ФГБОУ ДПО РМАНПО
Кафедра акушерства и гинекологии
(зав. кафедрой – профессор Подзолкова Н.М.)

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ …

Доцент кафедры
Скворцова Маргарита Юрьевна

Н. Новгород, 21.11.2018

Вспомним терминологию ...

Самопроизвольный выкидыш (СВ) - это прерывание беременности до достижения жизнеспособного срока, т.е. в сроках до 22 недель (***Lykke, 2010, ВОЗ)***

- ✓ **Спорадический - до 20 % от всех диагностированных беременностей**
- ✓ **Привычный – 3-5% в популяции**

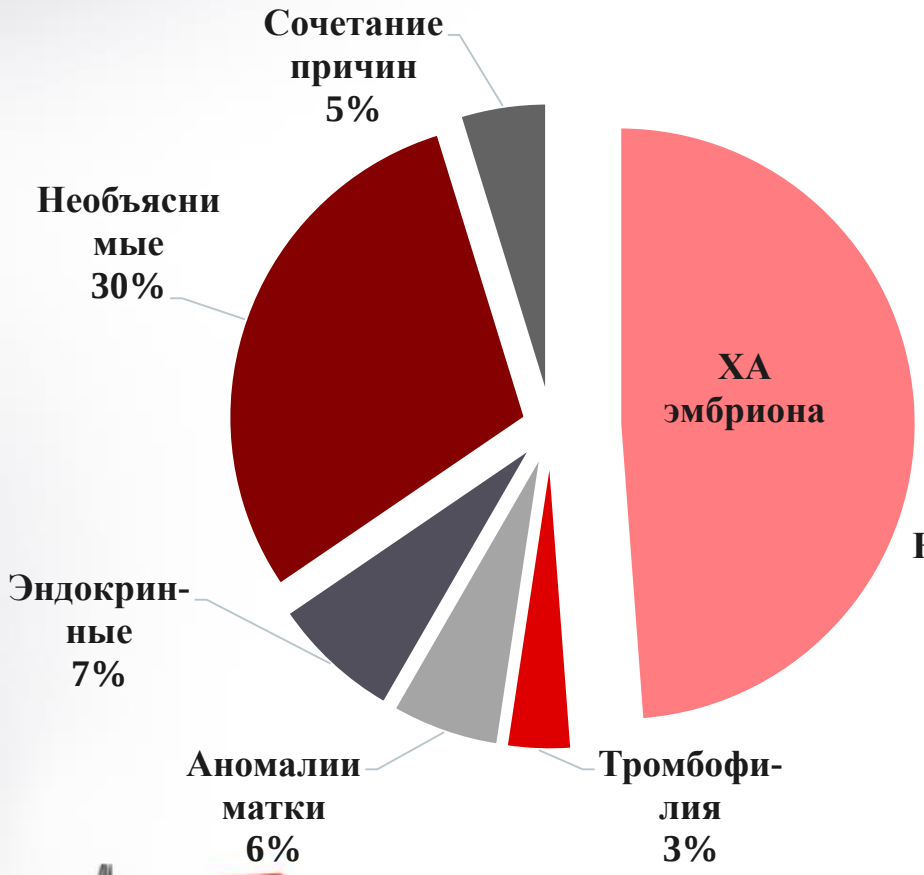
ВЫЯВЛЕНЫ ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

- **Привычная потеря беременности (ППБ)** – это самопроизвольное прерывание беременности
  - 3 или более раза подряд **(RCOG, 2011; GRS, 2012**) или
  - 2 и более раз подряд **(ASRM, 2013; MAPC, 2016; ESHRE, 2017**)

