

Клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения»

(письмо МЗ РФ от 16.05.2016 г. № 15-4/10/2-3482)

(септический) выкидыш		органов малого таза
Привычный выкидыш	Привычное невынашивание беременности	3 или более выкидышей подряд у одной и той же женщины
Беременность неизвестной (неясной) локализации		Отсутствие УЗИ-признаков маточной или внематочной беременности при положительном ХГЧ-тесте
Беременность неопределенной жизнеспособности		Средний внутренний диаметр плодного яйца менее 20 мм, желточный мешок или плод не видны <i>или</i> КТР эмбриона менее 6 мм без сердцебиения

Guideline on the management of recurrent pregnancy loss

Невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока (**в период от зачатия до 24 нед**)

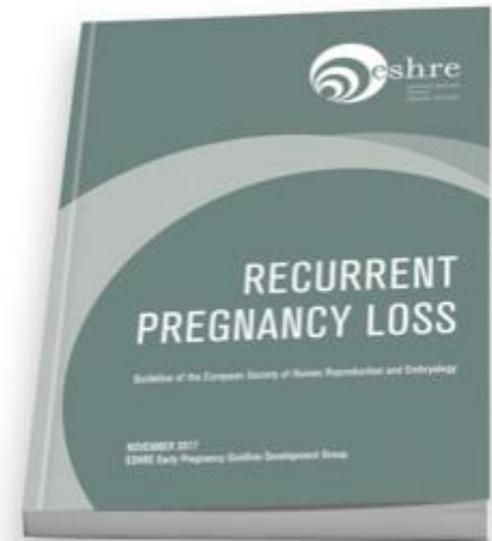
Привычное невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание двух и более беременностей

Утвержден термин Привычное невынашивание беременности



Meet the group who developed the ESHRE Guideline on Recurrent Pregnancy Loss. On the picture: Mariëtte Goddijn (Co-ordinator), Janine Elson, Braulio Peramo, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Astrid Marie Kolte, Nathalie Vermeulen.

Read the full guideline



Links

 [Summary paper in HR Open](#)

 [External review report](#)

 [Annex 7 - Literature study flowcharts, list of excluded studies](#)

Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study.

Kling C^{1,2}, Hedderich J³, Kabelitz D⁴.

Author information

Abstract

PURPOSE: Recurrent pregnancy losses (RPL) are considered a pathological condition associated with heterogeneous laboratory and clinical findings, and are also linked to subfertility. We attempt to rank parameters derived from past history and diagnostic results with regard to the prognosis.

METHODS: Observational trial on 719 consecutive couples who were referred to a tertiary immunological care centre (2006-2014) after three or more primary miscarriages. Information on obstetric history and diagnostic procedures at baseline was correlated with cumulative pregnancy and delivery rates.

RESULTS: At baseline, more than 20% of women (20.4%) had conceived and delivery rates were 86.1 and 64.5%. Female age (< 35 years), waiting time (< 3 years) until baseline, tubal competence, and male factor fertility significantly correlated with favourable outcome ($p < 0.001$), while body mass index ($> 29 \text{ kg/m}^2$), number of preceding miscarriages (> 4), late miscarriages, preclinical losses and smoking revealed non-significant negative trends. Mode of conception until baseline (spontaneously or ART/AIH) and

CONCLUSION: Although in general both partners have an important gynaecological care from the first

Наблюдательное когортное исследование 719 пар после трех или более выкидышей

- 1) Хотя в целом шансы зачать ребенка сохраняются после трех и более выкидышей, факторы, связанные с субфертильностью обоих партнеров, оказывают важное влияние на исход.
- 2) Профилактическая гинекологическая помощь после первого выкидыша с целью сохранения фертильности.

Роль тромбофилий в акушерско-гинекологической практике

- БЕСПЛОДИЕ
- РАННИЕ ПРЕЭМБРИОНИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ
- НЕУДАЧИ ЭКО

- РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ВЫКИДЫШИ
- АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА
- НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ
- МЕРТВороЖДЕНИЕ

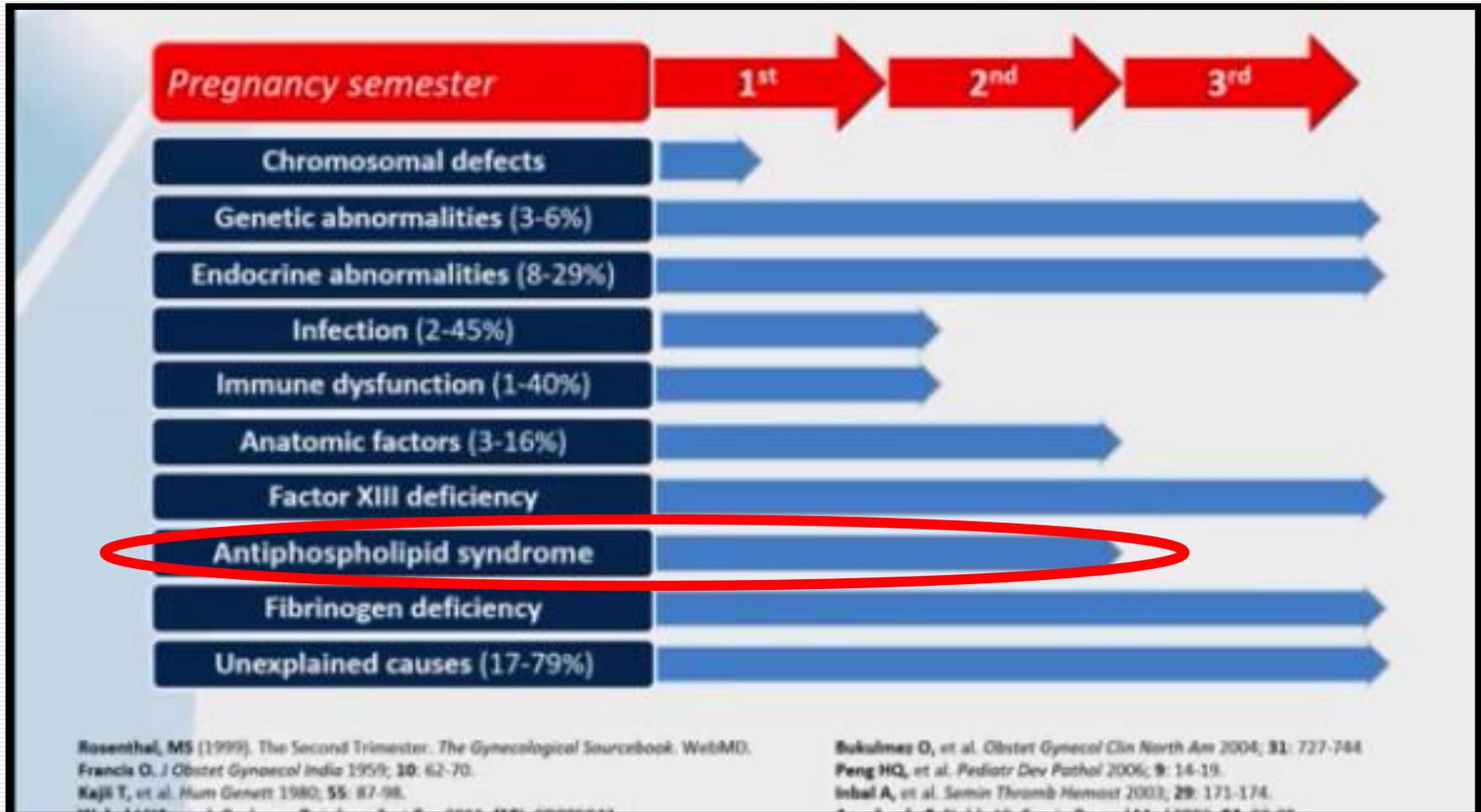
ТРОМБОФИЛИЯ

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ
ГОРМОНАЛЬНОЙ
КОНТРАЦЕПЦИИ И
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ
ГОРМОНОТЕРАПИИ

Нарушениям МЦР в первую очередь подвержен ФПК, поэтому у беременных с наследственной тромбофилией лидируют акушерские осложнения

