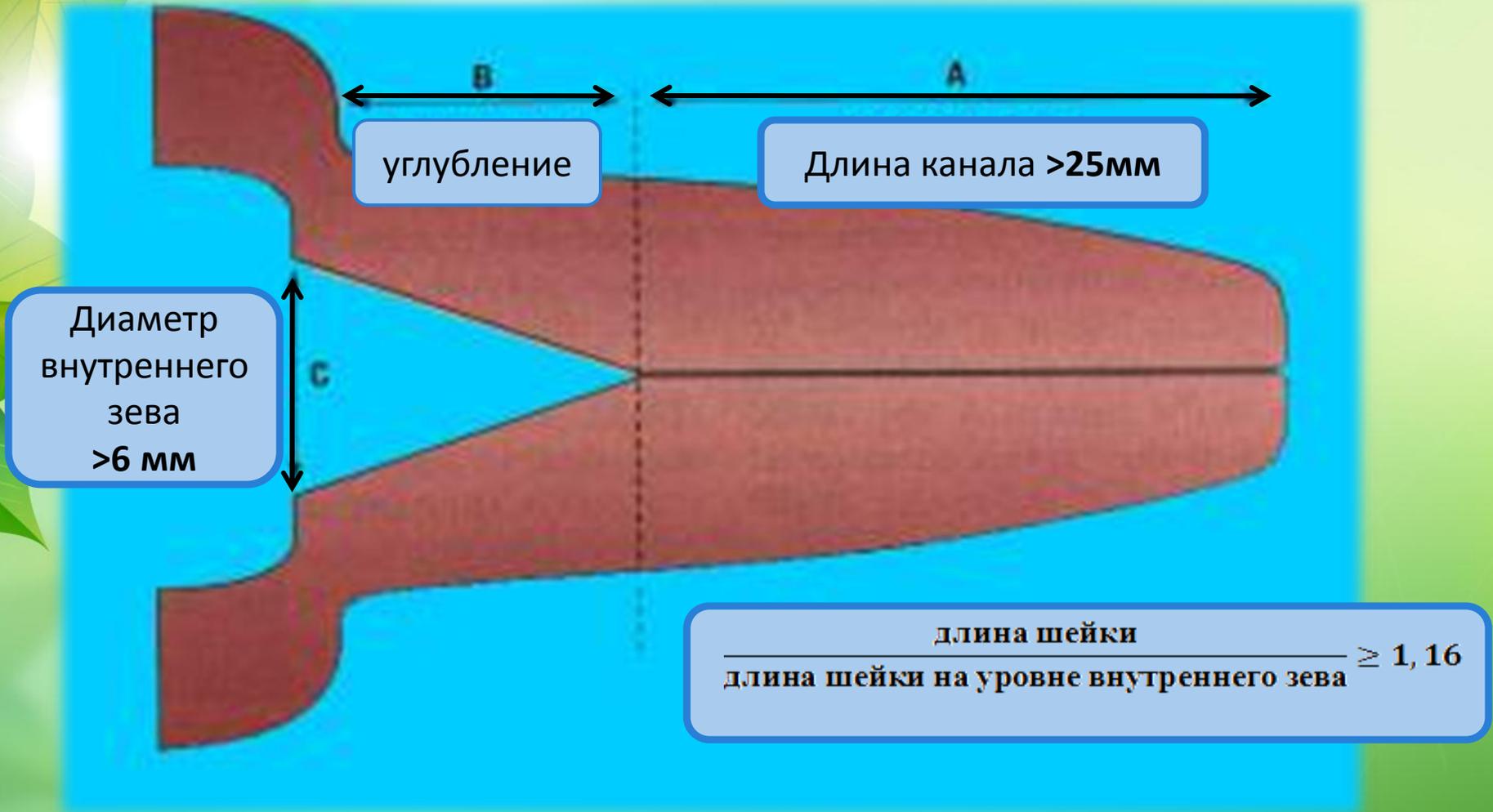
Огромные экономические затраты на выхаживание недоношенных

