

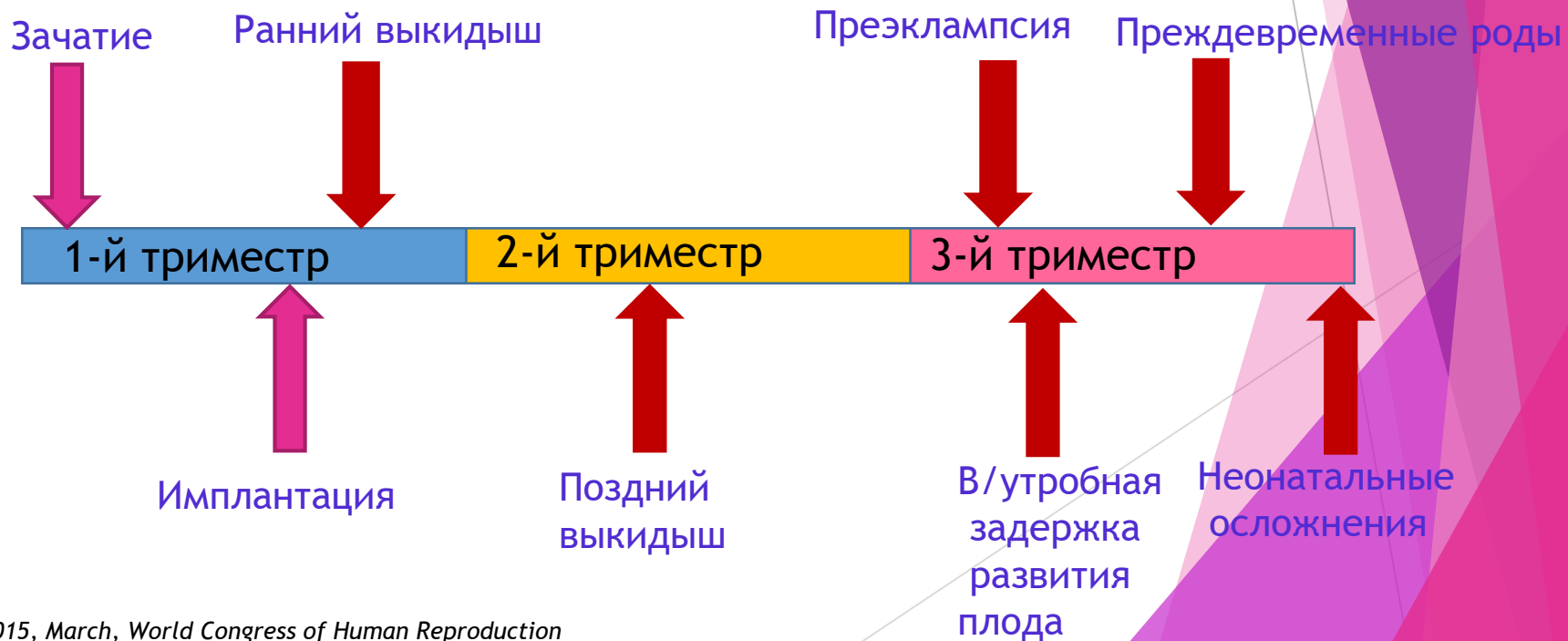
ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Зав. кафедрой акушерства и
гинекологии,
д.м.н., профессор
Боровкова Л.В

Значение прогестерона на разных сроках беременности

Определения:

- ▶ **Угрожающий выкидыш** - вагинальное кровотечение при установленной беременности
- ▶ **Повторный выкидыш/привычное невынашивание** - ≥ 3 последовательных потерь беременности на сроке до $\overline{20}$ недель гестации



Ранние сроки

УТВЕРЖДЕН

приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации

от «01» ноября 2012 г. № 572н

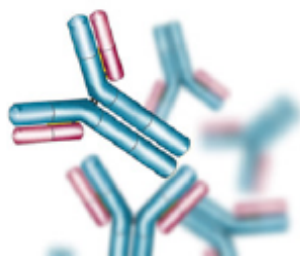
Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»

(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)

Этапность оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде

Нозологическая форма (код по МКБ-Х)	Объем обследования и лечения на амбулаторном этапе		Показания для госпитализации (код по МКБ-Х)	Объем обследования и лечения на стационарном этапе		
	диагностические мероприятия, консультации смежных врачей-специалистов	лечебные мероприятия		диагностические мероприятия, консультации смежных врачей-специалистов	лечебные мероприятия до родов	лечебные мероприятия при родоразрешении и в послеродовый период
Кровотечение в ранние сроки беременности. Привычный выкидыш. O20.0 Угрожающий аборт O20.8 Другие кровотечения в ранние сроки беременности O20.9 Кровотечение в ранние сроки беременности неуточненное N96 Привычный выкидыш	Обследование в соответствии с рубрикой A1.	См. рубрику «Ведение беременности при физиологическом течении». 1. Производные прегнена. 2. Производные прегнадиена. 3. Аминокислоты (транексамовая кислота). 4. Препараты магния.	1. Неэффективность проводимой терапии. 2. Ухудшение состояния беременной.	См. рубрику «Базовый спектр обследования беременных женщин» (в стационарных условиях).	Медикаментозная терапия, направленная на сохранение беременности: 1. производные прегнена; 2. производные прегнадиена; 3. аминокислоты (транексамовая кислота); 4. препараты магния.	Удаление остатков плодного яйца при неполном аборте, замершей беременности и иных осложнениях связанных с O03, O05-O07