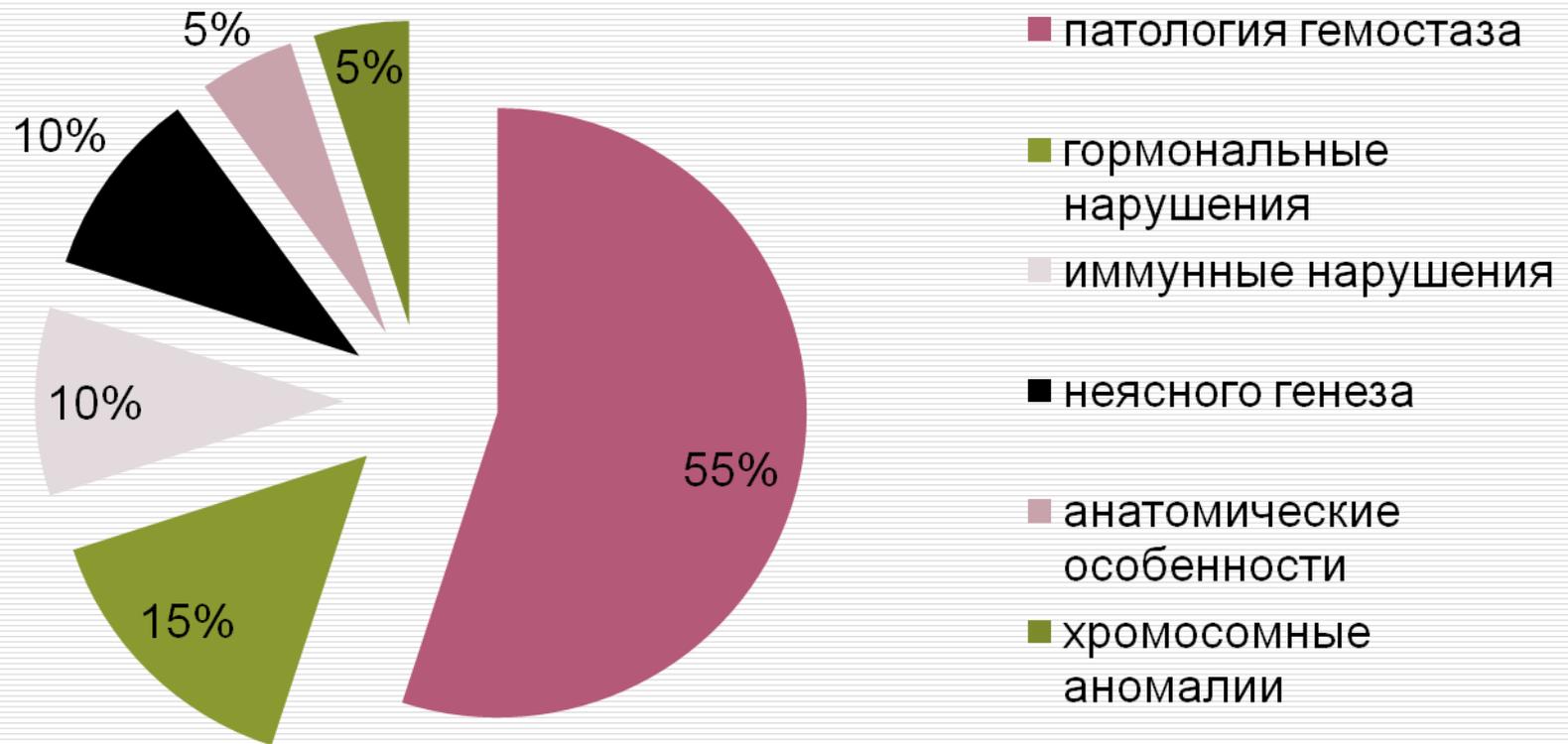
- СЗРП
- ПРЕЭКЛАМПСИЯ
- ТРОМБОЗЫ
- ТРОМБОЭМБОЛИИ

Привычное невынашивание беременности: Сочетание различных факторов



Причины невынашивания беременности

(R.Bick et al., 2002, Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2004, Подзолкова Н.М. и соавт., 2006 и др.)



Recurrent pregnancy loss: current perspectives.

El Hachem H^{1,2}, Crepaux V³, May-Panloup P⁴, Descamps P³, Legendre G³, Bouet PE³.



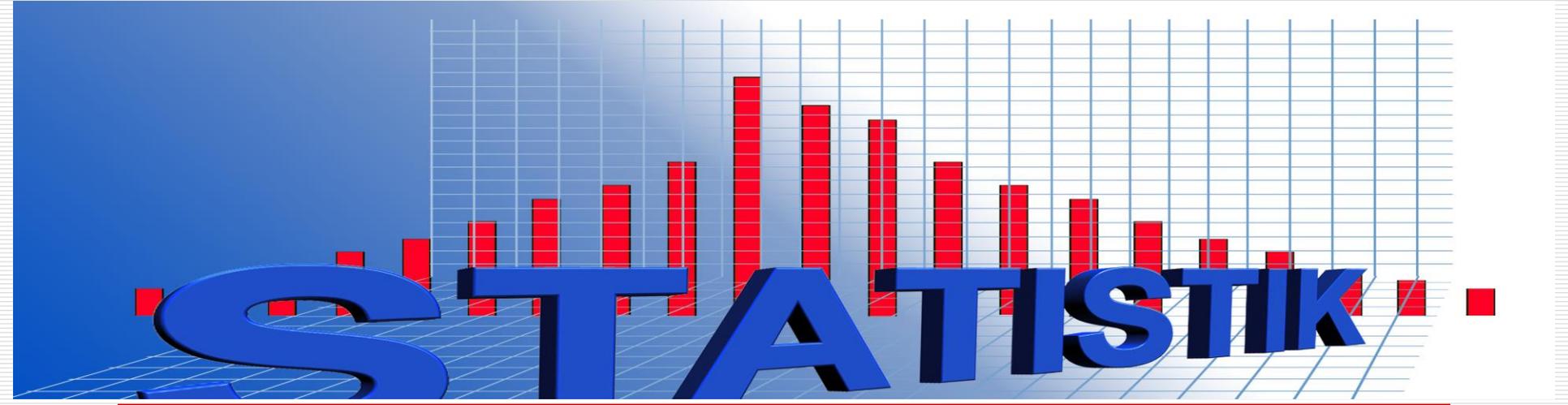
Author information

Abstract

Recurrent pregnancy loss is an important reproductive health issue, affecting 2%-5% of couples. Common established causes include uterine anomalies, antiphospholipid syndrome, hormonal and metabolic disorders, and cytogenetic abnormalities. Other etiologies have been proposed but are still considered controversial, such as chronic endometritis, inherited thrombophilias, luteal phase deficiency, and high sperm DNA fragmentation levels. Over the years, evidence-based treatments such as surgical correction of uterine anomalies or aspirin and heparin for antiphospholipid syndrome have improved the outcomes for couples with recurrent pregnancy loss. However, almost half of the cases remain unexplained and are empirically treated using progesterone supplementation, anticoagulation, and/or immunomodulatory treatments. Regardless of the cause, the long-term prognosis of couples with recurrent pregnancy loss is good, and most eventually achieve a healthy live birth. However, multiple pregnancy losses can have a significant psychological toll on affected couples, and many efforts are being made to improve treatments and decrease the time needed to achieve a successful pregnancy. This article reviews the established and controversial causes of recurrent pregnancy loss and the empirical treatments for recurrent pregnancy loss.

Причины репродуктивных потерь

доказанные	спорные
Анатомические АФС Гормональные Метаболические Цитогенетические	Хр.эндометрит Наследственные тромбофилии Высокий уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах



СТАТИСТИКА

- ✓ Распространенность АФС в популяции – 14%
- ✓ Среди женщин с ПНБ - 35 - 42%

- ✓ Без лечения риск потерять последующую беременность у женщин с тромбофилией составляет 80% - 90%

Факторы, связанные с ранней потерей беременности

- **Поздний возраст матери**
- Употребление алкоголя (умеренное)
- Использование кофеина (5 чашек кофе/ 100 мг кофеина)
- Курение (более 10 сигарет в день)
- Употребление кокаина
- **Хронические заболевания матери: АФС, тромбофилии, СПЯ, заболевания ЩЖ, некорригированный СД**
- Инфекции у матери: листериоз, сифилис, хламидии, токсоплазмоз; микоплазмы или уреоплазмы влагалища (противоречивые данные)
- Ожирение
- Потеря беременности на раннем сроке
- Аномалии и органические заболевания половых органов

АФС - клинико-лабораторный симптоокомплекс, в основе которого лежит появление аутоАТ к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам при наличии венозных и/или артериальных тромбозах, различных форм акушерской патологии, тромбоцитопении, а также разнообразных неврологических, кожных, сердечно-сосудистых и гематологических нарушениях

Правило трех 1 из 5

- 1 из 5 потерь беременности
- 1 из 5 тромбозов глубоких вен голени
- 1 из 5 инсультов до 45 лет

Обусловлены
АФС

✓ в популяции – до 14%

✓ ПНБ - 35 - 42%

✓ Без лечения риск потерять последующую беременность у женщин с тромбофилией составляет 80% - 90%

Основные мишени АФА

- ✓ Тромбоциты
- ✓ Клетки эндотелия
- ✓ Клетки нервной системы
- ✓ Клетки трофобласта

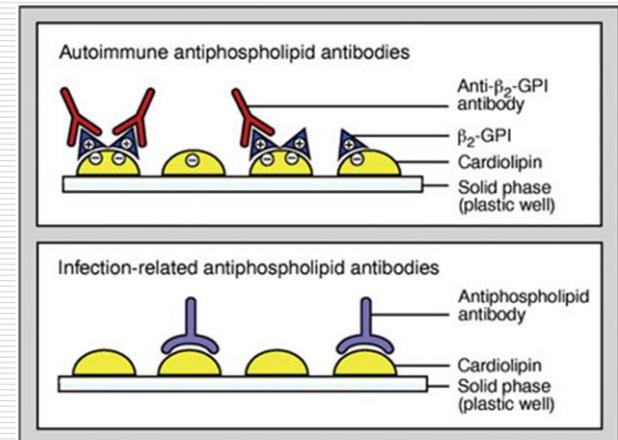


Figure 1. Antiphospholipid antibody determination by ELISA. Reprinted with permission from Reference 1.