Предотвращение преждевременных родов

Согласно международным рекомендациям,
ПР наиболее вероятны при:

- Наличию ПР в анамнезе
- Длине шейки матки менее 25 мм по данным трансвагинального УЗИ
- Положительном тесте на фетальный фибронектин - очень дорого (**плацентарный альфа микроглобулин 1 – есть у нас**)

УЗИ диагностика ИЦН



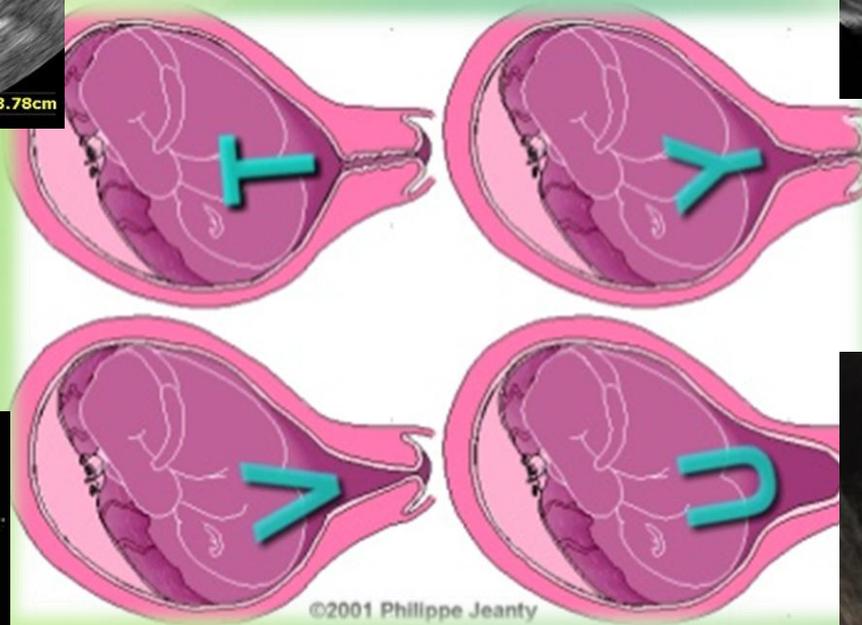
углубление

Длина канала >25мм

Диаметр
внутреннего
зева
>6 мм

длина шейки
длина шейки на уровне внутреннего зева $\geq 1,16$

Ультразвуковая классификация ИЦН

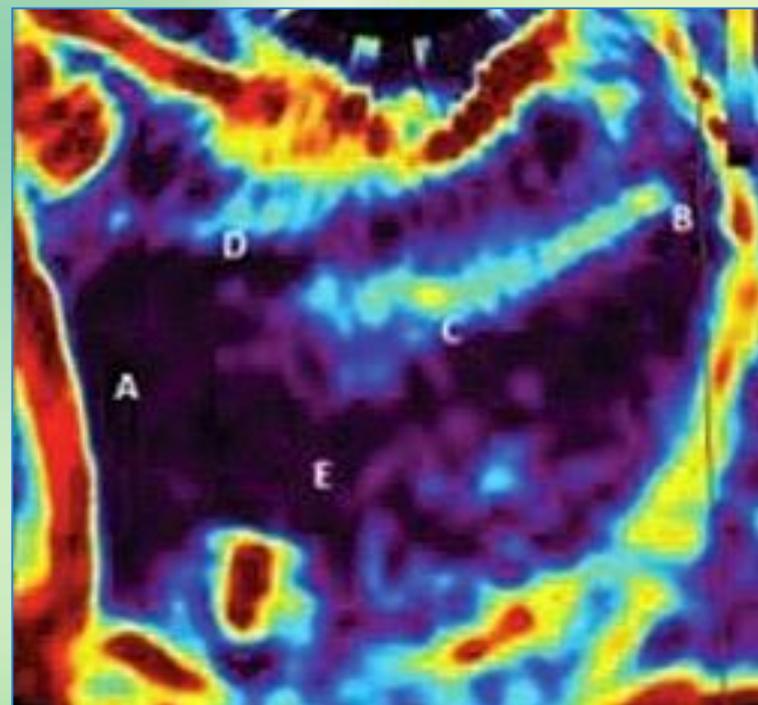


Эластография

Cervical Elastography Index (CEI) для оценки шейки матки с помощью технологии ЭластоСкан (Фреунд М.С. с соавторами 2011г.)