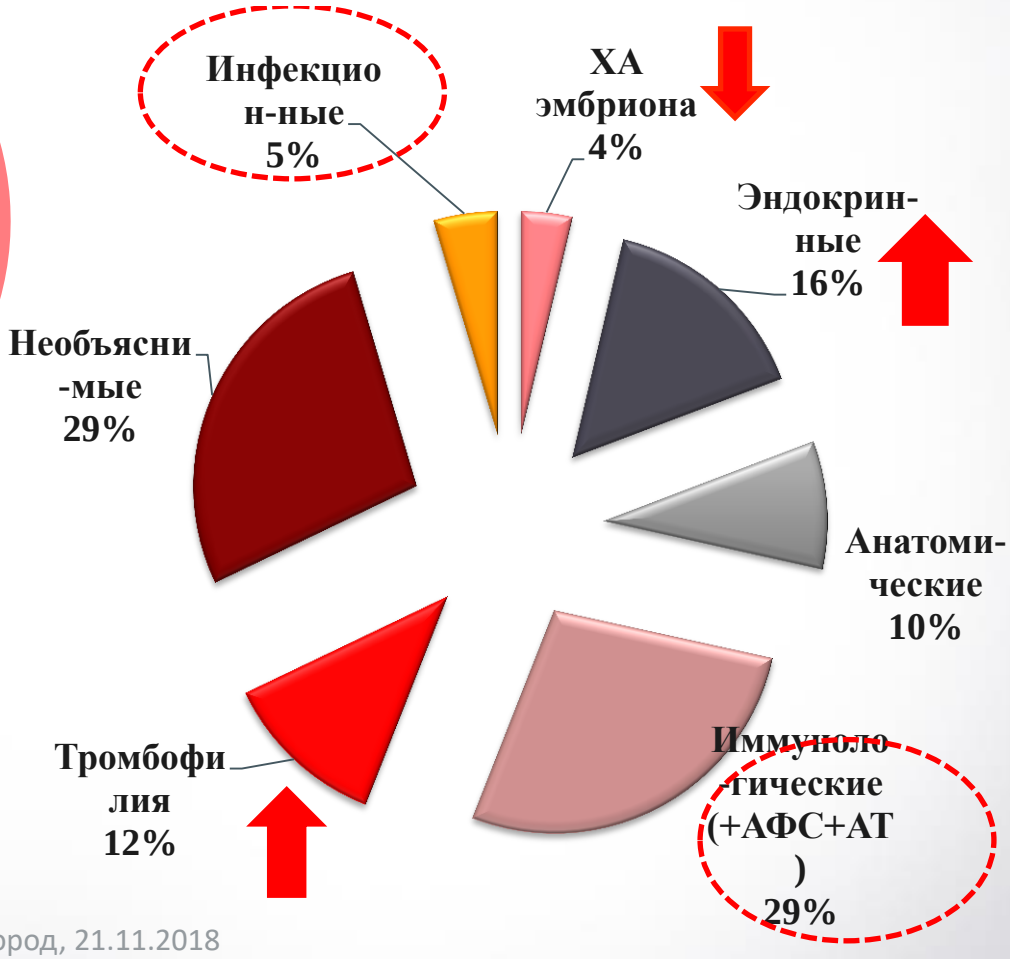
на сроке гестации до 22 недель

Установленные причины самопроизвольных выкидышей

СПОРАДИЧЕСКИЕ СВ



ПРИВЫЧНЫЕ СВ



ВОЗРАСТ ЖЕНЩИНЫ и РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ – ФАКТОРЫ РИСКА СВ

Возраст (годы)	Общее количество беременных	Частота СВ
20-24	350 395	9%
25-29	414 149	11%
30-34	335 049	15%

ПРОГНОЗ ЖИВОРОЖДЕНИЯ …

- ✓ **после 2-х СВ – 70-86%**
- ✓ **после 3-х СВ – 52-75%**
- ✓ **после 4-х СВ – 41-72%**

Возраст – не модифицируемый фактор риска потерь беременности…

Своевременность обследования и лечения – улучшение прогноза.

Ограничение внутриматочных вмешательств, реабилитация эндометрия, планирование зачатия - через 3-6 мес после СВ.

МАРС, ACOG, ASRM, FIGO

ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ПРИЧИНА СВ

MAPC, ACOG, ASRM, FIGO

Оценка функции ЩЖ необходима прегравидарно всем пациенткам с ППБ…

- **Сочетанное определение уровня ТТГ и fT4, АТ к ТПО,ТГ**
- **Оценка уровня ТТГ (при планировании):**
  - ✓ *0,1-2,5 мЕд\л – эутиреоз*
  - ✓ *> 2,5 мЕд\л – гипотиреоз*
  - ✓ *< 0,1 мЕд\л – гипертиреоз*

Лекарственный контроль (гипо- и гипертиреоза) – необходимое условие курации беременности.

Принятие решения о дотации J.

Ожирение увеличивает риск СВ пропорционально степени (2-3 ст.)