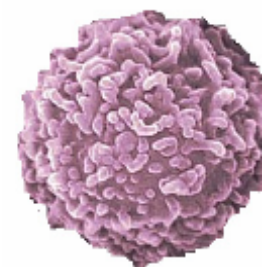
АНТИАБОРТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПИБФ НА ФОНЕ ДОСТАТОЧНОГО УРОВНЯ ПРОГЕСТЕРОНА



1. Синтез асимметричных цитотоксических антител – помогают скрыть антигены плода от материнской иммунной системы



2. Подавление активности ЛАК (лимфокин — активированные клетки) – способны разрушать клетки трофобласта и эмбриона



3. «Сдвиг» в сторону лимфоцитов Th2 (противовоспалительные) / Th1 (воспалительные)

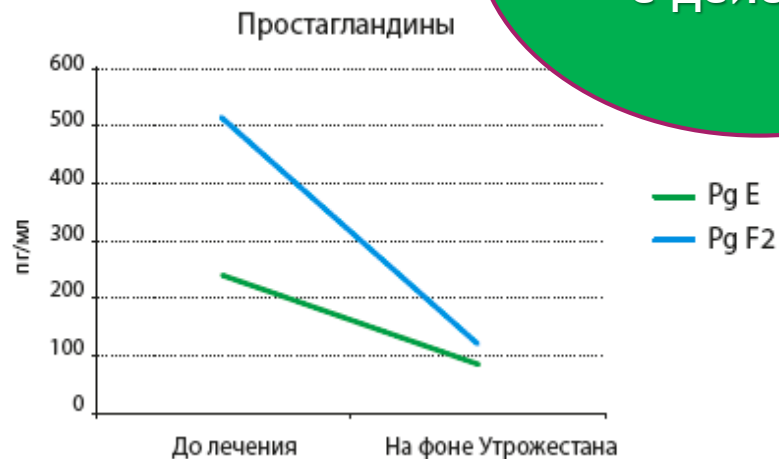
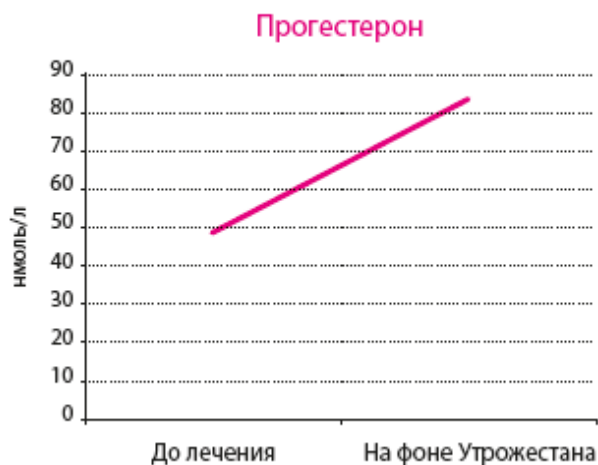


ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

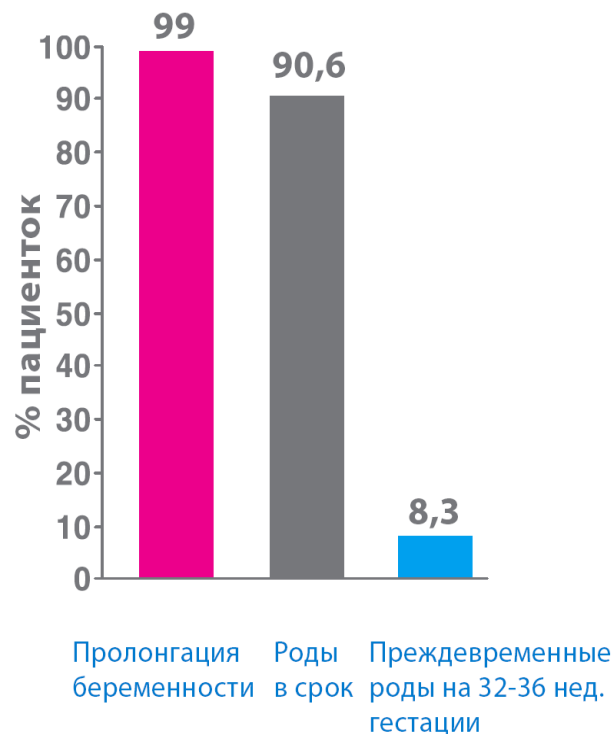
Утрожестан эффективно блокирует провоспалительный ответ, эффективно сохраняя беременность на ранних сроках