- **фиолетовый цвет** - 0 баллов(плотные структуры)
- **голубой** – 1 балл,
- **зеленый** – 2 балла,
- **желтый** – 3 балла,
- **красный** – 4 балла, (мягкие структуры)

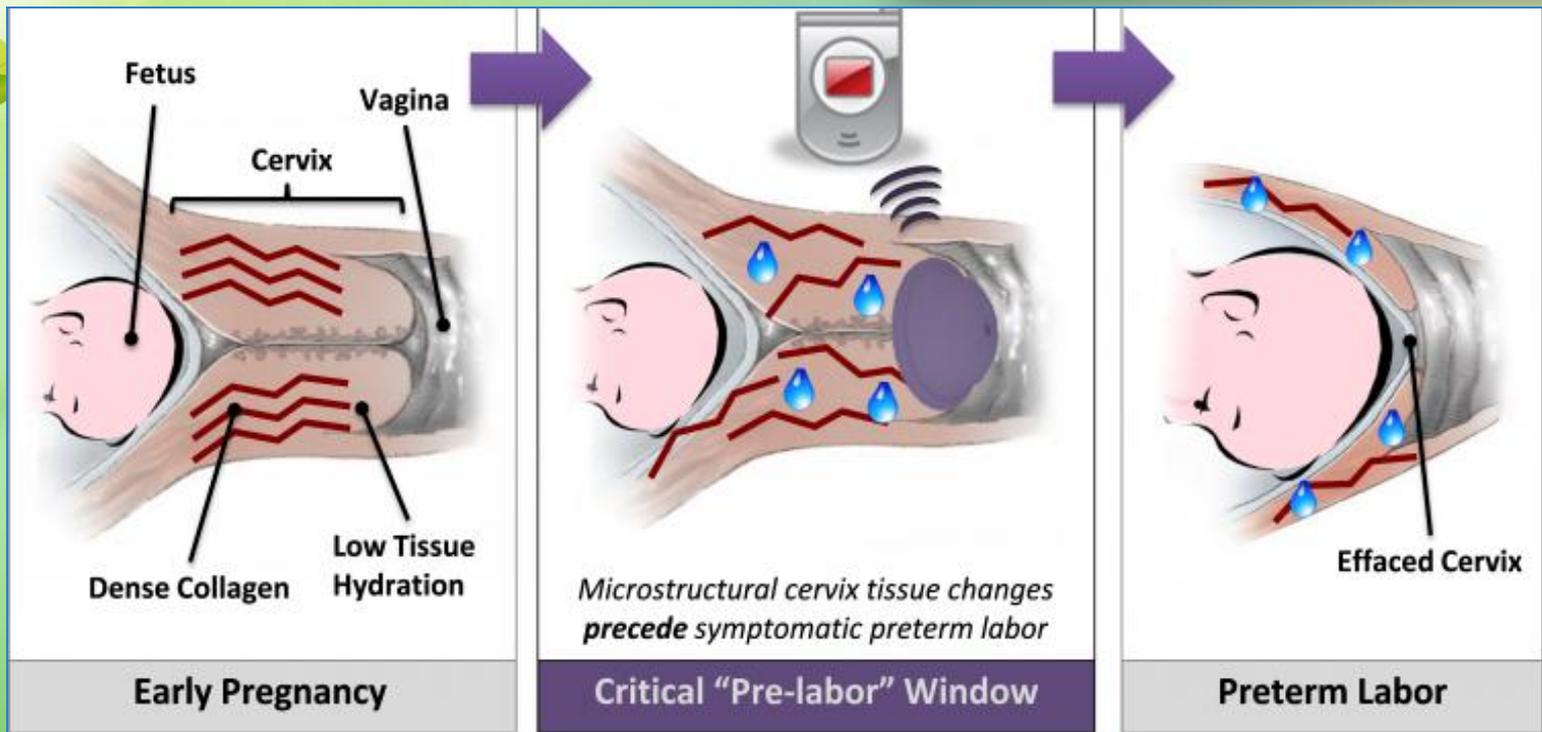
Внутренний зев (**A**),
Наружный зев (**B**)
Цервикальный канал шейки матки (**C**)
Передняя губа (**D**),
Задняя губа (**E**),



