



ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ №1

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:

контроль рисков



С.Р.Галич (Одесса, Украина)



Ежегодно умирает > 1 миллиона недоношенных детей





Недоношенность: факты

7,5% родов (преждевременных) являются причиной 69-83% перинатальных смертей

У выживших в 10 раз повышена вероятность заболеваний/инвалидности

Вероятность двукратной госпитализации в течение первого года жизни составляет 95%

Основные причины невынашивания беременности:





Доказанные факторы риска невынашивания беременности

- **Социально-биологические факторы**: низкое социально-экономическое положение (низкий доход, низкий уровень образования, недостаточное питание); работа, связанная с физическим напряжением; психо-социальные стрессы.
- **Данные акушерско-гинекологического анамнеза**: возраст первородящей матери менее 16 и более 30 лет; преждевременные роды в анамнезе; отягощенный акушерский анамнез.
- **Наличие экстрагенитальной патологии**: сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, заболевания почек (пиелонефрит), привычные интоксикации (приём алкоголя, курение), наркомания.
- **Осложнения беременности**: многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода (у 20% женщин с тазовым предлежанием роды заканчиваются раньше срока), предлежание плаценты (преждевременные роды возникают в 5 раз чаще), отслойка плаценты (преждевременные роды возникают в 4 раза чаще), внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, гипертензии беременных.



**НА ЧТО МЫ РЕАЛЬНО
МОЖЕМ ВЛИЯТЬ???**

Возможности контроля рисков...

- Социально-биологические факторы:
низкое социально-экономическое положение (низкий доход, низкий уровень образования, недостаточное питание); работа, связанная с физическим напряжением; психо-социальные стрессы.



Возможности контроля рисков...

- Данные акушерско-гинекологического анамнеза: возраст первородящей матери менее 16 и более 30 лет; преждевременные роды в анамнезе; отягощенный акушерский анамнез



Разъяснительная работа
Сан-просвет работа
Борьба с абортами

Возможности контроля рисков...

- Наличие экстрагенитальной патологии:
сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, заболевания почек (пиелонефрит), привычные интоксикации (приём алкоголя, курение), наркомания.



Ремиссия
Медикаментозная ремиссия
Санация очагов инфекции
Здоровый образ жизни

Возможности контроля рисков...

- **Осложнения беременности:** многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты (преждевременные роды возникают в 5 раз чаще), отслойка плаценты (преждевременные роды возникают в 4 раза чаще), внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, гипертензии беременных



Обеспечение процесса имплантации-
плацентации
Нормализация влагалищного
биоценоза
Решение проблемы укорочения шейки
матки



**ВОЗМОЖНОСТЬ №1:
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ
ИМПЛАНТАЦИИ-
ПЛАЦЕНТАЦИИ**

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

ПЛОД-ТРОФОБЛАСТ

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

СИНТЕЗ ПРОГЕСТЕРОНА

ДОСТАТОЧН

ГГ

ДОСТАТОЧНЫЙ СИНТЕЗ

ПИБФ

АСИММЕТРИЧНЫ

Е АТ

Th2

«СДВИГ»

НК

КЛЕТКИ

ЗАЩИТА

ПЛОДА

РОД

Ы

НЕДОСТАТОЧ

ГГ

НЕДОСТАТОЧНЫЙ СИНТЕЗ

ПИБФ

СИММЕТРИЧНЫЕ

АТ

Th1 «СДВИГ»

ЛАК (лимфокинаktivированные киллеры) КЛЕТКИ

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АБОРТОГЕННАЯ
РЕАКЦИЯ

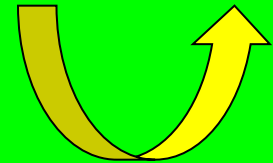
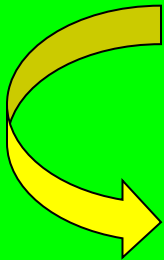
ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Эндокринные факторы

- Частота эндокринных факторов привычного невынашивания в среднем составляет 17 %

Факторы, приводящие к привычному невынашиванию беременности:

- Недостаточность лютеиновой фазы цикла (НЛФ)
- Гиперандрогения
- Сахарный диабет
- Синдром поликистозных яичников
- Заболевания щитовидной железы
- Расстройства секреции пролактина



ПРИЧИНЫ НЛФ



Основные клинические

вопросы:

Целесообразность сохраняющих технологий:

- **Лечебно-охранительный** (но не постельный!!!) режим
- **Фармакотерапия:** препарат; путь введения; дозировки; длительность применения