АФС

Клинические критерии

сосудистый тромбоз	Один или более случаев артериального, или венозного, или тромбоза мелких сосудов, в любом органе или ткани
патология беременности	<ul style="list-style-type: none">➤ 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности до 10 нед с исключением анатомических, генетических, гормональных причин, или➤ 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, или➤ 1 или более преждевременные роды до 34 недель беременности, осложненной преэклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью

Лабораторные критерии

Волчаночный антикоагулянт	➤ Дважды с 12 недельным промежутком
Антикардиолипиновые антитела	➤ Дважды с 12 недельным промежутком Ig M и/или G в средних и высоких титрах
Антитела к бетта-2-гликопротеину	➤ Дважды с 12 недельным промежутком Ig M и/или G

АФС

Клинические критерии

сосудистый тромбоз	Один или более случаев артериального, или венозного, или тромбоза мелких сосудов, в любом органе или ткани
патология беременности	<ul style="list-style-type: none">➤ 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности до 10 нед с исключением анатомических, генетических, гормональных причин, или➤ 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, или➤ 1 или более преждевременные роды до 34 недель беременности, осложненной преэклампсией или тяжелой

Диагноз АФС ставится при наличии 1 клинического и 1 серологического критерия!!!

Волчаночный антикоагулянт	➤ Дважды с 12 недельным промежутком
Антикардиолипиновые антитела	➤ Дважды с 12 недельным промежутком Ig M и/или G в средних и высоких титрах
Антитела к бетта-2-гликопротеину	➤ Дважды с 12 недельным промежутком Ig M и/или G

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)**

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

27 МАЙ 2014

№ 15-4/10/2-3792

На № _____ от _____

Руководителям органов
государственной власти субъектов
Российской Федерации в сфере
охраны здоровья

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

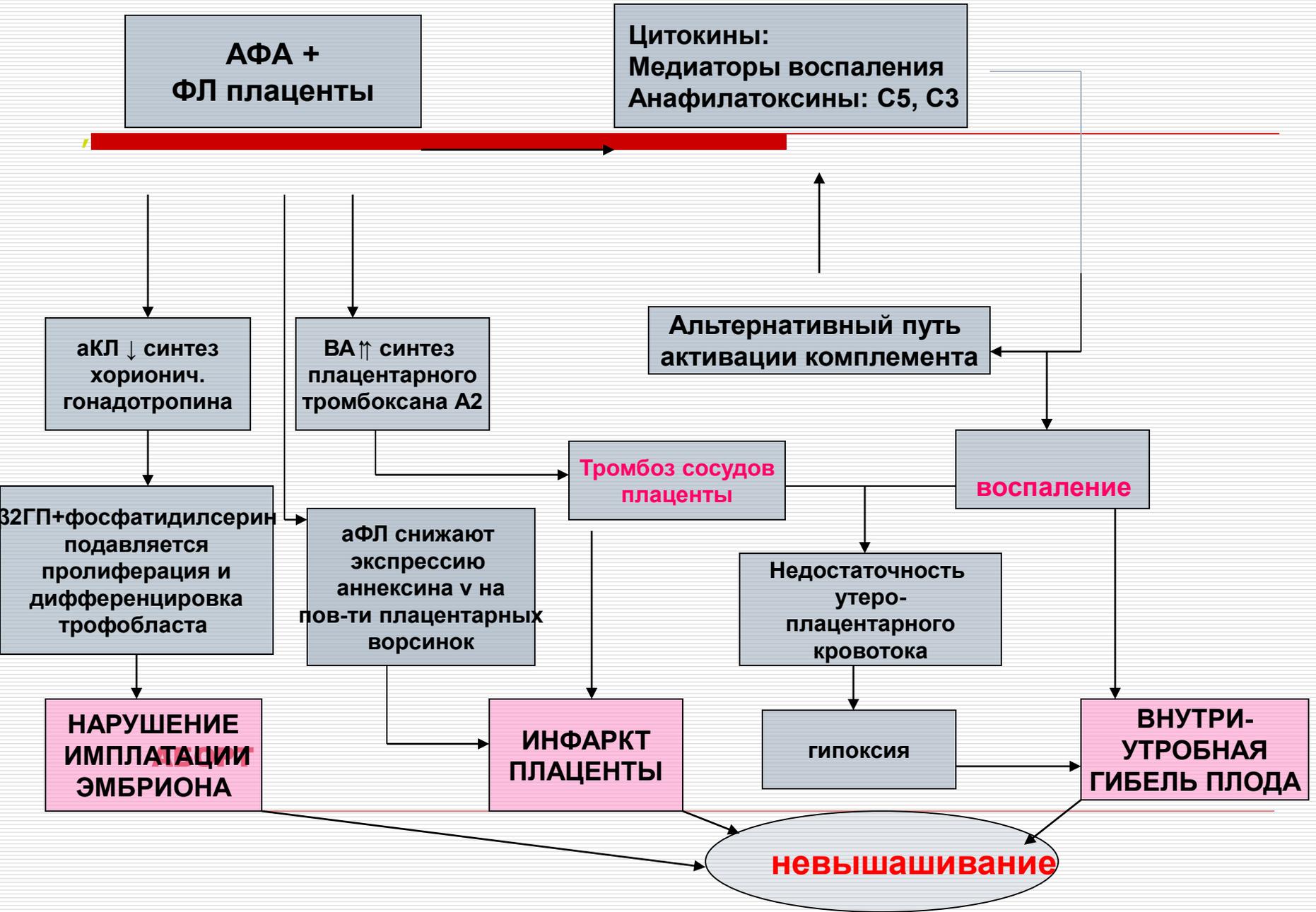
Диагностика (АФС) основана на сочетании:

- Клинические проявления:

- венозные или артериальные тромбозы различной локализации
- осложнения беременности в виде привычного невынашивания до 10 недель (или потеря беременности после 10 недель, или преждевременные роды до 35 недель вследствие тяжелой преэклампсии или ВЗРП

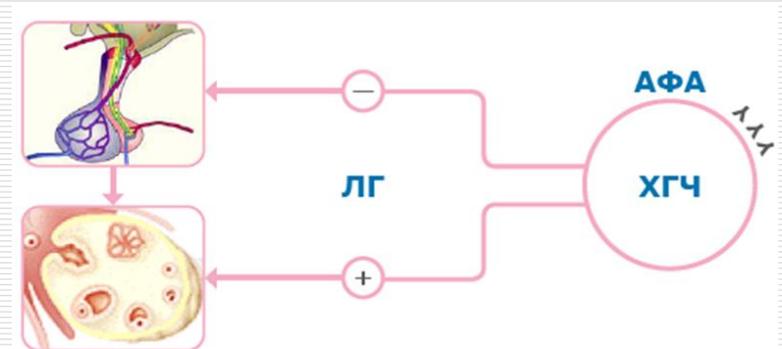
-Лабораторные проявления: двукратное с интервалом в 12 недель выявление ВА и/или АКЛ антител и/или антител к β 2-ГП 1 в среднем или высоком титре.

Генез развития акушерской патологии при АФС



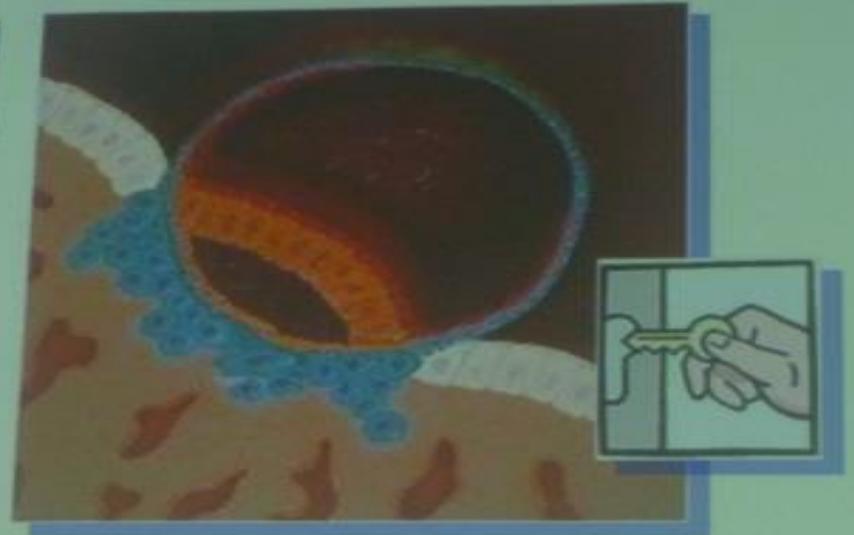
Нетромботические эффекты АФС

- ✓ Индукция апоптоза
- ✓ Изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона
- ✓ Нарушение слияния синцития
- ✓ Снижение глубины инвазии трофобласта
- ✓ Недостаточность прогестерона (подавление продукции ХГЧ)
- ✓ Нарушение Th1/Th2 ответа