Quantitative Elastography of the Cervix for Predicting Labor Induction Success / Fruscalzo A [et al.] // Ultraschall Med. – 2015. – Vol. 36. № 1. – P. 65-73.

SMART Diaphragm

Позволяет раньше других методов объективно оценить стадию размягчения шейки матки



Синдром «короткой» шейки матки

- Ультразвуковой критерий, при котором длина сомкнутой части шейки матки составляет $\leq 25\text{мм}$

ПРИЧИНА

Анатомические особенности шейки матки, состояние после эксцизии

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)

Угрожающие преждевременные роды (УПР)

В динамике беременности

Отсутствуют боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая плотная. В динамике укорочение не прогрессирует

Отсутствуют боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая, м.б. размягчена, внутренний зев приоткрыт вплоть до пролабирования плодных оболочек. В динамике укорочение прогрессирует

Клиника: боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая размягчена. В динамике прогрессирует укорочение и раскрытие

Биохимические маркеры УПР

Biomarker Test	Delivery Within 7 days		Delivery Within 14 days	
	PPV	NPV	PPV	NPV
PAMG-1	78.3% ⁸ (56.3-92.5%)*	97.4% ⁸ (91.0 - 99.7%)*	87.0% ⁸ (66.4 - 97.2%)*	93.6% ⁸ (85.7 - 97.9%)*

*95% confidence intervals (CI) computed via the Clopper-Pearson procedure

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; PAMG-1: Placental alpha-microglobulin-1

Biomarker Test	Delivery Within 7 days		Delivery Within 14 days	
	PPV	NPV	PPV	NPV
ffn	9.1% ⁹ , 32% ¹⁰	97.6% ⁹ , 89% ¹⁰	39% ¹⁰	89% ¹⁰
phIGFBP-1	10.8% ⁹ , 39% ¹⁰	97.7% ⁹ , 92% ¹⁰	46% ¹⁰	92% ¹⁰

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; ffn: Fetal fibronectin; phIGFBP-1: Phosphorylated insulin like growth factor binding protein 1

FIGURA 1: PROCEDURA DE TEST

1 Colectați o probă din canalul vaginal cu bețisorul steril (nu necesită examen cu valve)

2 Amestecați cu bețisorul în eprubeta cu lichid. Aruncați batisorul.

3 Introduceți banda de test în eprubeta și scoateți banda atunci când observați 2 linii sau după exact trecerea a 5 minute.

4 Scoateți testul din eprubetă. Observați și notați rezultatul.

(Pentru instrucțiuni complete de utilizare, vă rugăm să consultați prospectul.)

Международные рекомендации

Что демонстрирует эффективность в предотвращении самопроизвольных ПР?

У женщин с длиной шейки матки 10 мм - 25 мм

- **Зашивание шейки матки при предыдущих потерях беременности (хирургический серкляж) до 24 недель (с 14-16 недель).**
- **Постановка пессария (акушерского РАЗГРУЖАЮЩЕГО или цервикального) для отклонения (сакрализации) шейки матки после 24 недель.**
- **Прогестерон (вагинальный прогестерон гель 90 мг, микронизированный прогестерон капсулы 200 мг в день) позволяет снизить частоту самопроизвольных ПР до 33 недель на 45%**

Начинающиеся ПР (до 3 см раскрытия)

- Токолиз в течение 48-72 часов (атозибан, гинипрал, сульфат магния, нифедипин, индометацин)
- Кортикостероиды для профилактики РДС у плода в сроке 26-35,6 недель (24 мг на курс);
- Спазмолитики,
- Антибиотики при ПР на сроках 154-196 дней.
- Средства, улучшающие кровоток в тканях .