✓ *Гормонотерапия*

✓ *Гемостатики*

✓ *Спазмолитики*





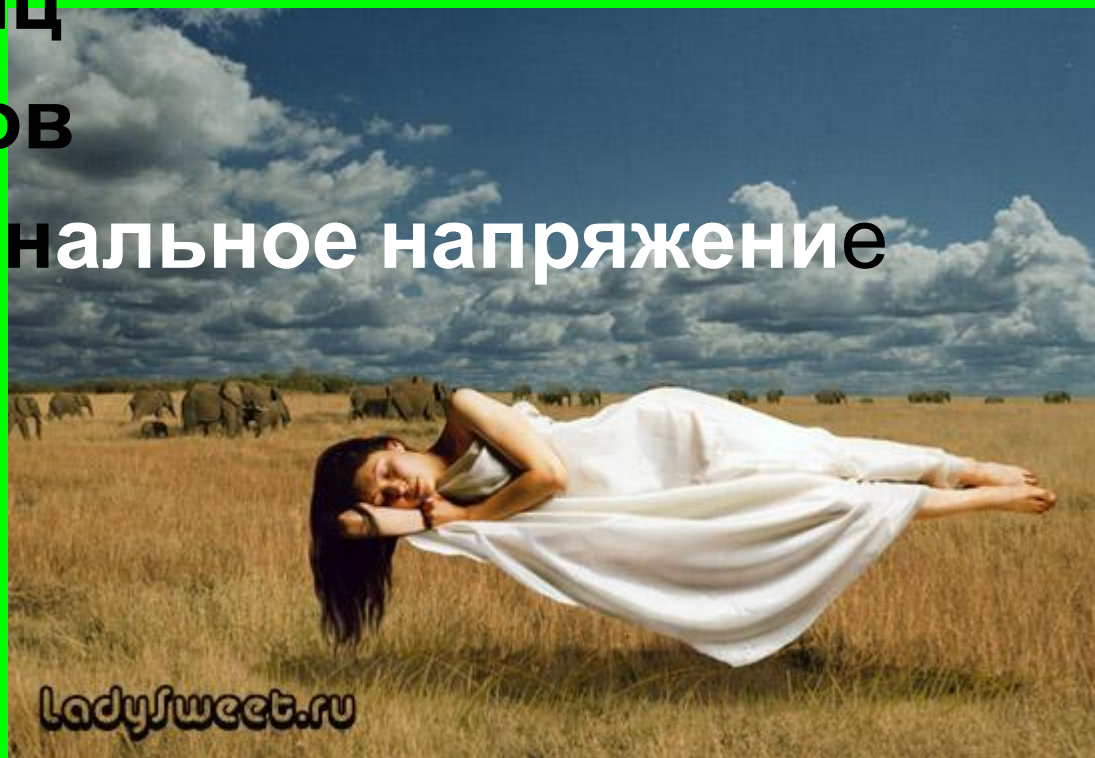
Проблема №1: тактика

- *Лечить или не лечить?*
- **До 8 недель при благоприятном анамнезе – нет**
- **Сопротивление пациенток**



Проблема №2: лечебно-охранительный режим

- Не постельный режим!!!!
- Доказан вред постельного режима
- Атрофия мышц
- Риск тромбозов
- Психо-эмоциональное напряжение



Проблема №3: полипрагмазия

- Не все известные средства используются
- Выбор не более 3-х воздействий...
- Выбор медикаментозного средства
- Адекватная доза
- Адекватный путь введения
- Длительность терапии
- Сочетаемость препаратов
- Комплайнс



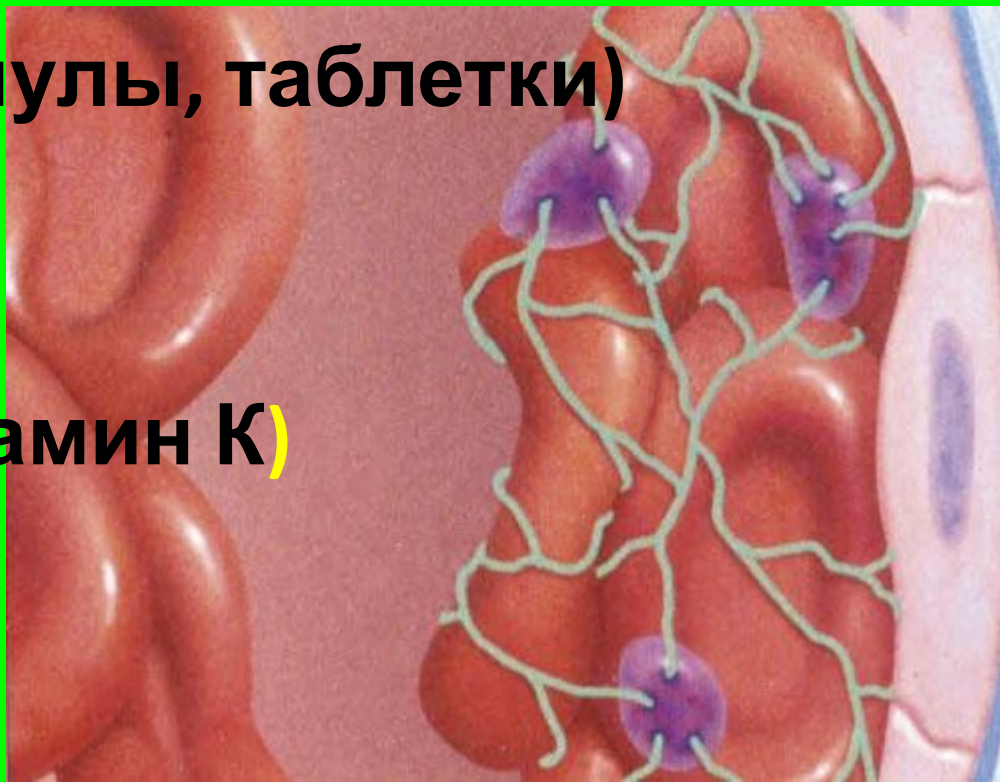
Спазмолитики – вечный тренд сезона?