ИМПЛАНТАЦИЯ

75 %
ВЫКИДЫШЕЙ
обусловлено
нарушением
процесса
имплантации



23-60% выкидышей в I триместре



Недостаточность
лютеиновой фазы

Приказ N 572н от 01.11.2012 г Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 12.01.2016 г)

Привычное невынашивание	1. Обследование в соответствии с рубрикой А1, А2, А3; диагностика бессимптомной бактериурии более 10^5 КОЕ/мл. 2. В I и II триместре УЗИ контроль динамики развития плода и его жизнедеятельности. УЗИ цервикометрия
-------------------------	---

- **Иммунологические причины невынашивания:**
 - исследование уровня бета-тромбоглобулина;
 - исследование антител к тиреоглобулину;
 - HLA-антигены;
 - исследование антител к хорионическому гонадотропину.
- **Антифосфолипидный синдром:**
 - гемостазиограмма развернутая (Д-димер, тромбоэластография, растворимые комплексы мономеров фибрина, время свертывания с использованием яда гадюки Рассела)
 - Исследование уровня ингибитора активаторов плазминогена
 - исследование на наличие антител класса Ig G, M к кардиолипину, группе фосфолипидов и кофакторам (протромбин, аннексин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, в2-гликопротеин), ВА двукратно с интервалом 6 недель.

	2) исследование на наличие антител класса Ig G, M к кардиолипину, группе фосфолипидов и кофакторам (протромбин, аннексин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, в2 - гликопротеин), волчаночный антикоагулянт двукратно с интервалом 6 недель.
--	---

Иные причины:

1) непрямой антиглобулино-вый тест (тест Кумбса):

Guideline on the management of recurrent pregnancy loss

Исследования при ПНБ:

15. АФ АТ (АТ к кардиолипину)

24. ТТГ и АТ к ТПО

33. Аномалии матки (УЗИ)

16. При ПНБ может быть проведен скрининг на АТ к $\beta 2$ ГП-1

± Генетическая диагностика

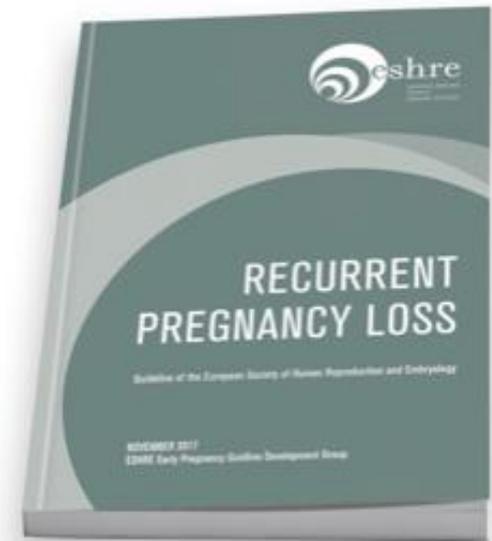
± Иммунологические тесты

± Поиск наследственных тромбофилий только у женщин с дополнительными факторами риска тромбофилий



Meet the group who developed the ESHRE Guideline on Recurrent Pregnancy Loss. On the picture: Mariëtte Goddijn (Co-ordinator), Janine Elson, Braulio Peramo, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Astrid Marie Kolte, Nathalie Vermeulen.

Read the full guideline



Links

 [Summary paper in HR Open](#)

 [External review report](#)

 [Annex 7 - Literature study flowcharts, list of excluded studies](#)



Проблемы репродукции
2019, Т. 25, № 2, с. 46-50
<https://doi.org/10.17116/repro20192502146>

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2019, vol. 25, no 2, pp. 46-50
<https://doi.org/10.17116/repro20192502146>

**Заключение Экспертного Совета по итогам 2-го Всемирного конгресса
медицины матери, плода и новорожденного «Микронизированный
прогестерон в лечении невынашивания»**

*До настоящего времени достоверных данных о
возможности/невозможности пролонгирования
беременности ранних сроков в мире нет.*

Основные принципы профилактики акушерских осложнений при АФС

Фертильный цикл	I триместр	II-III триместр	Послеродовой период
Аспирин	Аспирин	Аспирин	НМГ не менее 10 дней после родов
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота	Фолиевая кислота	Переход на варфарин по показаниям
Вит. гр.В (+/-)	Вит. гр.В (+/-)	Вит. гр.В + препараты железа	
НМГ (+/-)	НМГ (+/-)	Коррекция дозы НМГ	
Утрожестан®	Утрожестан®	Коррекция дозы Утрожестан®	

Макацария А.Д., 2008 г

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)**

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

27 МАЙ 2014

№ 15-4/10/2-3792

На № _____ от _____

Руководителям органов
государственной власти субъектов
Российской Федерации в сфере
охраны здоровья

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

- ✓ В случае клинических проявлений АФС в анамнезе начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности (В)
- ✓ В случае клинических проявлений АФС в анамнезе проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода (С)
- ✓ При отсутствии клинических проявлений АФС и наличии персистенции АФА возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде (С)



Факторы риска тромбозов

- ✓ Ожирение ИМТ более 30
 - ✓ Возраст более 35 лет
 - ✓ Курение
 - ✓ Паритет более 3 родов
 - ✓ Варикозная болезнь
 - ✓ Преэклампсия
 - ✓ Беременность после ЭКО
 - ✓ Тромбозы у близких родственников I линии
 - ✓ Тромбофилия низкого риска
 - ✓ Многоплодная беременность
 - ✓ Иммобилизация (более 4 дней)
- 4 и более факторов риска тромбоза – профилактические дозы НМГ всю беременность и 6 недель после родов**
- 3 и более факторов риска тромбоза – профилактические дозы НМГ с 28 нед и 6 недель после родов**
- 2 фактора риска – 10 дней после родов**

- Для женщин, имеющих подтвержденный лабораторными показателями АФС с 3 и более потерями беременностей, рекомендован прием профилактических или средних доз нефракционированного гепарина или НМГ в сочетании с аспирином (1B)
-

Guideline on the management of recurrent pregnancy loss

43. у женщин с наследственной тромбофилией и ПНБ не следует назначать профилактически антитромботическую терапию, за исключением проф-ки ВТЭ

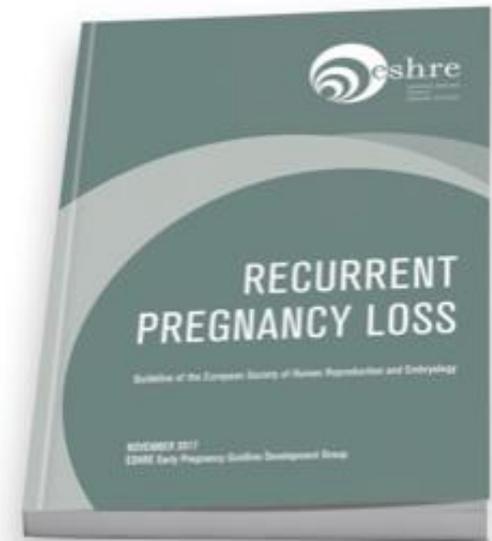
44. женщинам с лабораторными критериями АФС и тремя и более случаями потери беременности следует назначать низкие дозы аспирина (75 - 100 мг/сут) до зачатия и профилактические дозы гепарина с даты (+) теста на беременность

45. Назначать антикоагулянтную терапию женщинам с ПНБ и АФС можно только в рамках клинических исследований



Guideline on Recurrent Pregnancy Loss. On the picture: Mariëtte Goddijn (Co-ordinator), Janine Elson, Braulio Peramo, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Astrid Marie Kolte, Nathalie Vermeulen.