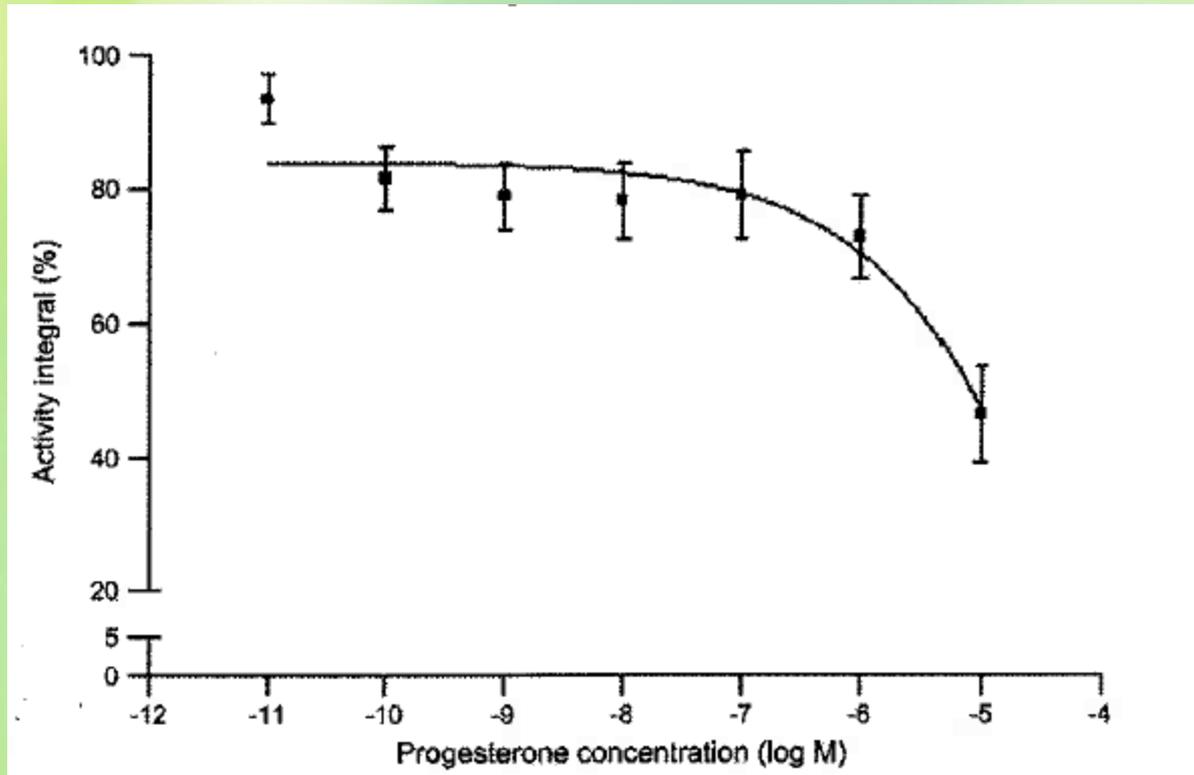
Техника бережного извлечения плода в целом плодном пузыре (единым фето-плацентарным комплексом –при весе плода менее 1500г и других показаниях)



Ведение ПР через естественные родовые пути – профилактика травматизма новорожденного

- I период родов - профилактика бурной родовой деятельности (спазмолитики, β -адреномиметики);
- эпидуральная анестезия;
- сохранение целостности плодного пузыря (в нем рождение);
- II период - без защиты промежности, с пудендальной, паравагинальной анестезией, эпизиотомией;
- бережное выведение головки и туловища плода.