- Спазмолитики – снимают спазм
- Спазм – не причина УПБ
- Влияют на гладкомышечные органы
- Плацебо-эффект для пациентки
- «Доказана эффективность» для
врача



Гемостатики:

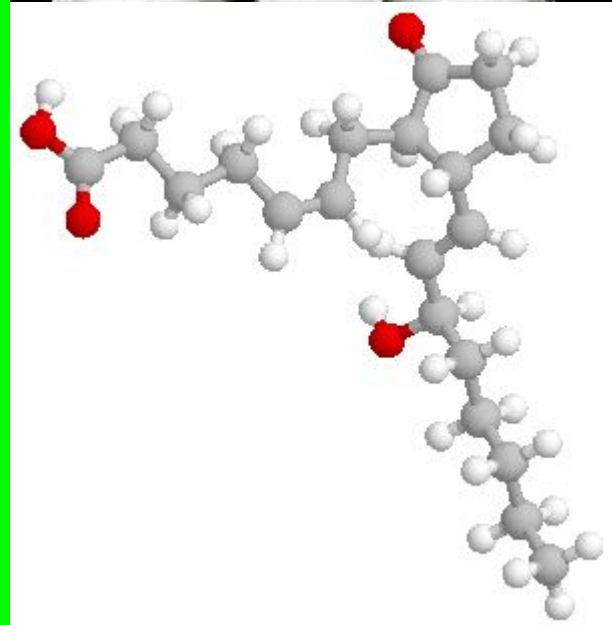
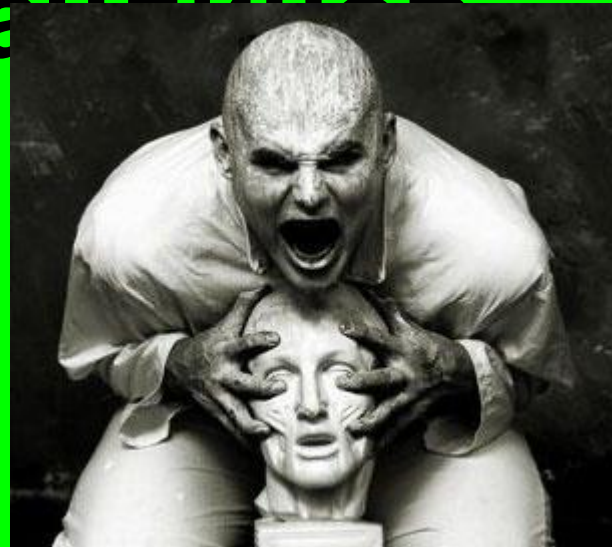
- Транексам (ампулы, таблетки)
- Дицинон
- Викасол
- Прегнакеа (витамин К)



Важно!!!!!! Вовремя отменить....

Ингибиторы простагландинсинтазы

- Индометацин
- Ибупрофен
- Диклофенак
- Нимесил



Еволюція НПЗП

Вальдекоксиб 2001

Рофекоксиб 1999

Целекоксиб 1997

КОКСИБНІ

Мелоксикам 1995

Селективні

Німесулід 1985

некоксибні

Диклофенак
Напроксен

Ібупрофен

Піроксикам
Індометацин

**“Стандартні” НПЗП
неселективні**

Аспірин 1899



Препараты магния:

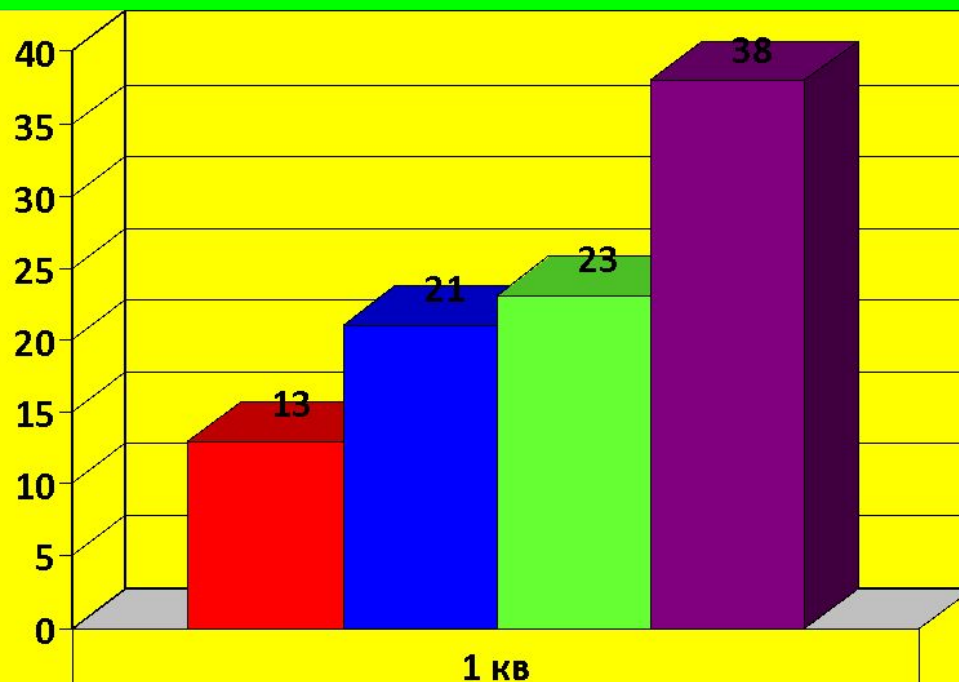
- Магния сульфат
- Магне В6, магвит



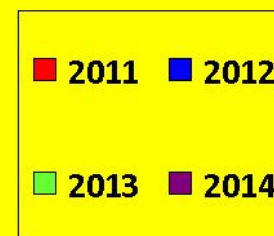
- Вредность преувеличена
- Дозы не превышать
- Проверка сухожильных рефлексов
- Вовремя отменить!

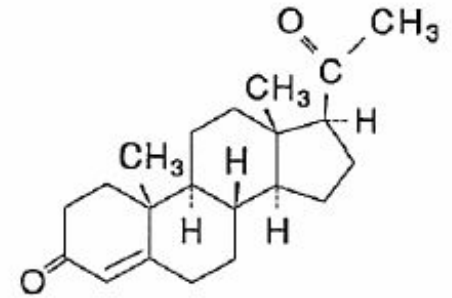


Лекарственные поражения печени (ОПЦ):



■ 2011	13
■ 2012	21
■ 2013	23
■ 2014	38





Проблема №4

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ГЕСТАЦИОННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Беременность – развитие уникальной живой СИСТЕМЫ

МАТЬ

ПЛАЦЕНТА

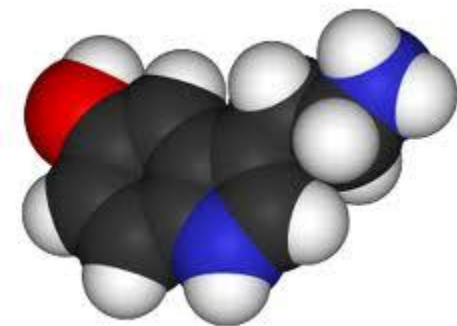


ПЛОД

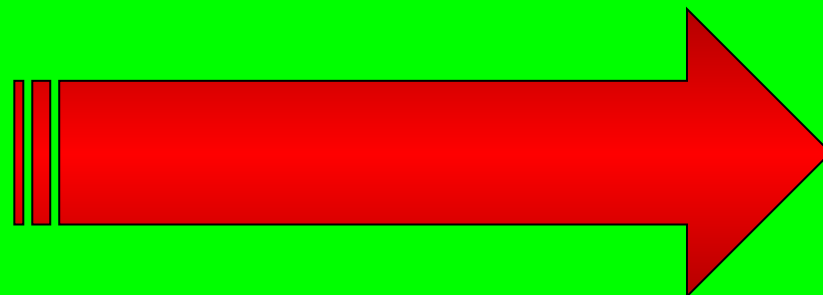


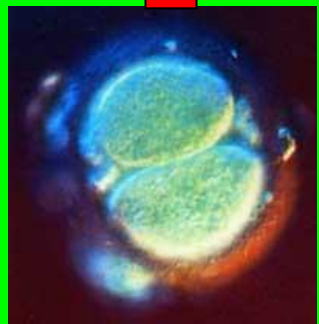
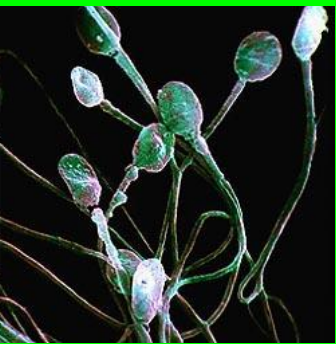
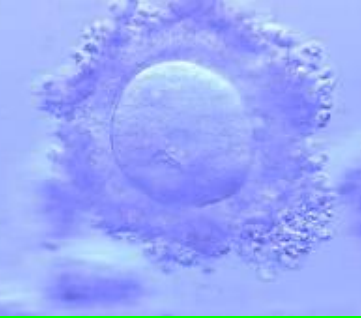
ФПК