Противо-
воспалительное
действие

Зависимость сывороточного содержания простагландинов от уровня прогестерона



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УТРОЖЕСТАНА® У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ КРОВЯНИСТЫМ ВЫДЕЛЕНИЯМИ



Утрожестан интравагинально и перорально
200 мг-600 мг в сутки до 18-й -20 й недели

Кол-во пациенток 298	Гестационный срок 7-20 нед.
Жалобы (разные сочетания симптомов)	Боль внизу живота и пояснице, кровянистые выделения
Данные УЗИ	Повышение тонуса матки, ретрохориальная и ретроамниотическая гематома
Роды в срок (пациентки)	270 (90,6%)
Преждевременные роды на 32-36 нед. гестации (пациентки)	25 (8,3%)
Неразвивающаяся беременность	2
Поздний самопроизвольный выкидыш на фоне развития хориоамнионита при сроке 19-20 нед.	1
Состояние родившихся детей	Удовлетворительное (шкала Апгара – 8-10 баллов)

- Болевой синдром был купирован через 3-4 дня после начала приема препарата, кровянистые выделения уменьшились через 2-3 дня и прекратились через 5-6 дней терапии.
- Утрожестан® устраняет симптомы самопроизвольного выкидыша и сохраняет беременность

Хронический эндометрит

- Клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.

Причины хронического эндометрита



- ассоциация микроорганизмов
- персистенция условно-патогенной флоры
- персистенция вирусов

Особенностями ХЭ являются

- увеличение значимости вирусной и условно-патогенной флоры,
- увеличение резистентности флоры к фармакотерапии,
- трансформация клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения,
- несоответствие клинических проявлений и структурных изменений в эндометрии,
- Формирование первичного аутоиммунного процесса

Морфологические варианты ХЭ:

- Атрофический (отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами)
- Кистозный (фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты)
- Гипертрофический (слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии)

Критериями морфологической диагностики хронического эндометрита являются:

- воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид “лимфоидных фолликулов” и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты;
- наличие плазматических клеток;
- очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике.

Диагностика ХЭ осуществляется на основании следующих данных:

7. Иммуногистохимическое исследование.

Проводится определение количества рецепторов в эндометрии с помощью маркера плазматических клеток CD138. Это позволяет увеличивать точность морфологической верификации ХЭ на 25-30%.

Данный метод исследования проводится в сложных клинических ситуациях, когда диагноз ХЭ остается сомнительным, а так же для повышения эффективности лечения ХЭ у пациенток с привычным невынашиванием, бесплодием, при неудачных попытках ЭКО.

Лечение ХЭ

- При лечении ХЭ необходимо учитывать все звенья патогенеза заболевания, поэтому оно должно быть комплексным, последовательным, этиопатогенетическим и контролируемым.

Лечение ХЭ

Антибактериальная терапия.

- Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять комбинации фторхинолонов и метронидазолов; цефалоспоринов 3 поколения, макролидов и метронидазолов; пенициллины с макролидами. Терапия проводится в течении 7-10 дней во время менструации / 2-3 менструальных цикла/. Все эти комбинации обязательно сочетаются как с системными, так и с местными противогрибковыми препаратами.

Лечение ХЭ

Восстановление биоценоза во влагалище.

Лактожиналь – вагинальные капсулы с живыми лактобактериями, по 1 капсуле 2 раза в день 7-14 дней (полностью растворяются, не вытекают, не пачкают белье, создают условия для жизнедеятельности лактобактерий)

**Сравнительное рандомизированное слепое
исследование Радзинского В.Е. и соавт.**

**Эффективность пробиотика Проваг в капсулах для
приема внутрь и метабиотика Проваг гель для
наружного применения в восстановлении
нормальной микрофлоры влагалища после
антибактериального лечения ХЭ**

Проваг капсулы для приема внутрь – комплекс живых пробиотических лактобактерий не менее 10^8 КОЕ/капсулу:

- *L. gasseri* 57C - 50%
- *L. fermentum* 57A - 25%
- *L. plantarum* 57B - 25%

Принимать: по 1 капс/сут в течение 20 дней

Срок годности: в холодильнике (2-8°C) – 2 года; вне холодильника (до 25°C) – 4 нед