Совокупные эффекты прогестерона на окситоцин-индуцированные сокращения на гистерограмме



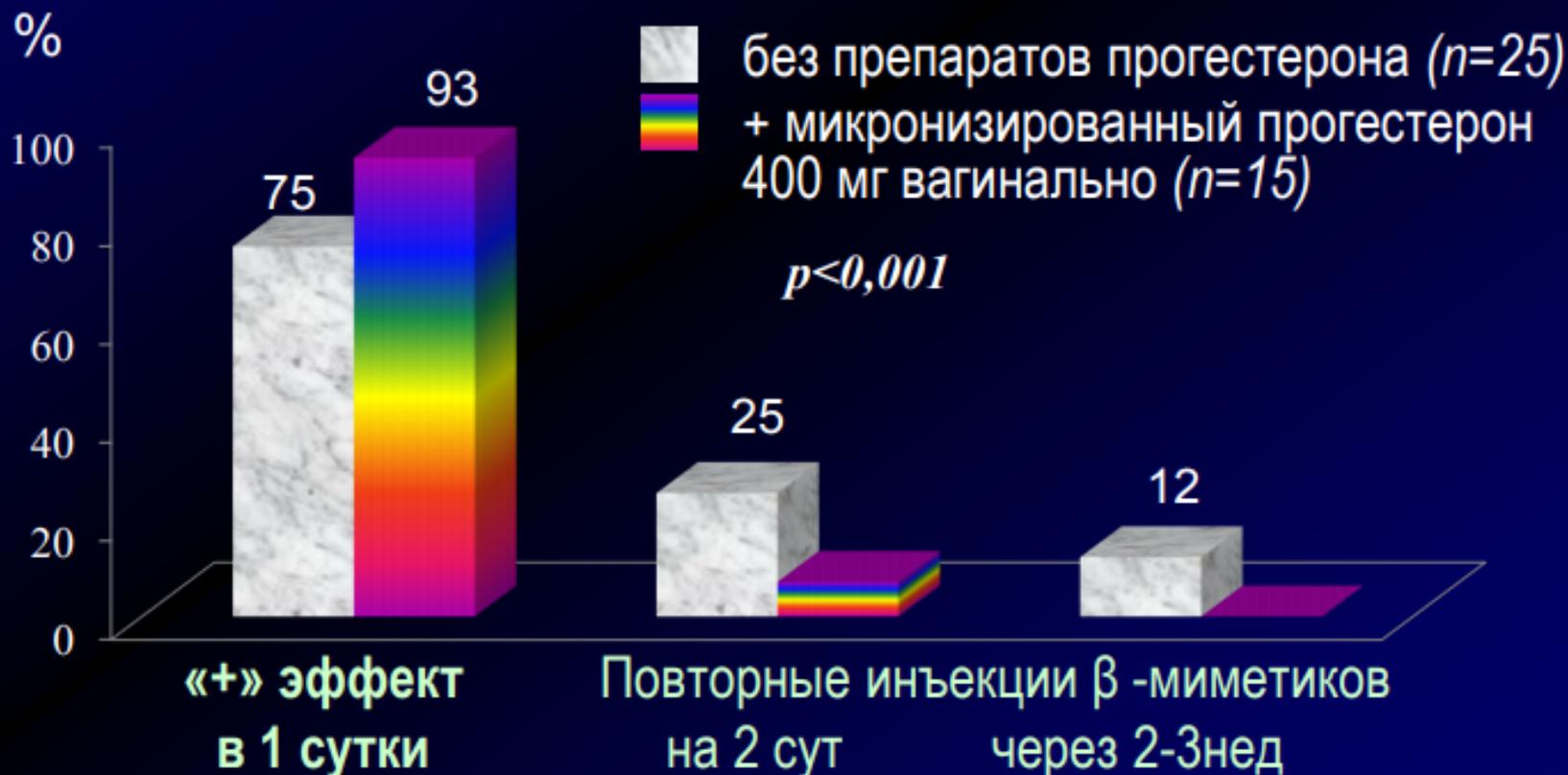
Chanrachakul et al. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 458-63