А.А.Богомолец

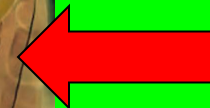
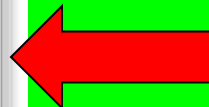
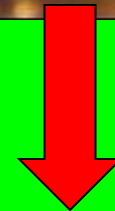
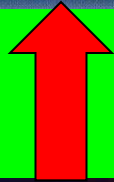
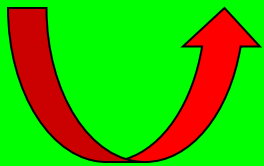


... Гормоны – это именно те замечательные вещества, которые тургеневскую девушку превращают в женщину бальзаковского возраста





**ЖИЗНЬ =
ПРОГЕСТЕРОН**





НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА



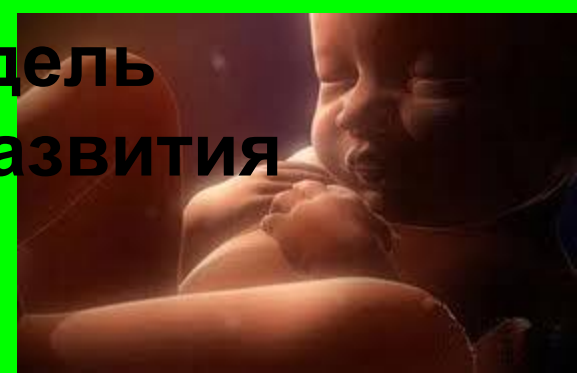
ПОТЕРЯ РЕБЕНКА – САМАЯ СТРАШНАЯ УТРАТА ДЛЯ МАТЕРИ



Возраст ребенка не имеет значения!!!!

Синдром потери плода (СПП):

- ✓ 1 или > самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей сроком > 10 недель
- ✓ Мертворождение
- ✓ Неонатальная смерть
- ✓ 3 и > самопроизвольных выкидыша до 8 недель эмбрионального развития



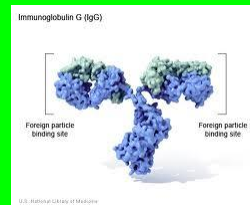
Причины потери беременности:



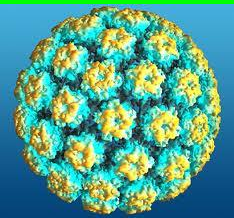
Генетические



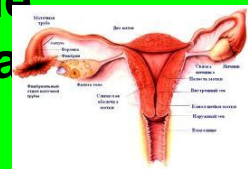
Иммунологические (АФС, антигены HLA, гистосовместимость)



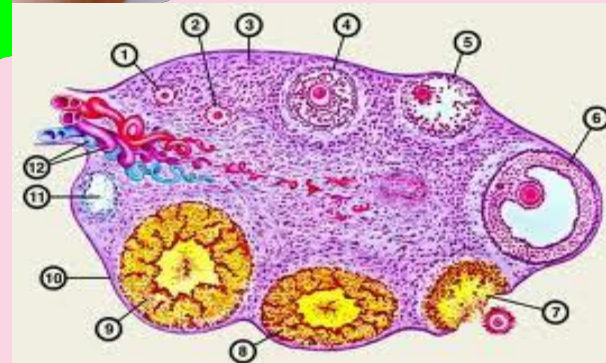
Инфекционные



Анатомические (врожденные аномалии, генитальный инфантилизм, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность)



Эндокринные (гипофункция желтого тела)



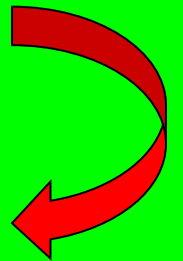
СПП: Эндокринные факторы:

- Удельный вес - 30 % - 78,2 %
- Реализуются структурно-функциональной недостаточностью желтого тела яичника
- НЛФ может быть обусловлена:
 - гипотиреозом,
 - поликистозными яичниками,
 - ожирением, дефицитом массы тела,
 - эндометриозом, **хроническим эндометритом,**
 - сальпингофоритом,
 - наличием пороков развития матки и генитальным инфантилизмом.