Включено: 55 пациенток с ХЭ

I этап лечения: антибактериальная терапия, 0-6 день

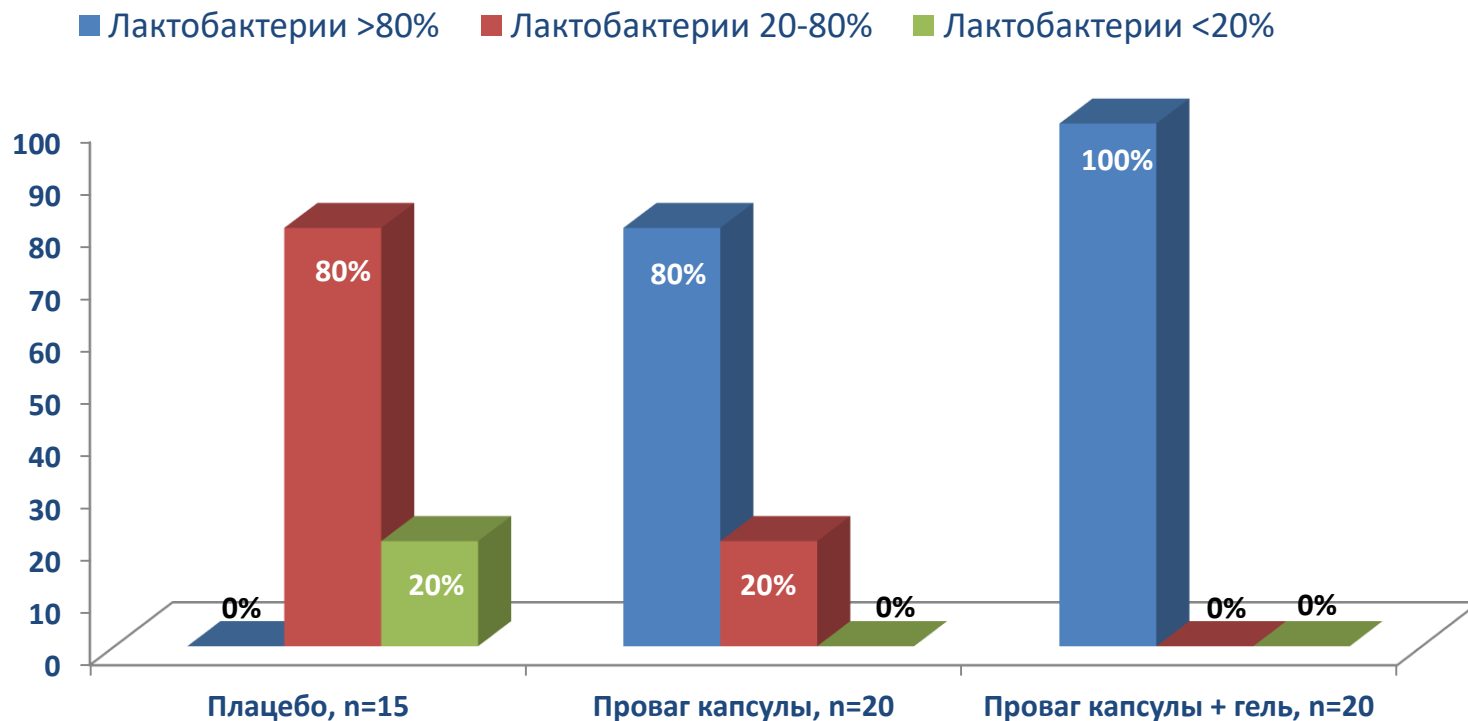
II этап лечения: коррекция дисбиоза влагалища про- и метабиотиком, 7-27 день (всего 20 дней)

- **Плацебо** (группа сравнения), **n=15**
- **Проваг капсулы** (1 капс/сут внутрь), **n=20**
- **Проваг капсулы** (1 капс/сут внутрь) + **Проваг гель** (на область наружных гениталий), **n=20**

Оценка эффективности про- и метабиотика проводилась по динамике следующих показателей на 6 и 27 день (результат II этапа лечения):

- 3 критерия Амсея: наличие белей; $pH > 4,5$; выявление ключевых клеток во влагалищном мазке
- показатели биоценоза влагалища по количественной полимеразной цепной реакции, ПЦР (набор Фемофлор)
- содержание секреторного IgA (sIgA) в цервикальной слизи

Комбинация Проваг капсулы + Проваг гель показала наибольшую эффективность в восстановлении лактофлоры влагалища при ХЭ