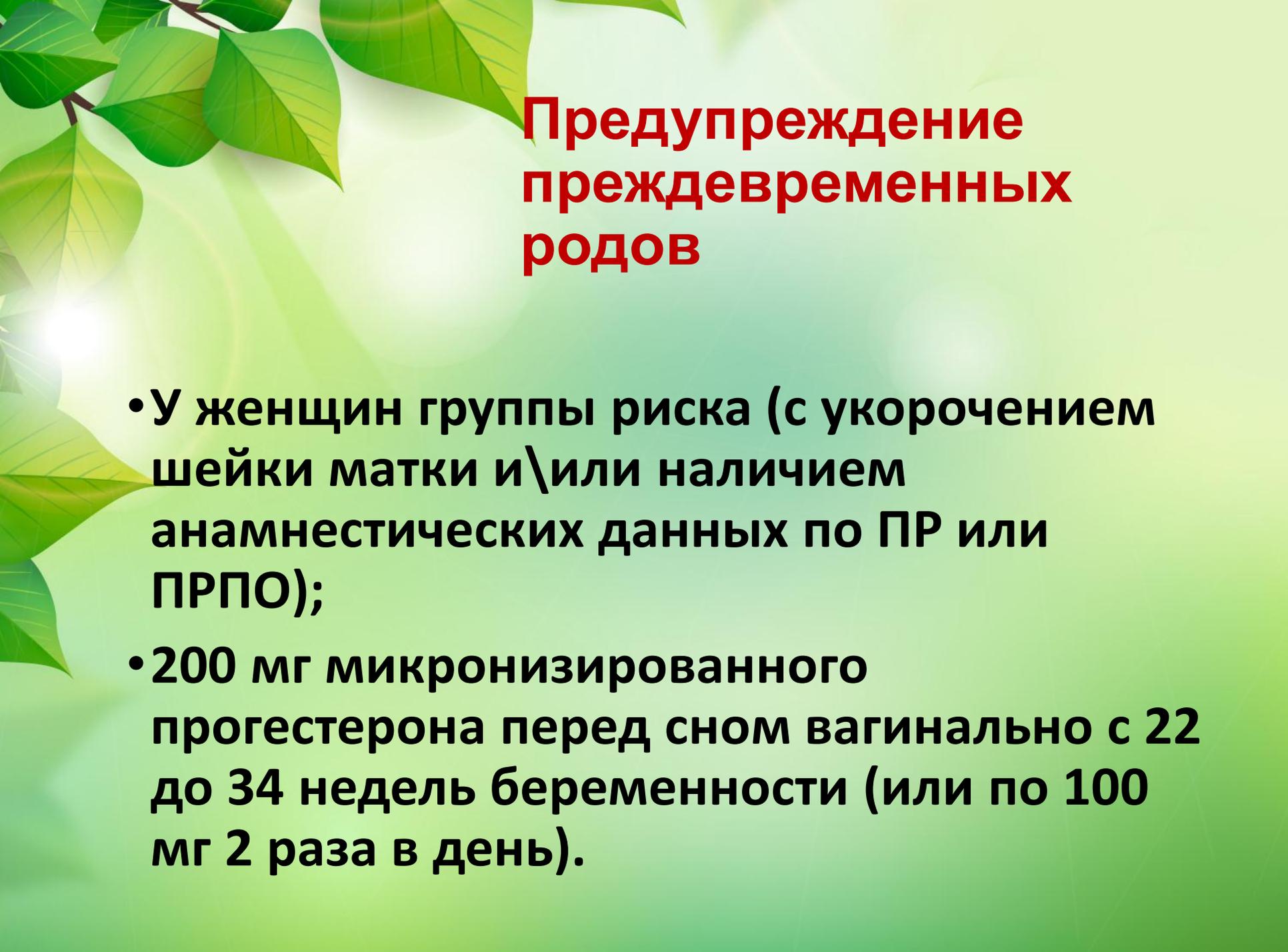
- Прогестерон усиливает эффекты токолитиков