Read the full guideline



Links

[Summary paper in HR Open](#)

[External review report](#)

[Annex 7 - Literature study flowcharts, list of excluded studies](#)

**РОССИЙСКИЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ
2015 ГОД**

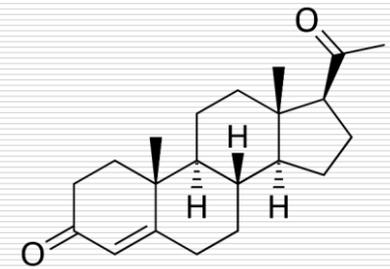
Под редакцией
А.И. Кириенко

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО во время беременности и после родов				
Масса тела, кг		Эноксапарин	Далтепарин	Надропарин
Профилактические дозы**	<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850МЕ ежедневно
	50–90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	3800 МЕ ежедневно
	91–130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	5700 МЕ ежедневно
	131–170	80 мг ежедневно*	10000 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
	>170	0,6 мг/кг/сут*	75 ЕД/кг/сут*	42 ЕД/кг/сут
Высокая профи- лактическая (про- межуточная) доза при массе тела 50-90кг		40 мг каждые 12ч	5000 ЕД каждые 12 ч	3800 МЕ каждые 12 ч
Терапевтическая доза***		1 мг/кг каждые 12 ч до родов; 1,5 мг/кг ежедневно после родов	100 ЕД/кг каждые 12 ч или 200 ЕД/кг ежедневно после родов	86 ЕД/кг каждые 12 ч или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки****

Основные критерии контроля антикоагулянтной терапии

Препарат	Критерии контроля гемостазиограммы	
	показатель	необходимое значение
НФГ	АЧТВ + D-димеры и АТ III	N или повышен в 1,5-2 раза N
НМГ (<i>фрагмин, фраксипарин, клексан</i>)	D-димеры, ПДФ + АТ III	не выше 0,5 мкг/мл не выше 5,0 мкг/мл > 85%
НФГ, НМГ, непрямые антикоагулянты	фибриноген; число Tr, Er; Ht, АЛТ, АСТ, ЩФ, протеины крови, моча на гематурию	в пределах нормальных физиологических величин

Прогестерон во время беременности



Модуляция материнского иммунного ответа

Druckmann R, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2000
Szekeres-Bartho J, et al. Int Immunopharmacol. 2001
Di Renzo GC, et al. Gynec Endocrinol. 2012

Подавление воспалительных реакций

Schwartz N, et al. Am J Obstet Gynecol. 2009

Снижение маточной активности

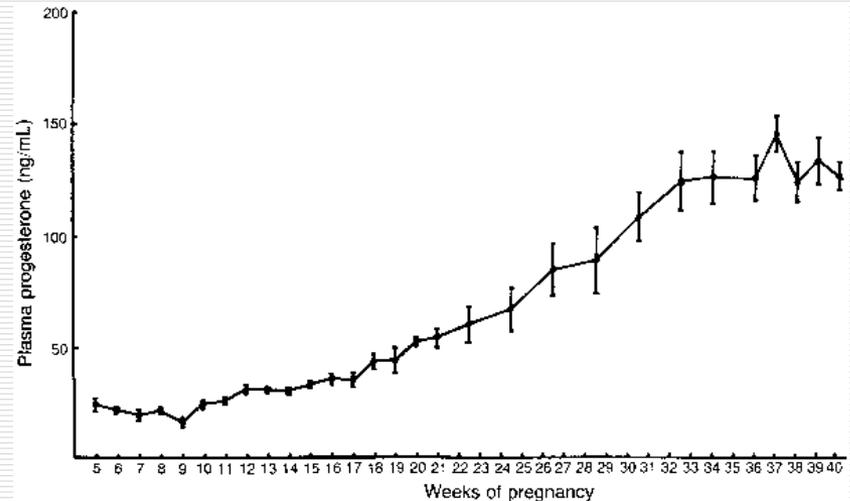
Fanchin R, et al. Hum Reprod. 2000
Perusquía M, et al. Life Sci. 2001
Chanrachakul B, et al. Am J Obstet Gynecol. 2005

Улучшение маточно-плацентарного кровотока

Liu J, et al. Mol Hum Reprod. 2007
Czajkowski K, et al. Fertil Steril. 2007

Нейропротекторная роль при преждевременных родах

[Chien EK, Gibson KS. Clin Perinatol. 2017 Jun;44\(2\):347-360](#)
[Berger R, Söder S. Biomed Res Int. 2015;2015:257139](#)



Плазменная концентрация прогестерона во время неосложненной беременности

Низкий уровень прогестерона во время беременности ассоциирован с выкидышем

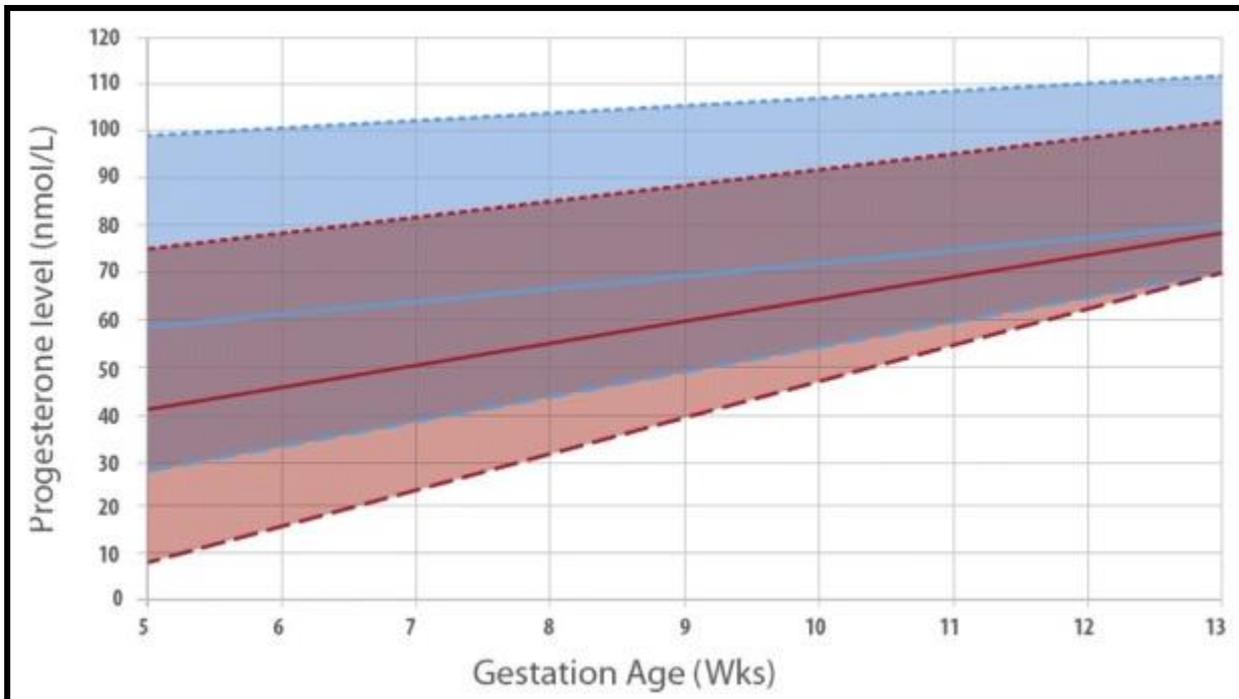
Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study.

Ku CW¹, Allen JC Jr², Lek SM³, Chia ML⁴, Tan NS^{5,6}, Tan TC^{3,2}.

⊕ Author information

Распределение P при нормальной беременности по сравнению с беременностями, осложненными угрозой выкидыша от 5 до 13 нед: проспективное когортное исследование. **929 пациенток**

Abstract



Progesterone is associated with threatened pregnancies compared to pregnancies

Normal Pregnancy [NP] cohort were recruited from emergency walk-in clinics. Women with threatened miscarriage [TM] group compared progesterone levels of pregnancies complicated by threatened miscarriage.

The NP group compared progesterone levels of pregnancies complicated by threatened miscarriage. The NP group showed a linear increase in serum progesterone from 57.5 nmol/L to 80.8 nmol/L from 5 to 13 weeks gestation. The TM group showed a linear increase in serum progesterone from 41.7 nmol/L to 78.1 nmol/L from 5 to 13 weeks gestation. The TM group showed a 10 nmol/L at every gestation week. In the NP group at 16 weeks gestation demonstrated a significant increase in serum progesterone from 19.0 to 29.0 nmol/L.

CONCLUSIONS: Serum progesterone concentration increased linearly with gestational age from 5 to 13 weeks in women with normal pregnancies. Women with spontaneous miscarriage showed a marginal and non-significant increase in serum progesterone. This study

При физиологической беременности средний уровень P в сыворотке крови линейно возрастала с **57,5 нмоль/л до 80,8 нмоль/л** с 5 до 13 нед.

При угрозе прерывания средний уровень P увеличился с **41,7 нмоль/л до 78,1 нмоль/л**. Однако уровни P были ниже на **10 нмоль/л** на каждой неделе беременности.