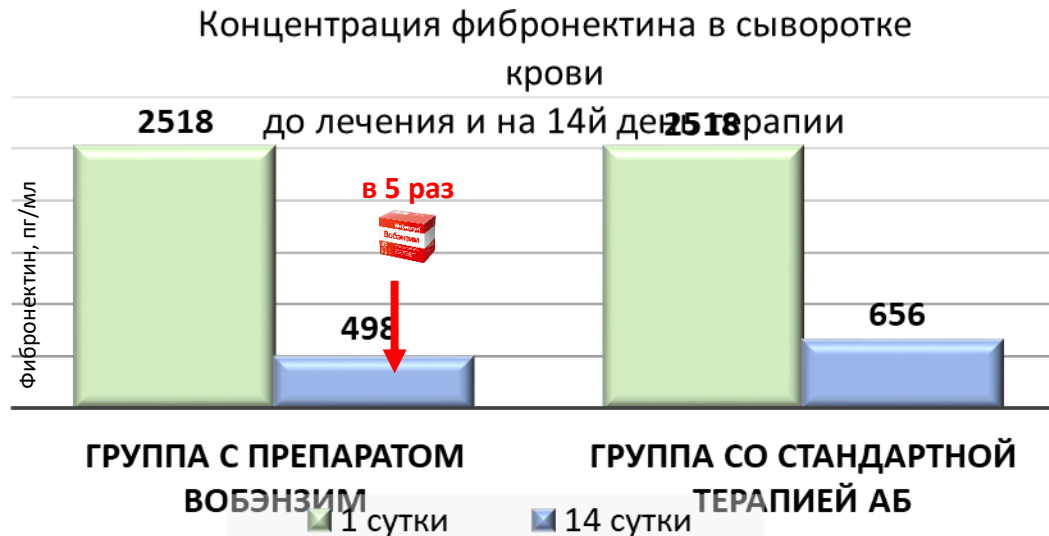


Количество пациенток (%), достигших нормобиоценоза (содержание лактобактерий во влагалище более 80%) в результате II этапа лечения ХЭ про- и метабиотиком Проваг по данным ПЦР

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

«Иммунологический профиль и оптимизация лечения больных с хроническим эндометритом»

- 60 женщин с диагнозом: Хронический эндометрит
- Контрольная группа: пациентки, получавшие стандартную терапию АБ 7 дней
- Группа сравнения: пациентки, получавшие стандартную терапию АБ 7 дней + **Вобэнзим по 5 таб. 3 раза/день** за 30 мин до еды - 21 день
- Оценка эффективности: определение фибронектина в сыворотке крови до лечения и на 14-й день терапии



* $p < 0,05$

Включение в терапию препарата **Вобэнзим** позволяет **в 5 раз снизить концентрацию фибронектина**, что свидетельствует о торможении развития фиброза

Лечение ХЭ

Иммуномодуляторы.

- Полиоксидоний – флаконы 6 мг в/м № 5, суппозитории вагинально/ректально 12 мг № 10-20,
- Ферровир 1,5 % - 5 мл в/м № 10

Полудан, Флиграстим, Лаеннек (внутриматочно при тонком эндометрии)

Лонгидаза 3000 ME (1 инъекция в/м, п/к 1 раз в 3 дня №5, затем – свечи 1 раз в 3 дня №10-20)

Лечение ХЭ

Восстановление обменных процессов

Для восстановления обменных процессов в эндометрии наиболее часто используются:

- Эпигаллат по 2 капсулы 2 раза в день 3 -6 месяцев
- Хофитол по 2 таб. 3 раза в день – 21 день;
- Вит.Е 400 мг по 1 кап 1 раз в день – 14 дней;
- Вит. гр В по 1 мл 1 раз в день – 10 дней,
- Флебодия по 600 мг 1 раз в день 1 мес.

С целью восстановления рецептивности эндометрия эффективно использование физиотерапевтических процедур: электрофорез с цинком, магнием; лазеротерапия, магнитотерапия, иглорефлексотерапия, озонотерапия.

Лечение ХЭ

Гормональная терапия

При атрофичном эндометрии – ЗГТ - Эстрожель по 1 дозе с 1 по 26 день менструального цикла и Утрожестан по 200 мг 2 раза в день во влагалище с 16-26 день цикла 3-6 мес.

При кистозном эндометрии и простой гиперплазии эндометрия – КГК , гестагены - утрожестан)

При сложной гиперплазии без атипии – Бусерелин Лонг ФС депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, эндоназальный спрей.

Критерии эффективности лечения ХЭ:

- купирование клинических симптомов заболевания
- элиминации патогенной микрофлоры из полости матки, подтвержденная результатами бактериологического и ПЦР исследования.
- восстановление эхографической картины эндометрия.
- восстановление морфологической структуры эндометрия
- восстановление функционального состояния эндометрия
- нормализация менструального цикла с полноценной лютеиновой фазой
- снижение уровня цитокинов.