Chanrachakul et al. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:350-359

Эффективность терапии угрозы преждевременных родов β -миметиками

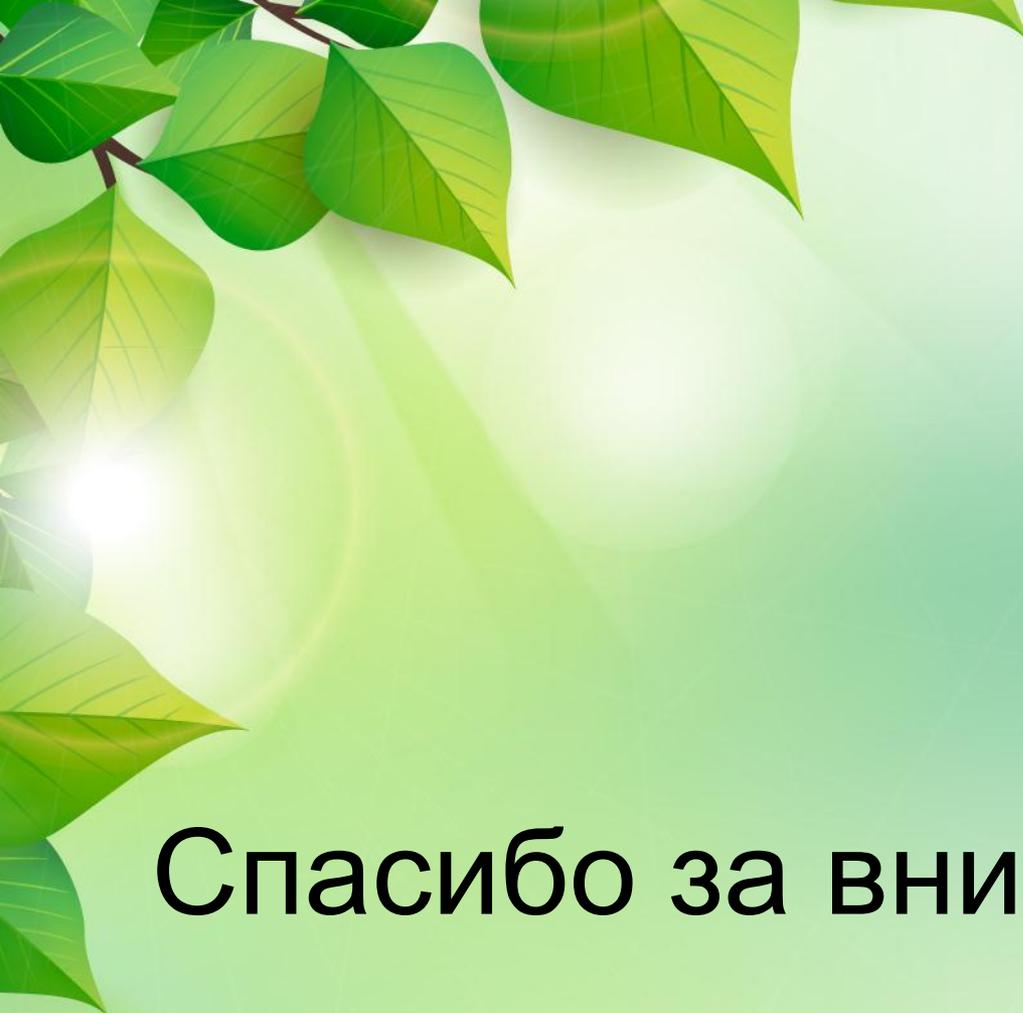
Пустотина ОА Эффект фарм тер акуш и гин. 2006,1:16-17





Предупреждение преждевременных родов

- У женщин группы риска (с укорочением шейки матки и\или наличием анамнестических данных по ПР или ПРПО);
- 200 мг микронизированного прогестерона перед сном вагинально с 22 до 34 недель беременности (или по 100 мг 2 раза в день).

A cluster of vibrant green leaves is positioned in the upper-left corner of the slide. The leaves are detailed with visible veins and are set against a soft, out-of-focus background of light green and white bokeh. The overall aesthetic is clean, fresh, and natural.

Спасибо за внимание