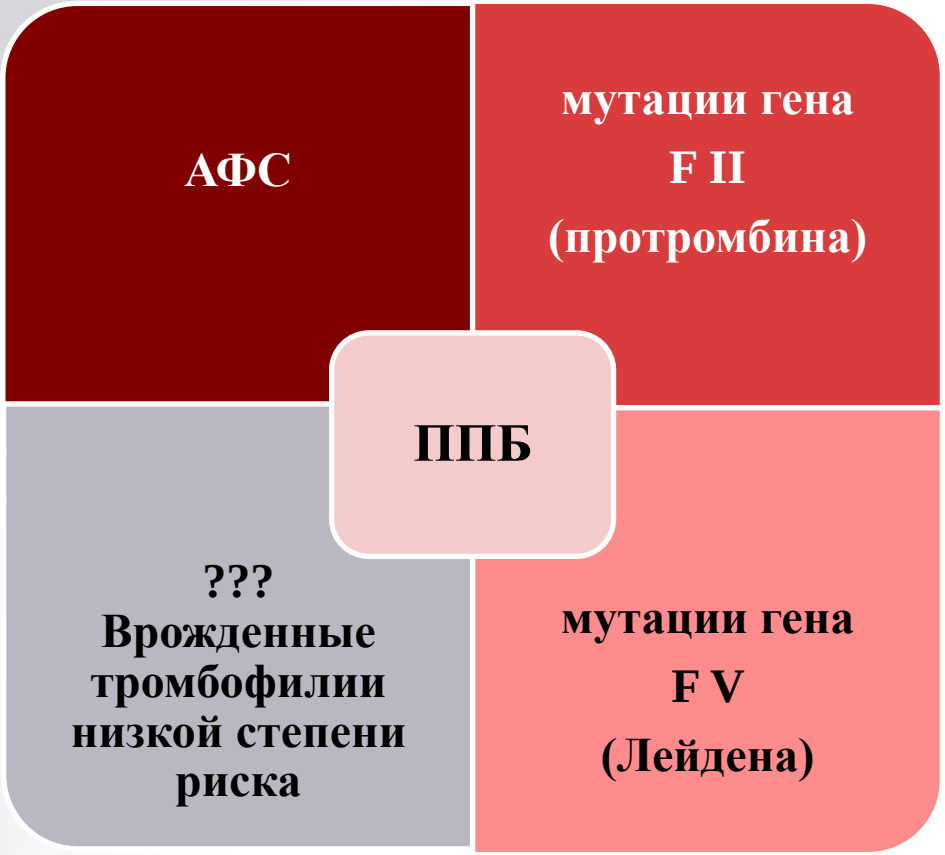
Перед зачатием необходимо

- ✓ *снижение\нормализация ИМТ и контроль метаболических нарушений (УВ, липидный обмен, функция печени, почек);*
- ✓ *коррекция гормонального дисбаланса (ТТГ, ПРЛ, ПТГ); оценка уровня кальция, 25(OH)D и гомоцистеина*

Не диагностированный\плохо контролируемый прегестационный СД (HbA1c>8%)-

фактор риска ранних СВ, ВПР плода, ПЭ

ТРОМБОФИЛИИ как причина ППБ



- оценка системы гемостаза при ППБ
- исключение АФС (!)
- консультация профильного специалиста и выполнение его рекомендаций

- **лекарственная терапия при АФС (антикоагулянты) снижает риск СВ на 54% (метаанализы 2005–2015 гг.)**
- контроль гемостаза (при неосложненном течении беременности) осуществляют с периодичностью 1 раз в 3–4 нед.

При АФС (!)\тромбофилиях высокой степени риска у пациенток с ППБ прегравидарно целесообразно:

- ✓ ***использование профилактических СД НМГ***
- ✓ ***при гиперкоагуляции – лечебных СД (контроль)***

НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ как причина СВ

Krog C.M. et al., Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016

МНОГИЕ ПРИЧИНЫ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ (В Т.Ч. ППБ)

НАЧИНАЮТ ОКАЗЫВАТЬ СВОЕ ВЛИЯНИЕ

ЕЩЕ ДО ЗАЧАТИЯ И\ИЛИ НА РАННИХ СРОКАХ

ПОЭТОМУ

НЕОБХОДИМО ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ:

- ✓ **«ПРЕКОНЦЕПЦИОННОГО УХОДА»*** **- В МАСШТАБЕ ОБЩЕСТВА - ПО ОТНОШЕНИЮ КО ВСЕМ ЖЕНЩИНАМ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

И

- ✓ **«ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ»** **- ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ДЕЙСТВИЙ У ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ РИСКА ППБ**

**Singh et al, Unintended Pregnancy: Worldwide Levels, Trends, and Outcomes, 2010. Studies in Family Planning, 2010; 41(4): 241–50*

Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva, World Health Organization, 2013.

WHO recommendation on antenatal care for a positive pregnancy experience (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form), (2016).