PRISM

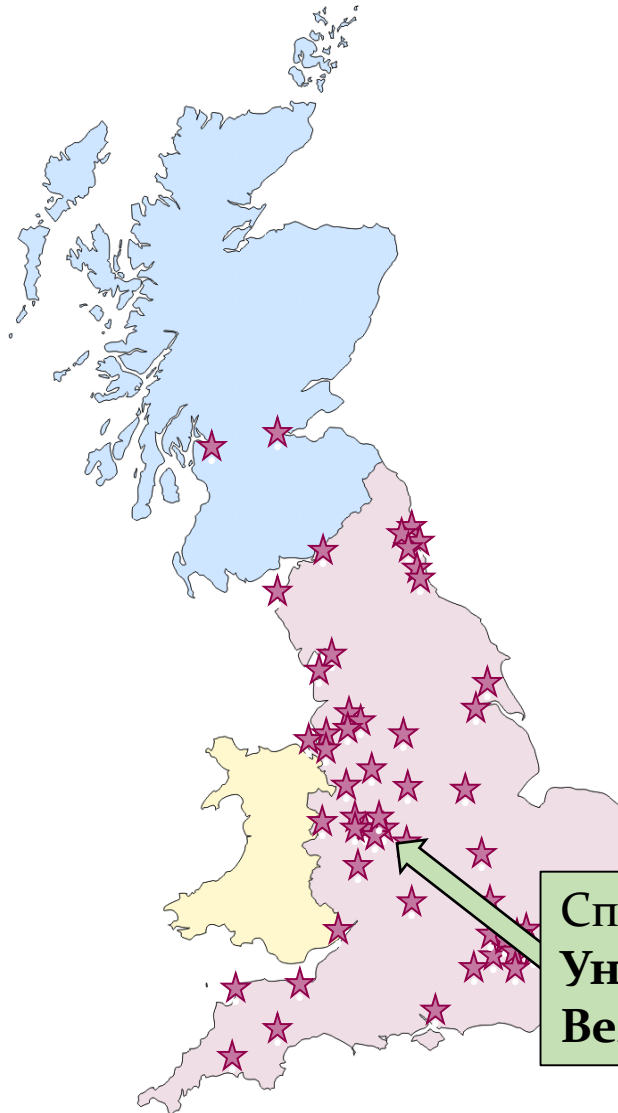
Progesterone In Spontaneous Miscarriage

Микронизированный прогестерон
в терапии угрозы выкидыша

Результаты двойного слепого рандомизированного
плацебо контролируемого исследования PRISM

Клинические центры исследования PRISM (Великобритания)

Airedale General Hospital, Steeton
Birmingham Heartlands Hospital
Birmingham Women's Hospital
Bradford Royal Infirmary
Burnley General Hospital, East Lancashire
Chelsea and Westminster Hospital, London
Cumberland Infirmary, Carlisle
Derriford Hospital, Plymouth
East Surrey Hospital, Redhill
Glasgow Royal Infirmary
Guys and St Thomas Hospitals, London
Hinchingbrooke Hospital, Huntingdon
Hull Royal Infirmary
James Cook University Hospital, South Tees
John Radcliffe Hospital, Oxford
Kings College Hospital, London
Liverpool Women's Hospital
Musgrove Park Hospital, Taunton
New Cross Hospital, Wolverhampton
North Devon District Hospital, Barnstaple
North Tyneside General Hospital
Princess Royal Hospital, Telford
Queen Alexandra Hospital, Portsmouth
Queen's Hospital, Burton
Queen's Medical Centre, Nottingham
Royal Devon and Exeter Hospital
Royal Hallamshire Hospital, Sheffield
Royal Infirmary of Edinburgh
Royal London Hospital
Royal Preston Hospital



Royal Stoke University Hospital
Royal Victoria Infirmary, Newcastle
Scunthorpe General Hospital
St James University Hospital, Leeds
St Mary's Hospital, Manchester
St Mary's Hospital, London
St Michael's University Hospital, Bristol
St Peter's Hospital, Chertsey
Sunderland Royal Hospital
University College Hospital, London
University Hospital, Coventry
Walsall Manor Hospital
Warrington Hospital
West Middlesex University Hospital, London
Whipps Cross University Hospital, London
Whiston Hospital, Merseyside
Worcestershire Royal Hospital, Worcester

**Главный исследователь
Arri Coomarasamy**

**Спонсор исследования
Университет Бирмингема,
Великобритания**



**UNIVERSITY OF
BIRMINGHAM**

Дизайн исследования PRISM



Популяция пациентов	Угроза выкидыша в 1 триместре (кровяные выделения из половых путей)
Исследуемая терапия	Микронизированный прогестерон 400 мг вагинально 2 раза в день до 16 недель беременности
Группа сравнения	Плацебо
Первичная конечная точка	Живорождение после 34 недель беременности*
Размер выборки	4150 человек

***впервые в истории изучения прогестинов при угрозе выкидыша использована первичная конечная точка живорождения после 34 недель, а не только лишь частота выкидыша**

Результаты исследования PRISM

	Прогестерон	Плацебо	Относительный риск
Живорождение после 34 недель	1513/2025 (75%)	1459/2013 (72%)	1.03 (1.00, 1.07) p=0,08

- Вероятность живорождения в группе прогестерона выше на 3% по сравнению с плацебо (среди всех женщин с угрозой без учета анамнеза и наиболее вероятных причин)
- **54 дополнительных детей** в группе прогестерона (45 после поправки на знаменательную разницу)
- Пограничная статистическая значимость

Субанализ результатов исследования PRISM

Здесь максимальное количество генетических пороков эмбриона

Количество предыдущих выкидышей	Прогестерон	Плацебо	Отн. риск (95% ДИ)
0	824/1111 (74%)	840/1127 (75%)	0.99 (0.95, 1.04) p=0.71
1-2	591/777 (76%)	534/738 (72%)	1.05 (1.00, 1.12) p=0.07
3 и более Привычный выкидыш	98/137 (72%)	85/148 (57%)	1.28 (1.08, 1.51) p=0,004
1 и более (любое количество)	689/914 (75%)	619/886 (70%)	1.09 (1.03, 1.15) p=0,01