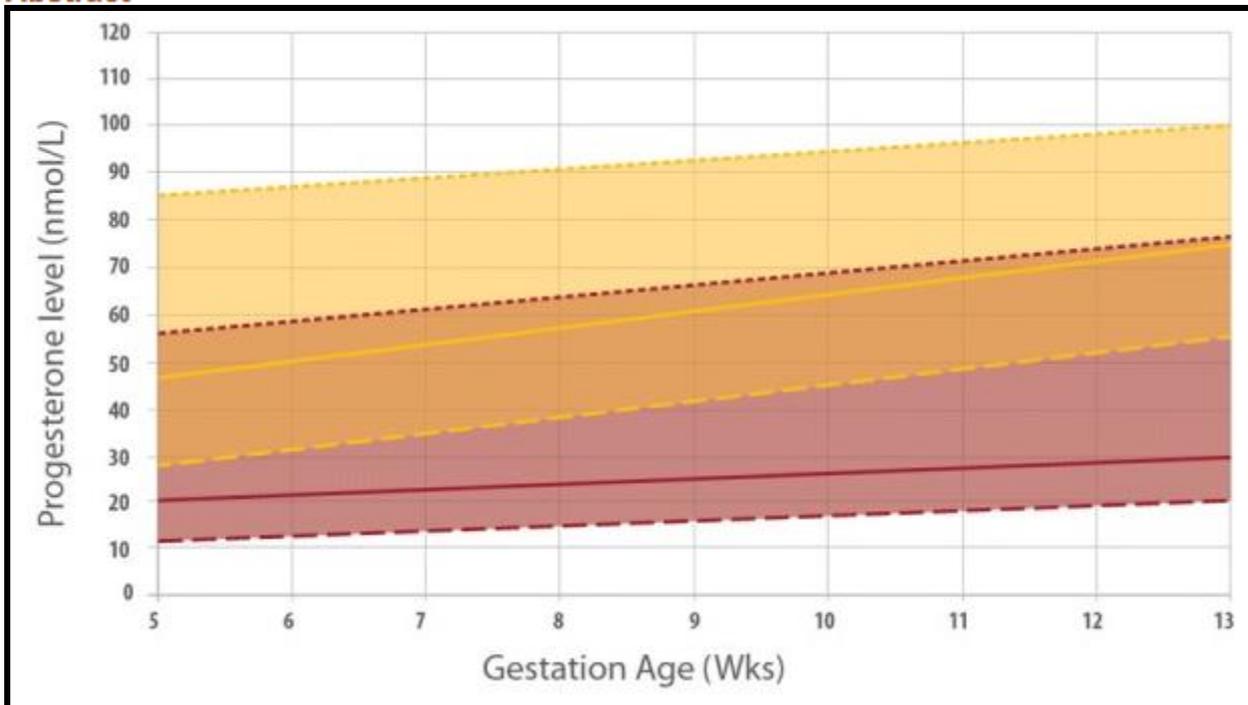
Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study.

Ku CW¹, Allen JC Jr², Lek SM³, Chia ML⁴, Tan NS^{5,6}, Tan TC^{3,2}.

⊕ Author information

Распределение P при нормальной беременности по сравнению с беременностями, осложненными угрозой выкидыша от 5 до 13 нед: проспективное когортное исследование. **929 пациенток**

Abstract



Progesterone is associated with threatened miscarriages compared to pregnancies

Normal Pregnancy [NP] cohort were recruited from emergency walk-in clinics. Women with threatened miscarriage (TM) group compared progesterone levels of pregnancies complicated by threatened miscarriage.

Quantile regression was used to characterize progesterone levels from 5 to 13 weeks gestation. The NP cohort demonstrated a significant increase in serum progesterone from 57.5 nmol/L to 80.8 nmol/L from 5 to 13 weeks gestation. The TM cohort demonstrated a significant increase in serum progesterone from 41.7 nmol/L to 78.1 nmol/L from 5 to 13 weeks gestation. The SM cohort demonstrated a marginal increase in serum progesterone from 19.0 to 30.3 nmol/L at every gestation week. In the SM cohort, a study at 16 weeks gestation demonstrated a significant increase in serum progesterone from 19.0 to 30.3 nmol/L.

CONCLUSIONS: Serum progesterone concentration increased linearly with gestational age from 5 to 13 weeks in women with normal pregnancies. Women with spontaneous miscarriage showed a marginal and non-significant increase in serum progesterone. This study

В группе пациенток с произошедшим выкидышем в 16 нед наблюдалось незначительное увеличение уровня P с **19,0 до 30,3 нмоль/л** с 5 до 13 недель беременности.

Приказ N 572н от 01.11.2012 г Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 12.01.2016 г)

Нозологическая форма	Объем обследования и лечения на амбулаторном этапе	Показания для госпитализации	Объем обследования и лечения на стационарном этапе
----------------------	--	------------------------------	--

АМБП местного и системного применения по показаниям.
 Лечение бессимптомной бактериурии.
 Антикоагулянты прямые (низкомолекулярные гепарины).
 Ингибиторы агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота).

Аминокислоты (транексамовая кислота).

Прочие системные гемостатики.
 Антагонисты кальция.

Дигидропиридиновые производные (нифедипин).
 Производные фенилалкиламина (верапамил).
 Глюкокортикостероиды слабоактивные (Группа I).

Производные прегнена.

Производные прегнадиена.

Бета2-адреностимуляторы селективные.
 Препараты магния.
 Санация влагалища.

Наложение швов на шейку матки (О34.3).

Истмико - цервикальная недостаточность, требующая предоставления медицинской помощи матери: введение разгружающего pessaria.

Оперативные методы лечения (в связи N96 Привычный выкидыш).

транексамовая кислота в суточной дозе 750-1500 мг:
 ✓ при обильном кровотечении в/в капельное 500-1000 мг/сут 3 дн
 ✓ при умеренных кровяных выделениях per os 250-500 мг 3 раза в день 5-7 дн

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

G03DA

Производные прегнена

G03DA01	<u>Гестонорон капроат</u> <i>Gestonorone caproate</i>
G03DA02	<u>Медроксипрогестерон</u> <i>Medroxyprogesterone</i>
G03DA03	<u>Гидроксипрогестерон</u> <i>Hydroxyprogesterone</i>
G03DA04	<u>Прогестерон</u> <i>Progesterone</i>

G03DB

Производные прегнадиена

G03DB01	<u>Дидрогестерон</u> <i>Dydrogesterone</i>
G03DB02	<u>Мегестрол</u> <i>Megestrol</i>
G03DB03	<u>Медрогестон</u> <i>Medrogestone</i>
G03DB04	<u>Номегестрол</u> <i>Nomegestrol</i>
G03DB05	<u>Демегестон</u> <i>Demegestone</i>
G03DB06	<u>Хлормадион</u> <i>Chlormadinone</i>
G03DB07	<u>Промегестон</u> <i>Promegestone</i>



Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном

(результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1)

Оценить течение беременности (с 8 нед до 22 нед) на фоне применения МИП (Утрожестан®) у женщин с привычным выкидышем, получавших и не получавших прегравидарную подготовку МИП

800 пациентов с привычным невынашиванием (2 и более потери беременности в анамнезе)

- Группа №1 – Начали получать Утрожестан только после наступления беременности
- Группа №2 – Получали Утрожестан с прегравидарного этапа и в течение беременности

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Показатели	Всего	Группа 1 (с прегравидарной подготовкой)	Группа 2 (без прегравидарной подготовки)	p
Количество пациенток	800 (100%)	383 (47,9%)	417 (52,1%)	
Возраст (годы)	30,6±0,1	30,9±0,2	30,3±0,2	0,094 ¹
Масса тела (кг)	64,6±0,5	63,9±0,6	65,3±0,7	0,039 ¹
Рост (см)	164,5±0,4	165,0±0,4	164,0±0,6	0,435 ¹
ИМТ (кг/м ²)	26,1±2,3	23,7±0,4	28,3±4,3	0,014 ¹
Курение	79 (9,9%)	30 (7,8%)	49 (11,8%)	0,064 ¹
Сопутствующие заболевания				
АФС	46 (5,8%)	31 (8,1%)	15 (3,6%)	0,006 ¹
Врожденная тромбофилия (кроме мутаций II и V факторов)	173 (21,6%)	112 (29,2%)	61 (14,6%)	0,001 ¹
Сахарный диабет	27 (3,4%)	16 (4,2%)	11 (2,6%)	0,229 ¹
Гиперфункция щитовидной железы	16 (2,0%)	12 (3,1%)	4 (1,0%)	0,028 ¹
Гипофункция щитовидной железы	87 (10,9%)	53 (13,8%)	34 (8,2%)	0,010 ¹
Патология гипофиза	5 (0,6%)	4 (1,0%)	1 (0,2%)	0,149 ¹
СПКЯ	42 (5,3%)	28 (7,3%)	14 (3,4%)	0,012 ¹
Артериальная гипертензия	46 (5,8%)	21 (5,5%)	25 (6,0%)	0,756 ¹
Заболевания почек и мочевыводящих путей	109 (13,6%)	47 (12,3%)	62 (14,9%)	0,258 ¹
Анемия	92 (11,5%)	44 (11,5%)	48 (11,5%)	0,992 ¹
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (0,4%)	40 (10,4%)	53 (12,7%)	0,318 ¹



Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1)



800 пациентов с привычным невынашиванием (2 и более потери беременности в анамнезе)

- Группа №1 – Начали получать Утрожестан только после наступления беременности
- Группа №2 – Получали Утрожестан с прегравидарного этапа и в течение беременности

	Потери беременности до 22 недель
Группа без прегравидарной подготовки (n=417)	32 (7,7%)
Группа с прегравидарной подготовкой (n=383)	9 (2,3%)
P	0,001



Показана большая эффективность терапии Утрожестаном при привычном невынашивании с прегравидарного этапа по сравнению с группой без прегравидарной подготовки

Guideline on the management of recurrent pregnancy loss

«...прогестерон играет важную роль при имплантации эмбриона, при этом положительное влияние приема прогестерона может быть достигнуто, если **применять прогестерон с лютеиновой фазы, а не после определения положительного теста на беременность**»

possible therapeutic targets. In addition, recommendations are written regarding organization of care for couples faced with RPL.

progesterone is important during implantation of the embryo, benefit from supplementation may be realized if progesterone is administered from the luteal phase, rather than after a positive pregnancy test. More trials are needed to evaluate oral progesterone and administration of progesterone from the luteal phase.