Направления профилактики потерь беременности …

В масштабах социума*

- ✓ Улучшение среды обитания
- ✓ Изменение индивидуальных и социальных норм, касающихся потребления алкоголя\табакокурения\психоактивных средств
- ✓ Образовательные программы полового и репродуктивного просвещения
- ✓ Программы планирования семьи
- ✓ Оптимизация образа жизни и питания
- ✓ Дотация фолатов
- ✓ Вакцинопрофилактика (краснуха, столбняк, дифтерия, гепатит В)

** WHO recommendation (2016).*

Индивидуальные

- ✓ Использование современных средств контрацепции
- ✓ Ограничение количества внутриматочных вмешательств
- ✓ Реабилитации эндометрия

- ✓ **При анамнезе ППБ:**
  - ▪ ***выявление и коррекция эндокринно-метаболических нарушений***
  - ▪ ***профилактика\лечение гиперкоагуляции***
  - ▪ ***выявление\эрадикация возбудителя из мочеполовой области***
  - ▪ ***оценка состояния эндометрия и его прогестиновая поддержка***

Ключевые рекомендации по прегравидарной подготовке женщин с ППБ

МАРС

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ

1. Комплексный подход. ПП — единственный метод для комплексного снижения риска хромосомных нарушений у плода (в том числе анэуплоидии) и гестационных рисков, ассоциированных с наследственными тромбофилиями[A]. Коррекция нутритивного статуса и заместительная терапия препаратами прогестерона в рамках ПП женщин с привычным невынашиванием достоверно снижают риск невынашивания и преждевременных родов[A].

Утверждён Протоколом №4П-16 Президиума Правления

2. Генетические исследования. Начиная со второго выкидыша, необходимо проводить кариотипирование остатков плодного яйца при условии получения клеток путём эмбриоскопии во избежание исследования смешанного материала (материнского и плодового) в сочетании с медико-генетическим консультированием половых партнёров[B].

3. Рутинное назначение препаратов прогестерона. Всем женщинам с привычным невынашиванием беременности необходим рутинный приём препаратов прогестерона во вторую фазу каждого менструального цикла до зачатия и на протяжении гестации для улучшения репродуктивных исходов[A].

ПРОГЕСТИНЫ при ППБ: обоснование целесообразности использования

- Подготовка эндометрия к имплантации [1]
- Децидуализация и перфузия эндометрия [1]
- Улучшение маточного кровотока, адаптация эндотелия к беременности [повышение продукции NO] [2]
- ↓ сократительной способности и чувствительности миометрия за счет ↑ плотности расположения β-AP[3], и ↓ количества межклеточных контактов [4]
- ↑ Синтеза PIBF и противовоспалительных цитокинов[1,3]

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ (у беременных) зарегистрированных в РФ прогестинов

✓**угрожающий выкидыш, кровотечение в ранние сроки беременности, привычное невынашивание беременности** (в сроке до 22 недель) (Пр. МЗ РФ № 572н от 01.11.2012)

✓**многоплодная беременность** (Пр. МЗ РФ № 1521н от 24.12.2012);

✓**преждевременные роды** (письмо Минздрава России от 17.12.2013г. №15-4\10\2-9480)

✓**поддержка ЛФ** стимулированного цикла\ведение посттрансферного периода при использовании ВРТ (Пр. Минздрава России от 30.08.2012 №107н - ред. от 11.06.2015).

1. *Chang and zhang reproductive sciences vol 15, no 4, april 2008*
2. *Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод пособия и клин. протоколы – М.: Медпресс-информ, 2010, стр. 52*
3. *Bottari SP. Et al., Regulation of alpha- and beta-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. Acta physiologica hungarica, 1985, 65(3):335-46*
4. *Pudney R. Gard. Human pharmacology, CRC press, 2002, 182 pages*

Прогестины при привычном невынашивании беременности… *(МАРС, 2016)*

Дидрогестерон и микронизированный прогестерон (в отличие от других прогестинов) по схеме, рекомендованной для ПП, не угнетают овуляцию[158] и не препятствуют наступлению беременности.

Выбор конкретного препарата осуществляет врач, исходя из клинической ситуации.

- Дидрогестерон назначают внутрь в дозе 10 мг/сут с 14-го по 25-й день цикла, а при наступлении беременности дозу увеличивают до 20 мг/сут (в два приёма). Для дальнейшей прогестероновой поддержки возникшей беременности препарат в РФ разрешно применять до 20-й недели гестации с постепенным снижением дозы.