Микронизированный прогестерон

- Достоверно увеличивает частоту живорождения при угрозе выкидыша у женщин с потерями беременности в анамнезе (в том числе в случае привычного невынашивания беременности)
- Не влияет на физиологическое отторжение генетически неполноценного эмбриона (не препятствует естественному генетическому отбору, не сохраняет генетически неполноценную беременность)

A. Coomarasamy «Progesterone to prevent first trimester pregnancy loss», 2nd SMFM, London, April, 5, 2019.

A. Coomarasamy et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824

Общие выводы:

- При угрозе выкидыша у первобеременных, где генетические причины в структуре потерь на ранних сроках преобладают, микронизированный прогестерон не препятствует генетическому отбору – достоверной разницы с группой плацебо нет.
- У женщин с одним и более выкидышем в анамнезе микронизированный вагинальный прогестерон эффективно снижает риск выкидыша
- При количестве выкидышей более трех снижение риска наиболее существенно: чем хуже анамнез*, тем лучше работает прогестерон

**в отношении количества предыдущих потерь беременности*

Экспертный Совет

по итогам 2-ого
Всемирного конгресса
медицины матери, плода
и новорожденного

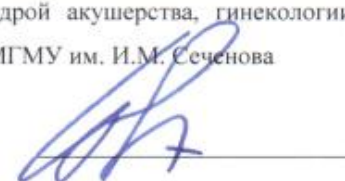
6 апреля 2019, Лондон

Приняли участие:
38 ключевых экспертов
в области акушерства и
гинекологии России

Президиум Совета экспертов

1. Сухих Геннадий Тихонович, профессор, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сухих Г. Т.



2. Адамян Лейла Владимировна, профессор, д.м.н., академик РАН, заместитель директора по науке ФГБУ НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А. Е. Евдокимова

Адамян Л. В.



3. Макацария Александр Давидович, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, вице-президент РОАГ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Макацария А. Д.



4. Радзинский Виктор Евсеевич, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, вице-президент РОАГ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Радзинский В. Е.



Заключение Экспертного Совета по итогам 2-ого Всемирного конгресса медицины матери, плода и новорожденного. «Микронизированный прогестерон в лечении невынашивания» 6.04.2019, г. Лондон, Великобритания

Экспертный Совет рекомендует

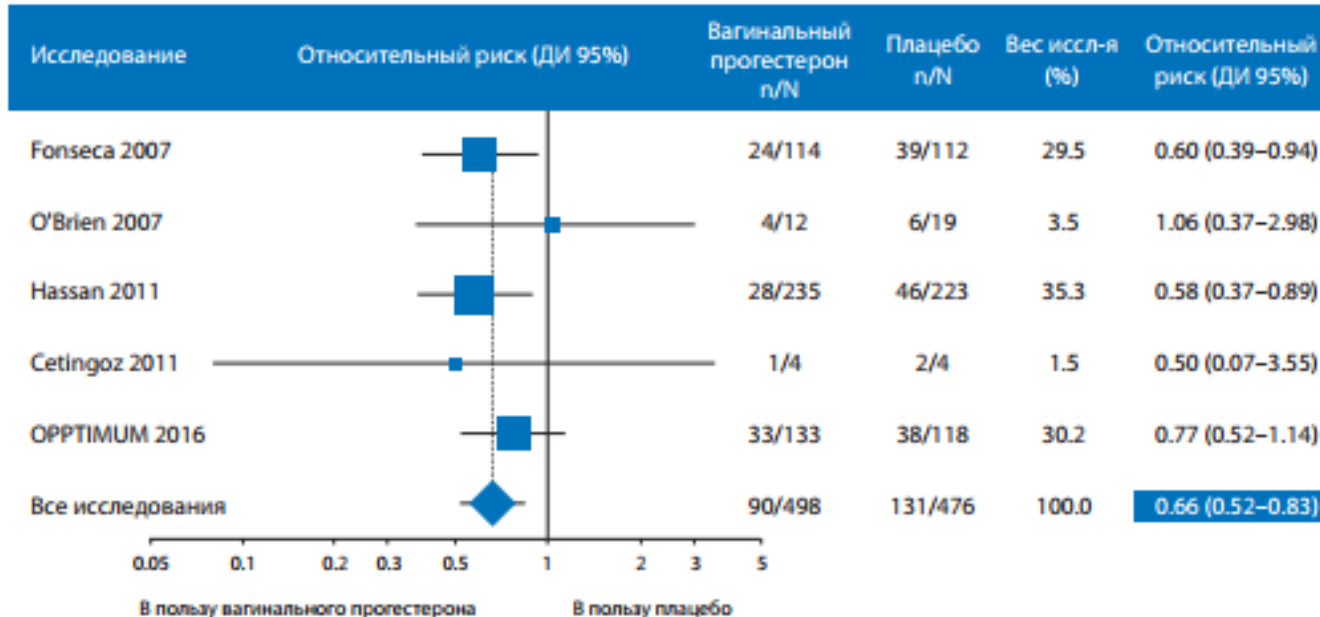
- 1) При наличии симптомов угрозы прерывания беременности (кровяные выделения из половых путей, боли внизу живота) применять микронизированный прогестерон до 600 мг в сутки;
- 2) У пациенток с привычным выкидышем оптимальным временем начала терапии является прегравидарный этап (эффект позитивного воздействия в период имплантации), в связи с чем целесообразно усилить просветительскую работу для увеличения обращаемости этого контингента больных;
- 3) Предпочтительный способ применения микронизированного прогестерона при невынашивании – вагинальный (таргетное воздействие на матку); рекомендуемая доза микронизированного прогестерона составляет до 600 мг в сутки;
- 4) При предупреждении преждевременных родов в группах риска (укорочение шейки матки и/или наличие в анамнезе преждевременных родов) рекомендуемая доза микронизированного прогестерона составляет 200 мг вагинально перед сном с 22-й по 34-ю неделю беременности;
- 5) При использовании микронизированного прогестерона при беременности в результате ВРТ рекомендуемый путь введения – вагинальный, 600 мг в сутки;