Guideline development group



Meet the group who developed the ESHRE Guideline on Recurrent Pregnancy Loss. On the picture: Mariëtte Goddijn (Co-ordinator), Janine Elson, Braulio Peramo, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Astrid Marie Kolte, Nathalie Vermeulen.

Read the full guideline

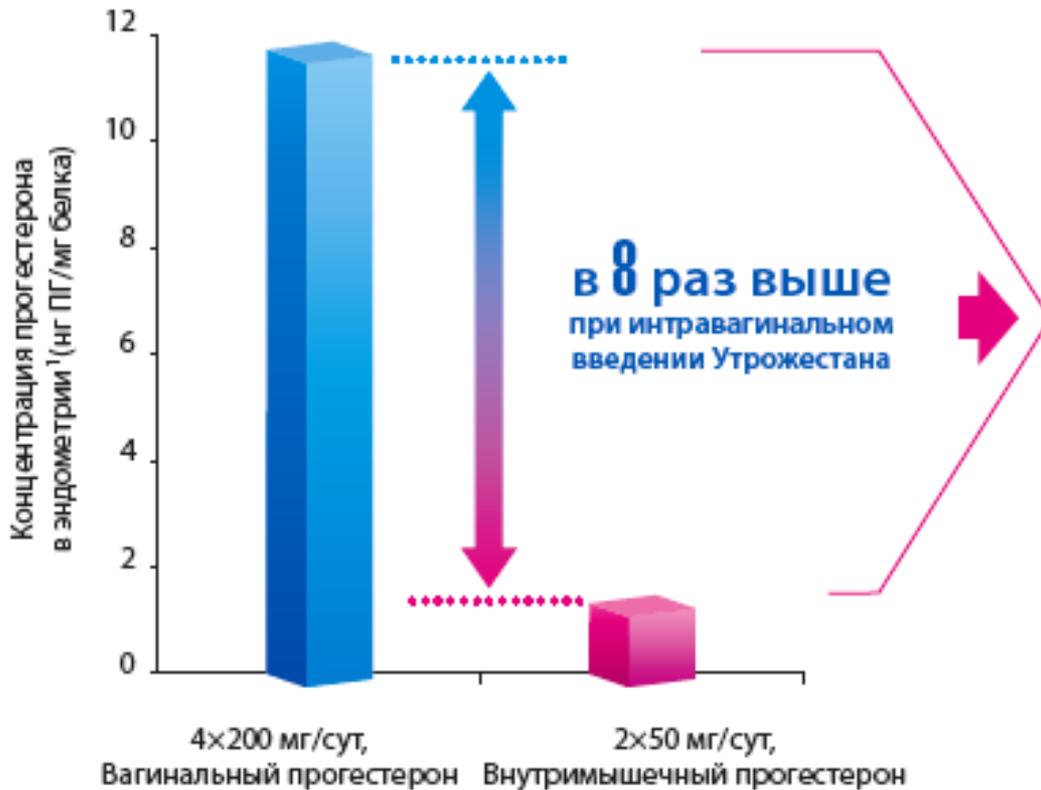


 Summary paper in HR Open

 External review report

 Annex 7 - Literature study flowcharts, list of excluded studies

Вагинальный путь: быстрая доставка прогестерона в матку и сохранение беременности в 90% случаев



Сохранение беременности в 90% случаев

При вагинальном введении пиковые концентрации прогестерона определяются через 45 – 120 мин



Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology
Vol. 22, No. 2, pp. 391–405, 2008
doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.08.010
available online at <http://www.sciencedirect.com>



10

Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages

Ettore Cicinelli* MD

Professor

4th Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare, 70124 Bari, Italy

M. Miles et al. *Fertil Steril* 1994; 62(3):485-490

Marinov et al. *Akush Ginekol (Sofiia)* 2004; 43: 22-24.

Karag'ozova Z et al. *Akush Ginekol (Sofiia)* 2007;46(3):3-7

Мурашко Л. Е., Клименченко Н. И., №8, 2010.

Серова О. Ф. Спец. номер «Беременность высокого риска», 2014.



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Рахмановский пер., 3, г. Москва, ГСП-4,
127994
тел.: 628-44-53, факс: 628-50-58

16.06.2017 МЗ РФ внесло
**Изменения в Инструкцию
Утрожестана, включив
пероральный путь введения в
терапию угрозы выкидыша на
ранних сроках**

16.06.2017 № 20-3-4031955/ИД/ИЗМ

- 400 мг вагинально → стабильная концентрация прогестерона в плазме крови
- + 200 мг перорально: → Дополнительный дозозависимый эффект и анксиолитическое действие

Уровень прогестерона в плазме крови

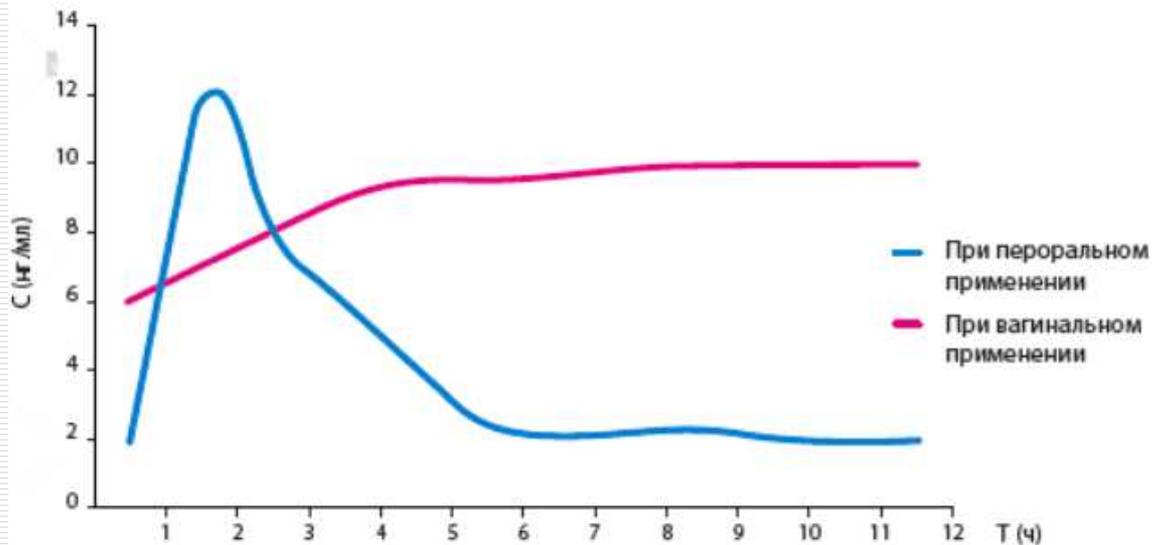


Схема применения Утрожестана при угрозе спонтанного выкидыша





Х ЮБИЛЕЙНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

28-30
ИЮНЯ
2017

Пленум Правления
Российского общества
акушеров-гинекологов



- 600 мг микронизированного прогестерона в сутки с последующим переходом после купирования симптомов на дозу 400 мг, а после 12-16 недель – снижение ее до 200 мг
- Наличие кровянистых выделений/патологических белей не ограничивает вагинального применения и не снижает эффективности лечения
- целесообразно сочетанное применение препарата (400 мг вагинально и 200 мг перорально) для усиления анксиолитического действия оригинального МИП



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии
Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии
Клиника акушерства и гинекологии

ПЕРЕДОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ В АКУШЕРСТВЕ

Клиническое руководство
(алгоритмы диагностики и лечения)
Под общей редакцией проф. С.С. Беженара

Часть I

Санкт-Петербург
2019



Второй Международный
Научный Конгресс
«Инновации в Акушерстве,
Гинекологии и Репродуктологии»
23 - 25 октября 2019 г.