- Микронизированный прогестерон назначают вне беременности перорально и интравагинально в дозе 200–300 мг/сут с 17-го по 26-й день цикла; при наступлении беременности применение препарата продолжают в дозе 200–400 мг/сут **интравагинально**

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE, 2017
http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1286315

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

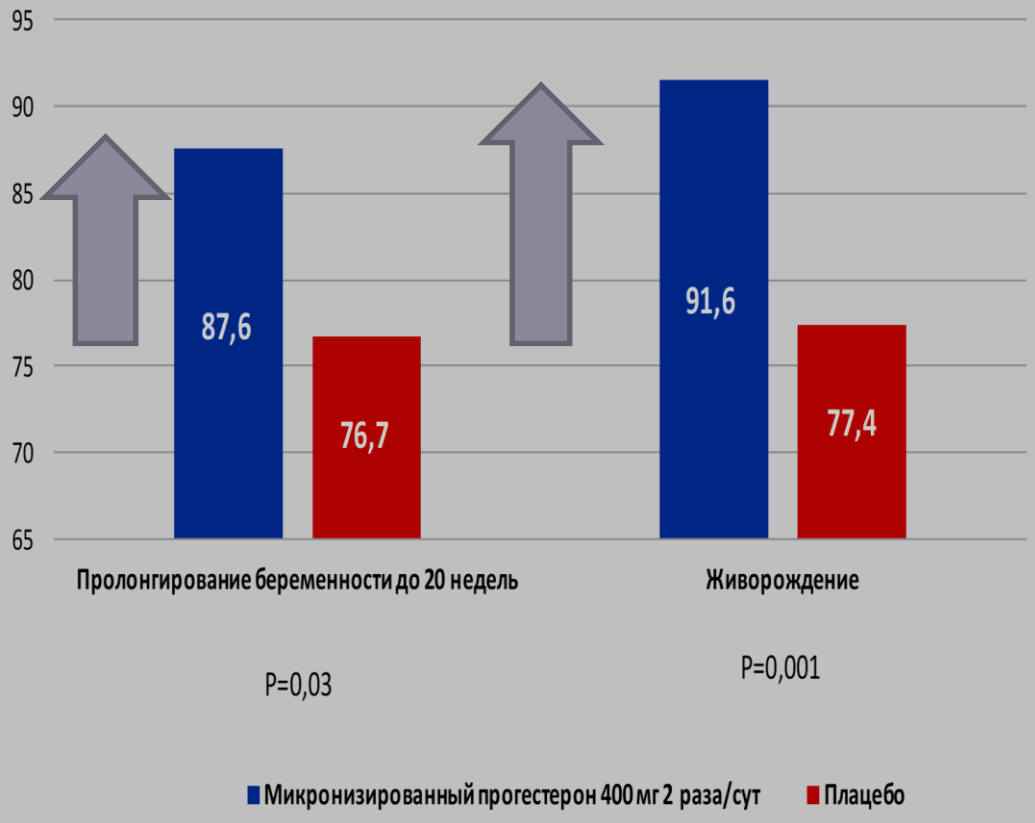
ORIGINAL ARTICLE

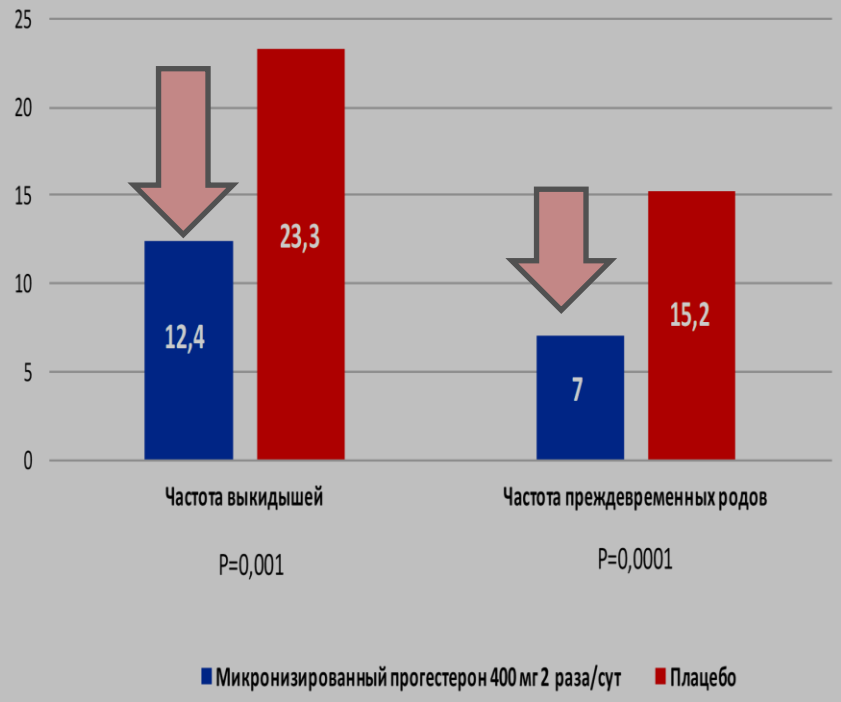
Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial

Alaa M. Ismail, Ahmed M. Abbas, Mohammed K. Ali and Ahmed F. Amin

Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Health Hospital, Assiut University, Assiut, Egypt

Популяция	**Женщины с ППБ неясного генеза, n=700**
Терапия	400 mg прогестерона PV в 2 приема **(прегравидарно и до 28 нед.)**
Группа сравнения	Плацебо
Исходы	Частота выкидыша





Alaa M. Ismail, Ahmed M. Abbas, Mohammed K. Ali & Ahmed F. Amin (2017): The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2017.1286315

ПРОГЕСТИНЫ … *(ПРИКАЗ МЗ РФ № 572Н, ПРИЛ. 5)*
РЕКОМЕНДОВАНЫ…

***КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО ВЫКИДЫША**
*** КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ\ПРОФИЛАКТИКИ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША**

Нозология		Амб\ Стац. этап
Кровот O20.0 У O20.8 Д O20.9 К беремен	**ПНБ** **(в сроке до 22 недель)** **O26.2 Медицинская помощь женщине с ПНБ**	***1.Антимикробные препараты (местно\системно) при верифицированной инфекции.*** ***2.Антикоагулянты (НМГ).*** *3.Ингибиторы агрегации тромбоцитов (АСК).* *4.Гемостатики (транексамовая кислота, этамзилат, дицинон).* *5.Производные фенилалкиламина (верапамил).* *6.Глюкокортикостероиды слабоактивные (группа I).* ***7.Производные прегнена.*** ***8.Производные прегнадиена.*** *9.Иммуноцитотерапия.* *10.Бета2-адреностимуляторы селективные.* *11.Антагонисты кальция.* *12.Препараты магния*

Выкидыш в ранние сроки беременности: эффективные лечебные мероприятия

Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016

Гемостатическая терапия (транексамовая кислота)	Микронизированный прогестерон: до конца II триместра	Дидрогестрон: до 20 недель гестации
I линия терапии	**II линия терапии**	**II линия терапии**
при обильном кровотечении: 500-1000 мг/сутки (в\в, капельно) в течение 3 дней	Угрожающий\начавшийся выкидыш: 200 мг 2 раза в сутки I-II триместр беременности	Угрожающий\начавшийся выкидыш: 40 мг затем каждые 8 часов по 10 мг до исчезновения симптомов
при умеренных выделениях: 250-500 мг/сутки 3 раза в день 5-7 дней	Привычный выкидыш: 100-200 мг 2 раза в сутки **I-II триместр беременности**	Привычный выкидыш: 10 мг 2 раза в день **до 20 недель** с постепенным снижением СД

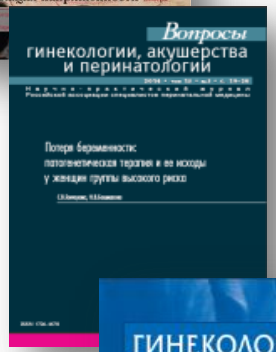
Рассчет стоимости рекомендованного курса лечения самопроизвольного выкидыша

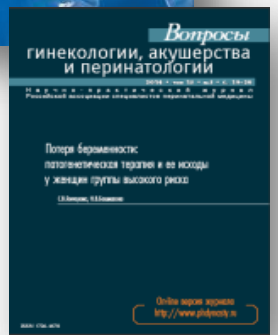
Препарат	Стоимость упаковки * (розн)	Стоимость за единицу ЛС (таб/капс)	Стоимость рекомендованного курса терапии, (руб. на пациента)	Разница в сравнении с самым недорогим курсом
Праджисан® 200 мг - № 10	261,0	26,1	4 385	0%
Утрожестан® 200 мг - № 14	438,5	31,3	5 262	20,0%
Ипрожин® 200 мг - №15	412,0	27,5	4 614	5,2%
Дюфастон® 10 мг - №20	554,0	27,7	6 205	41,5%

** данные о средних розничных ценах получены с сайта aptekamos.ru по состоянию на 17.08.2018*

Оценка эффективности и безопасности микронизированного прогестерона (Праджисан®):

ИССЛЕДОВАНИЯ В РФ (2014-2016 ГГ)





Москва, кафедры акушерства и гинекологии РУДН

- ✓ ***Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А.*** *«Угроза спонтанного аборта: старые контраверсии – новые возможности» St. Presens, №6 (17), 2014.*

Екатеринбург, Уральский НИИ охраны материнства и младенчества

- ✓ ***Башмакова Н.В., Гончарова С.В.*** *«Потеря беременности: патогенетическая терапия и ее исходы у женщин группы высокого риска». Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014 год, том 13, № 3*