Утрожестан обеспечивает преимущество терапии в течение беременности: возможно применение до 34 недели беременности

Доказанное снижение риска преждевременных родов **на 34%***

**До 34 недели гестации*

Июль 2016: обновленный мета-анализ Роберто Ромеро

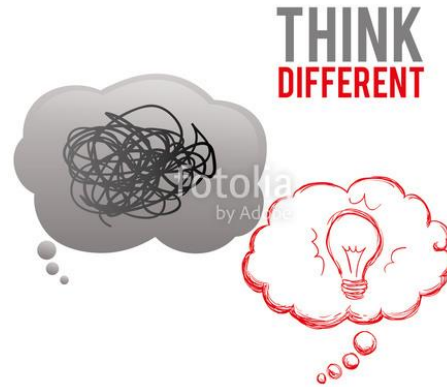


Назначение Утрожестана в дозировке 200 мг/сут достоверно снижает риск преждевременных родов на 34% и увеличивает вероятность рождения здорового ребенка в срок

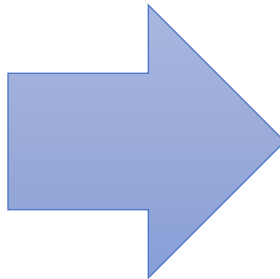
**Утрожестан – один прогестерон на всю беременность,
одобренный МЗ РФ от предгравидарной подготовки до 34 недель**



Настало время смены парадигмы назначении ВМК



Многокомпонентные
ВМК для беременных

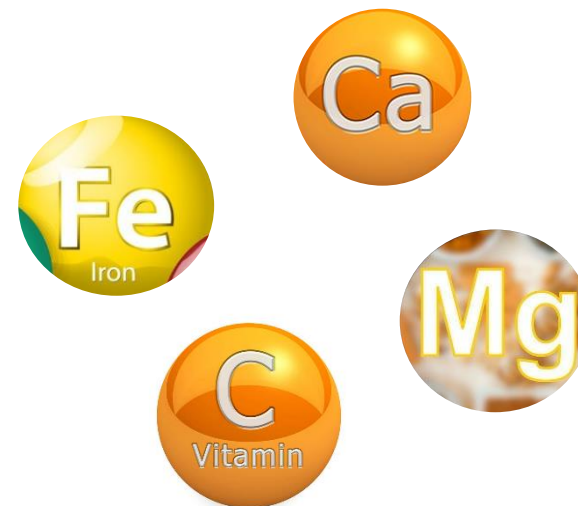


Базовые комплексы
витаминов для
беременных

Витажиналь® – базовый комплекс микронутриентов для здоровья мамы и малыша



Для всех



Возможность
индивидуальной коррекции
при выявлении дефицита

	ЗАЧАТИЕ	БЕРЕМЕННОСТЬ		ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ	
		Мать	Плод	Ребенок	Мать
Фолиевая кислота	Увеличение запаса фолатов	Артериальная гипертензия	Профилактика дефектов нервной трубки		
Витамин D	Снижение инсулинорезистентности Снижение риска сахарного диабета				
	Стероидогенез (прогестерон + эстрадиол) Увеличение яичникового резерва Снижение риска СПЯ	Снижение риска преэклампсии	Снижение риска рахита		Профилактика остеомалации и остеопороза
Йод	Профилактика гипотиреоза				
	Профилактика дисфункции яичников и нарушений менструального цикла, связанных с гипотиреозом	Профилактика выкидышей	Профилактика задержки психомоторного развития и повышение IQ		
Омега-3 (ДГК)	Увеличение запасов омега-3 жирных кислот				
	Улучшение качества ооцитов и повышение вероятности имплантации эмбриона	Достижение нормального срока беременности и увеличение веса новорожденного	Улучшение развития головного мозга и глаз		
Витамин E	Защита омега-3 жирных кислот от окисления				

Благодарю за внимание!