Микронизированный прогестерон (Утрожестан®) не повышает риск тромботических осложнений





ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ГЕМОСТАЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

27-29 марта 2017



Резолюция Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция»

Рекомендовать использовать при необходимости проведения гестагенной терапии у пациенток с нарушениями в системе гемостаза на этапе прегравидарной подготовке и в период беременности оригинальный микронизированный прогестерон

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **ГЕМОСТАЗ, ТРОМБОЗ И РЕПРОДУКЦИЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД**

26-28 марта 2018, Санкт-Петербург



Резолюция II международной конференции

рекомендовать в группе беременности высокого риска с этапа прегравидарной подготовки с целью обеспечения полноценной инвазии трофобласта предусмотреть применение оригинального микронизированного прогестерона (вагинально и перорально)

Дополнительные методы терапии

- Иммуноглобулинотерапия
 - Механизм действия иммуноглобулинов
 - влияние на Т клеточное звено иммунитета – снижение продукции цитокинов НК клетками и торможение активации В клеток регуляторными Т клетками
 - снижение эффектов АФА за счет связывания АТ (препарат) с аутоантигенами в сыворотке
 - снижение продукции АФА – соединение Ig с рецепторами В клеток и их блокирование
 - Внутривенные иммуноглобулины могут улучшать репродуктивные исходы у женщин с наличием АФАТ
-

Эффективность применения ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФАТ

	АФА+ ВВИГ+ (n=63)	АФА+ ВВИГ- (n=42)	Контроль (n=50)	
Частота имплантации βХГЧ+ (на перенос эмбриона)	48,39%	35,71%	32,00%	$\chi^2=3,47$, $p=0,18$
Частота клинической беременности	46,77%	21,43%	32,00%	$\chi^2=7,36$ $p=0,025$ $p_{1,2}=0,0459$
Частота рожденьях живых детей	33,33%	19,05%	24,00%	$\chi^2=2,87$ $p=0,23$
Частота невынашивания (до 10 н)	23,33%	46,67%	25,00%	F-exact 2sd $p_{1,2}=0,17$ $p_{1,3}=1,0$ $p_{2,3}=0,27$
Частота невынашивания (после 10 н)	3,33%	-	-	F-exact 2sd $p_{1,2}=1,0$ $p_{1,3}=1,0$

ВВИГ увеличивает процент клинической беременности в 2 раза, по сравнению с АФА (+) женщинами, не получавшими ВВИГ, увеличивая данный показатель до уровня контрольной группы



Good Maternal Nutrition
The best start in life



Здоровое питание матери:
лучшее начало жизни



- Устойчивая связь между микронутриентным статусом до зачатия и здоровым течением беременности

- Микронутриентный статус на момент зачатия играет существенную роль в метаболическом программировании алиментарно-зависимых неинфекционных заболеваний у плода в постнатальной жизни

Эпидемия неинфекционных заболеваний:

- Ожирение
- ГСД
- СД 2 типа
- АГ

Медикаментозное сопровождение беременности

Клинические рекомендации «Нормальная беременность» (письмо МЗ РФ от 13.02.2020 г. № 15–4/368-07)

ФК	первые 12 нед	400 мкг /сут	-	-
Витамин D	женщины с темной кожей, имеющие ограничения пребывания на солнце, со сниженным уровнем потребления мяса, жирной рыбы, яиц, с ИМТ до беременности ≥ 30 кг/м ²	10 мкг (400 МЕ)	10 мкг (400 МЕ)	10 мкг (400 МЕ)
Калия йодид		200 мкг/с	200 мкг/с	200 мкг/с
Омега-3	Курение	+	+	+
Поливитамины	<ul style="list-style-type: none">• женщины низкого социально-экономического класса• с неправильным образом жизни• с недостатком питания• с особенностью диеты (вегетарианки)	+	+	+

Кохрейновский обзор 2018: Омега-3 ПНЖК способствует снижению риска ПР при приеме с ранних сроков беременности и улучшению перинальных исходов



На 42% снижение риска ранних преждевременных родов (до 34 нед)*

На 11% снижение риска преждевременных родов (до 37 нед)*

На 10% снижение риска рождения детей с низкой Мт (менее 2500 г)*

Снижение перинатальной смертности*

* - по сравнению с группой, не получавших Омега-3 ПНЖК во время беременности

Middleton P., Gomersall J. C., Gould J. F., Shepherd E., Olsen S. F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3

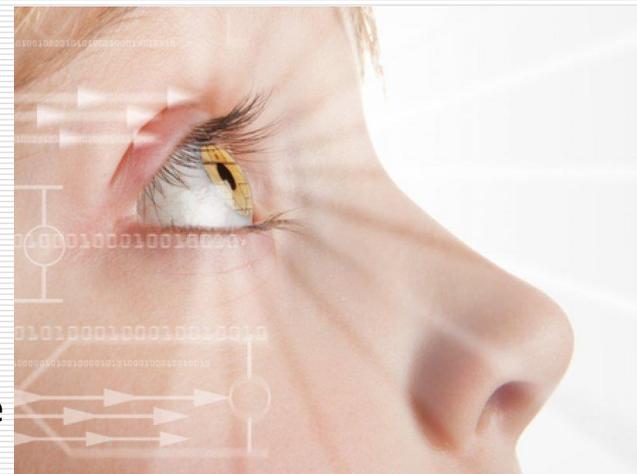
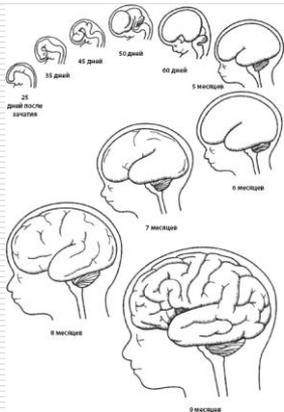
Омега-3(ДГК) - важный структурный компонент мозга и сетчатки глаза, необходимый с ранних сроков беременности^{1,2}

С 5-ой акушерской недели начинается:

- развитие головного мозга
- образование большинства нейронов

Докозагексаеновая кислота составляет:

- более 60% массы мозга плода
- более 80% всех жирных кислот в сетчатке



**Применение ДГК во время лактации
увеличивает его уровень в молоке матери**

1. Ших Е.В., Махова А.А. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода. *Акушерство и гинекология*-№10-2018.

2. Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources Francisca Echeverría, Rodrigo Valenzuela, María Catalina Hernandez-Rodasa, Alfonso Valenzuela

Международные и российские рекомендации по приему ДГК беременным и кормящим

Организация	Рекомендации
 World Health Organization	Не менее 200 мг в день в виде пищевых добавок
 World Association of Perinatal Medicine WAPM	200 мг в день в виде пищевых добавок
 European Food Safety Authority	100-200 мг в день в виде пищевых добавок
 МАРС	200-300 мг в день с этапа подготовки к беременности

1. Источник: Официальный сайт The Global Organization for EPA and DHA Omega-3s <https://goedomega3.com/>

2. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of longchain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. J Perinat Med. 2008; 36(1):5-14.

3. Рекомендации МАРС (Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины): Прегравидарная подготовка: клинический протокол, 2016.

Витаминаль содержит элементы только с доказанной значимостью для развития головного мозга и ЦНС плода

Систематический обзор научных статей (более 200) за **10** лет показал:

- критическую роль в развитии головного мозга и его функционирования в младшем возрасте и в течение всей жизни играют:



Nutrients **2012**, *4*, 799–840; doi:10.3390/nu4070799

OPEN ACCESS

nutrients

ISSN 2072-6643

www.mdpi.com/journal/nutrients

Review

Benefits of Docosahexaenoic Acid, Folic Acid, Vitamin D and Iodine on Foetal and Infant Brain Development and Function Following Maternal Supplementation during Pregnancy and Lactation

Nancy L. Morse

Efamol Ltd., 14 Mole Business Park, Leatherhead KT22 7BA, UK; E-Mail: nancy.morse@wassen.com;
Tel.: +1-902-538-8762; Fax: +1-902-538-1443

Received: 31 May 2012; in revised form: 9 July 2012 / Accepted: 12 July 2012 /

Published: 24 July 2012

Нормальная беременность - одноплодная беременность плодом без генетической патологии или ВПР, длящаяся 37 - 41 недель, протекающая без акушерских и перинатальных осложнений

➤ Нормальная беременность может наступить самопроизвольно или после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

➤ Точная доля женщин с нормальным течением беременности не известна





Спасибо за внимание!

Показания к назначению НМГ

1. Гиперкоагуляционный синдром:

Укорочение АЧТВ, ПТИ, ТВ, высокая концентрация фибриногена, удлинение времени фибринолиза, повышение уровня Д-димеров

2. Тромбофилии (АФС, дефицит физиологических а/к, аномалия Лейден, протромбина, PAI (hom))

3. Отягощенный личный и семейный анамнез по тромбозам, ТЭЛА, HELLP-синдром, ДВС-синдром

4. Неудачи ЭКО + тромбофилии

Рекомендации по выполнению ДПФ

1. ДПФ проводится сеансами (7-15) под контролем параметров системы гемостаза и иммунной системы.

2. Частота проведения сеансов 1 раз в 2-3 дня

✓ *не чаще, т.к. паузы необходимы для того, чтобы АФА из зоны микроциркуляции поступали в системный кровоток.*

3. За один сеанс необходимо удалять 250-300 мл плазмы.

✓ *удаление большего количества плазмы оказывает негативное влияние на состояние организма и требует возмещения донорской плазмой, что категорически недопустимо при АФС, так как сенсibilизирует организм беременных и вызывает дополнительную выработку АФА.*

4. Возмещение удаленной плазмы необходимо проводить только физиологическим раствором в равном объеме.

5. Плазмаферез проводят «под прикрытием» НМГ (фраксипарина) и приема дезагрегантов.