Казань, кафедра акушерства и гинекологии КГМА

- ✓ ***Мальцева Л.И. Никогосян Д.М.*** *«Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности». Гинекология, № 2, 2015.*

Екатеринбург, Уральский НИИ охраны материнства и младенчества

- ✓ ***Винокурова Е.А., Башмакова Н.В.*** *«Профилактика преждевременных родов прогестинами у женщин с преждевременными родами в анамнезе». Акушерство и гинекология. 2016; 3:*

© Коллектив авторов, 2017

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ, №8, 2017

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М. ОРДИЯНЦ, О.С. ПОБЕДИНСКАЯ, Е.В. ЗЫКОВ

ПРОГЕСТЕРОН И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

Исследования 2017-2018 гг

ЦЕЛЬ: оценить эффективность включения МП Праджисан® в комплекс мероприятий по профилактике и лечению невынашивания в ранние сроки гестации.

МОЩНОСТЬ И ДИЗАЙН: 62 пациентки

- ✓ Гр. Праджисана – 30 (лечение Праджисан® 200 мг 2 раза)
- ✓ Гр. Контроля – 32 (отказ по различным причинам)

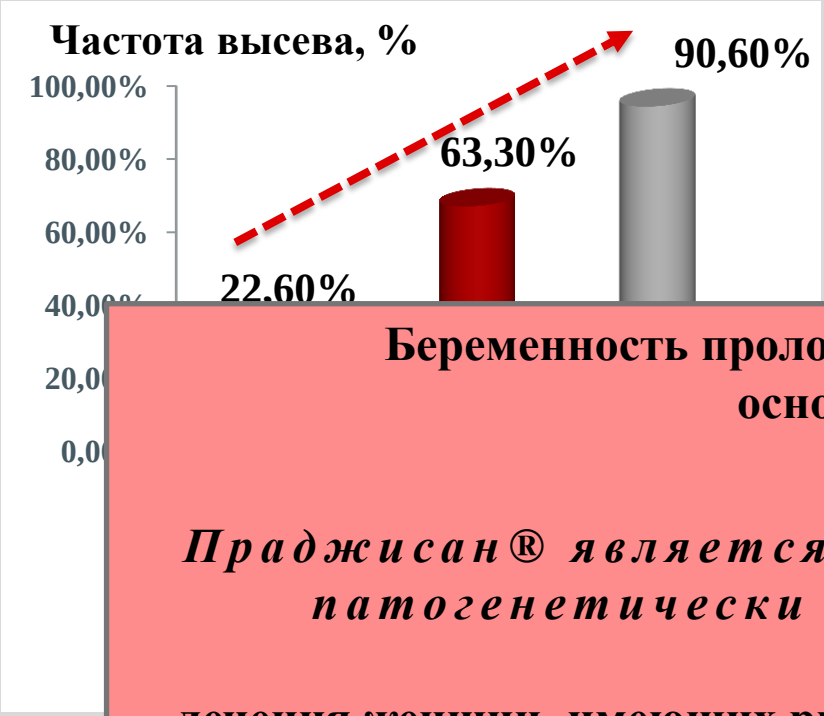
ОЦЕНКА:

- ✓ клинической эффективности
- ✓ частоты СВ и ПР
- ✓ данных УЗИ (20 недель)
- ✓ состояния микробиоценоза влагалища

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М. ОРДИЯНЦ, О.С. ПОБЕДИНСКАЯ, Е.В. ЗЫКОВ

ПРОГЕСТЕРОН И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

Увеличение частоты высева Lactobacillus spp.



Результаты УЗИ в исследуемых группах после терапии

Беременность пролонгирована у 96,7% пациенток основной группы.

Праджисан® является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным средством

лечения женщин, имеющих риск прерывания беременности с ранних сроков.

беременностей осложнились угрозой преждевременных родов по сравнению с 31.3% в контрольной группе

И.В. САВЕЛЬЕВА[1], д.м.н., О.В. ШИРОКОВА[1], к.м.н., Е.А. БУХАРОВА[1], И.Б. ПОЛЯНСКАЯ[1], к.м.н., Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ[1], к.м.н., Е.П. КРАСНИКОВА[1], к.м.н., Е.Г. ПРОДАНЧУК[1], к.м.н., П.В. ДАВЫДОВ[1], Н.В. НОСОВА[1], С.С. ДЗЮБЕНКО[2], А.В. ПЛИСЕЦКИЙ[3]
[1] Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск
[2] Клинический родильный дом № 6, Омск
[3] Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, №7, 2018

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Исследования 2017-2018 гг

ЦЕЛЬ: оценить течение беременности у женщин с НБ в анамнезе на фоне применения препарата Праджисан® с прегравидарного этапа

МОЩНОСТЬ И ДИЗАЙН: 230 пациенок

- ✓ 1 гр. – 128 (Праджисан® **ПП** - 300 мг 3 мес и до 12 нед. 200 мг 2 раза)
- ✓ 2 гр. – 102 (Праджисан® 200 мг 2 раза при гестации до 12 нед)

ОЦЕНКА:

- ✓ Клинических особенностей течения беременности
- ✓ Частоты осложнений гестации

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Свершившийся СВ:
1 гр.- 0,8%
2 гр – 7,8%

(p<0,05)

Использование МП (препарат Праджисан®) с момента диагностики беременности у пациенток с ППБ является

менее эффективным,
чем его использование с прегравидарного этапа.

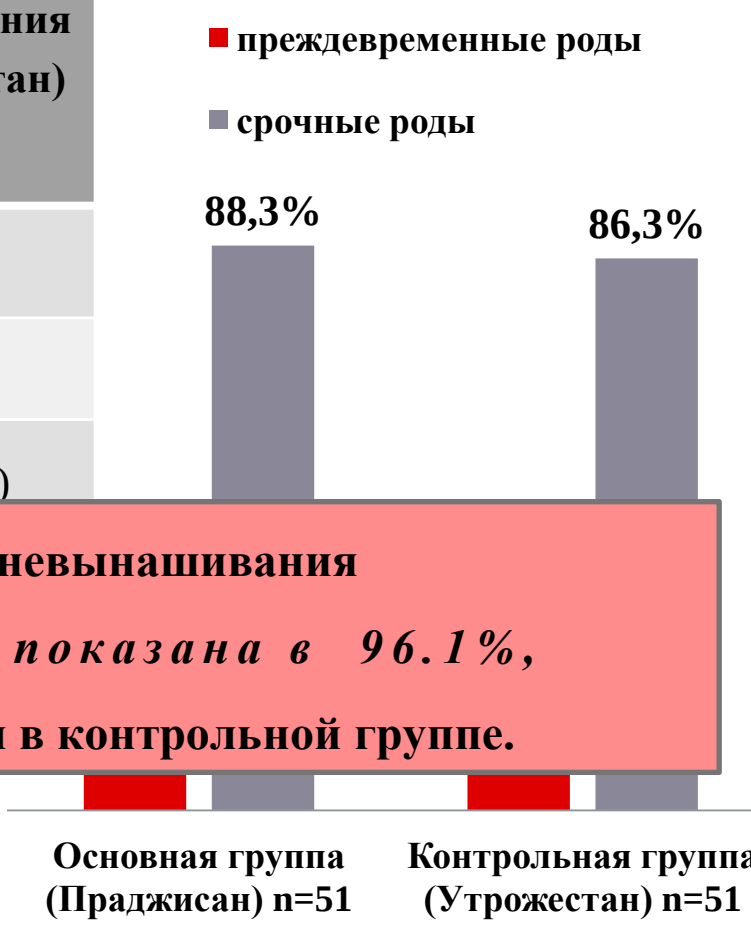
Это проявляется в достоверно большей частоте осложнений (угроза СВ и ПН).

Плужникова Т.А., Никологорская Е.В., Алябьева Е.А., Иванова Н.К., Самарская И.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА (ПРАДЖИСАН®) У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ.

Дневник Казанской медицинской школы' IV (XVIII) декабрь 2017 г.

Критерии включения: до 12 недель беременности, имеющие высокий риск СВ	Осн. группа (Праджисан) n=51	Гр. сравнения (Утрожестан) n=51
ППБ в анамнезе	63.3%	68.8%
ПР в анамнезе	14.3%	16.7%
Исход - СВ	2 (3,9%)	3 (5,9%)



Эффективность терапии невынашивания

препаратом Праджисан® показана в 96.1%,

что сопоставимо с результатами в контрольной группе.

Исследования 2017-2018 гг

Привычная потеря беременности:
тактика курации пациенток

1. **Прегравидарное обследование и подготовка:** индивидуализированная коррекция выявленных эндокринно-метаболических и гемостазиологических нарушений

2. **При планировании беременности:**
   - ✓ дотация ФК, Fe, J
   - ✓ **использование прогестинов**

3. **При наступлении беременности** (даже в отсутствии жалоб и клинических проявлений)
   - ✓ **рутинное назначение прогестинов**

4. **Контроль состояния шейки матки**
   - ✓ своевременное принятие решения о коррекции ИЦН

5. **Продолжение использования прогестерона PV** *(клинические рекомендации от 5.12.2013, зарегистрированные показания - решение МЗ РФ 20.04.2015)* **для профилактики (!) ПР в группах высокого риска**

Спасибо за внимание.