СПП: Риски невынашивания беременности

- Исходные нарушения эндокринного статуса (заболевания) – 30 %
- Не полноценный эндометрий (секреция, рецепторы к прогестерону)
- Скомпрометированная матка
- Психогенные факторы (страх потери беременности, тревожность)



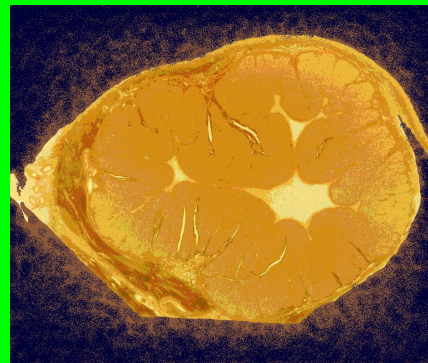
**ПРОБЛЕМЫ ИМПЛАНТАЦИИ И ПЛАЦЕНТАЦИИ –
частичная отслойка хориона, плацентарная дисфункция**

НОРМАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ИМПЛАНТАЦИИ И РАЗВИТИЯ ПЛОДА¹

Желтое тело синтезирует прогестерон – «гормон беременности»

- Гестагенный эффект
- Секреторная трансформация **эндометрия**
- Васкуляризация эндометрия
- Формирование «рецептивного» состояния эндометрия

- **Токолитический эффект**
- Уменьшение сократимости миометрия



- **Антиальдостероновый эффект**
- Уменьшение задержки жидкости

- **Анксиолитический и нейропротекторный эффект**
- Формирование доминанты беременности

- **Иммуномодулирующий эффект**
- Обеспечение состояния иммунологической толерантности за счет Th2-иммунного ответа

¹ Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности, Москва 2001, с.15-19

Марченко Л.А. Патология и физиология желтого тела, Доклад на пленарном заседании областного дня педиатра и акушера-гинеколога, 1.06.2010 г. Челябинск

Прогестерон и беременность

- **Желтое тело** – обеспечивает успешное течение беременности в первые 7 недель
- После 8 недель продукция прогестерона желтым телом *снижается*, но появляется **плацентарный биосинтез** прогестерона
- Беременность возможна и после хирургического удаления яичников



Имплантация:



Имплантация эмбриона

Хорионический гонадотропин поддерживает функцию желтого тела

Синтез прогестерона

Прогестерон в ранние сроки беременности:

- поддерживает состояние секреторной трансформации эндометрия;
- оказывает токолитический эффект – снижает частоту маточных сокращения;
- оказывает иммуномодулирующее действие

**ПРОГЕСТЕ
РОН**

НЕДОСТАТОЧНЫЙ СИНТЕЗ ПРОГЕСТЕРОНА ЖЕЛТЫМ ТЕЛОМ:

- нарушение имплантации
оплодотворенной
яйцеклетки



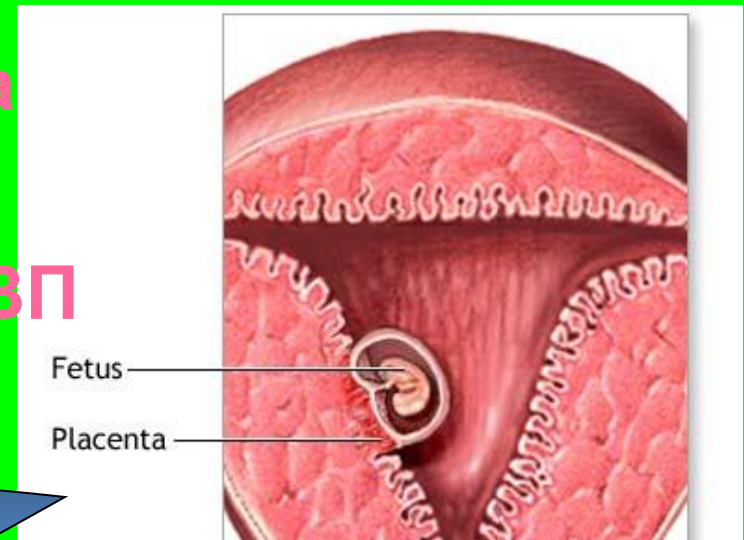
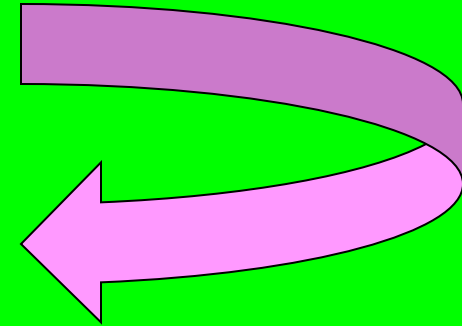
- клинические проявления –
спонтанный выкидыш



Плацентация:



- Секреторная трансформация *эндометрия*
- *Рецепторы эндометрия*
- Гормональная функция *желтого тела*
- Гестацонная доминанта
- *Иммуносупрессия* (PIBF)
- Регуляция гемостаза в МВП



Прогестерон

Недостаток прогестерона:

- ✓ Нарушение секреторной трансформации эндометрия
- ✓ Нарушение функции эндометрия в период «окна для имплантации»
- ✓ Нарушение функции трофобласта
- ✓ Нарушения микроциркуляции



СТАДИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО АБОРТА ПРИ СПП:



Угрожающий

(боли ИЛИ боли + кровянистые выделения, шейка матки закрыта, неукорочена, сердцебиение определяется (СБ +))



Консервативная
терапия



Начавшийся

(боли + обильные выделения, цервикальный канал приоткрыт, шейка укорачивается, СБ +)

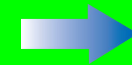


Хирургическое
лечение



В ходу

(элементы плодного яйца в цервикальном канале)



Состоявшийся:

1. Полный (полость матки по данным УЗИ сомкнута)
2. Неполный (задержка элементов плодного яйца в полости матки, риск кровотечения и инфекционных осложнений)



КРОВЯНИСТЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ – СИМПТОМ НАЧАВШЕГОСЯ ИЛИ УГРОЖАЮЩЕГО ВЫКИДЫША?

Ранее: кровянистые выделения расценивались как симптом начавшегося самопроизвольного выкидыша

Современные представления:
кровянистые выделения



УЗИ (оценка сердцебиения эмбриона, предлежания или низкого прикрепления хориона, наличия гематомы, саморедукции одного из нескольких эмбрионов, длины шейки матки и открытия внутреннего зева)



Угрожающий самопроизвольный выкидыш



САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ ВЫКИДЫШ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Критерий назначения сохраняющей терапии – сердцебиение эмбриона по данным УЗИ

Угрожающий выкидыш (СБ +) – сохраняющая терапия в полном объеме

Начавшийся выкидыш – объем терапии зависит от тактики, принятой в ЛПУ



ВОЗДЕЙСТВИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА СОХРАНЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СПП:

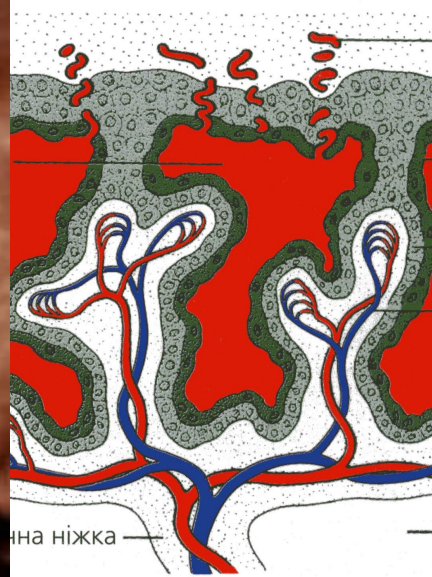
- Гестагены
- Спазмолитики ???
- Гемостатические препараты (при кровянистых выделениях)
- Вопрос о назначении других групп препаратов (антибиотики, иммуноглобулины, низкомолекулярные гепарины) решается в конкретной клинической ситуации в зависимости от



**ПОЛНОЦЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В
СКОМПРОМЕТИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ,
не выносившим беременность ранее**

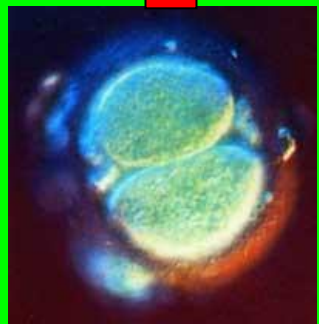
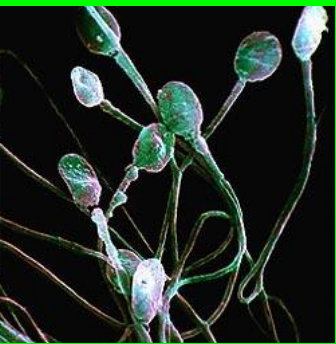
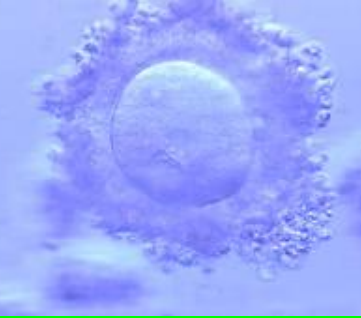
Цель имплантации -

полноценная плацента

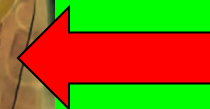
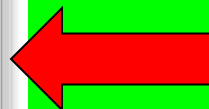
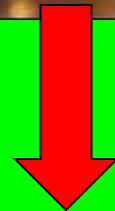
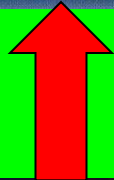
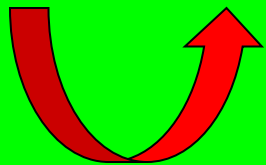




**Если проблемы
имплантации
обусловлены
недостатком
прогестерона....**



**ЖИЗНЬ =
ПРОГЕСТЕРОН**



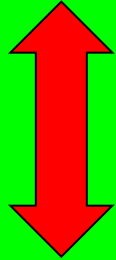
ПАРАДОКС СОВРЕМЕННОЙ практической МЕДИЦИНЫ:

- СОХРАНЯЮЩИЙСЯ **СТРАХ** НАСЕЛЕНИЯ ПЕРЕД **ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ** ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ КАК «ТАБЛЕТКИ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ» ПРИ ЯВЛЕНИЯХ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (в т.ч. при кровянистых выделениях)
- Минимизация влияния естественных факторов регуляции популяции (накопление генетических проблем и хромосомных заболеваний в популяции)
- Невозможность контроля перинатальной патологии, ВПР



**МИНИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
НАГРУЗКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

ПАРАДОКС СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА:

- Демедикаментализация родов
 - Интенсивная терапия вынашивания беременности
 - Полипрагмазия в отношении эмбриона и плода
- 

ГОРМОНОТЕРАПИЯ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СПП:

НЕ
ОБЯЗАТЕЛЬНА
?

ОБЯЗАТЕЛЬНА?

Принципы гормонотерапии при беременности:

- Показания к применению: «Быть или не быть...»
- Выбор гестагена
- Выбор пути введения
- Выбор дозы
- Сроки гестации (8 – 12) (до 20) (до 34-х)
- Длительность использования





Какой гестаген назначить?

НАТУРАЛЬНЫЕ

Инъекционные формы:

Масляный раствор
прогестерона 1 %

Инжеста

Пероральные формы:

Утрожестан

Интравагинальные

формы:

Утрожестан

Лютеина

Эндометрин

Крайнон гель 8 %

Сублингвальные

формы:

Лютеина

СИНТЕТИЧЕСКИЕ

РЕТРОПРОГЕСТЕРОН

- Дидрогестерон

19-НОРПРОГЕСТЕРОН

- Тимегестон
- Несторон
- Номегестола ацетат
- Промегестон

17 α -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

- Медроксипрогестерона ацетат
- Медрогестон
- Хлормадинона ацетат
- Ципротерона ацетат

19-НОРТЕСТОСТЕРОН

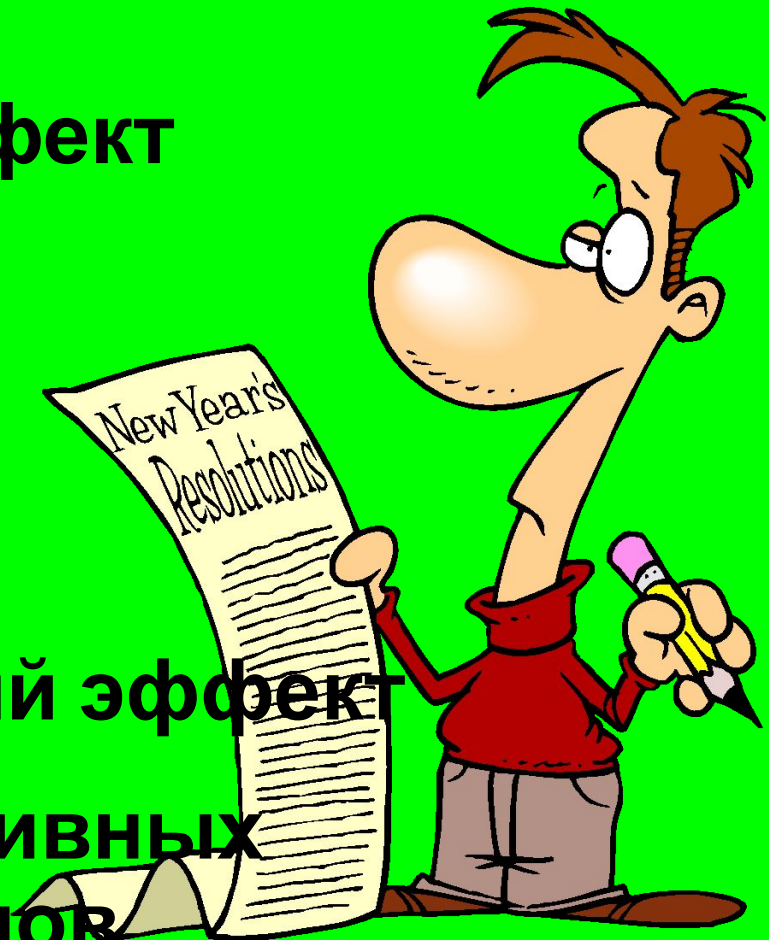
- Норэтиндрон
- Норэтиндрон ацетат
- Норэтинодрел
- Линестренол
- Этинодиола диацетат
- Левоноргестрел
- Дезогестрел
- Норгестимат
- Гестоден
- Норгестрел

СПИРОЛАКТОН

- Дроспиренон

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, обусловленные всеми эффектами

- прогестерона
- Гестагенный эффект
- Антиэстрогенный эффект
- Седативный эффект
- Нейротропное действие
- Антиальдостероновый эффект
- Регуляция уровня активных метаболитов андрогенов





Применение микронизированного ПРОГЕСТЕРОНА

при СПП:

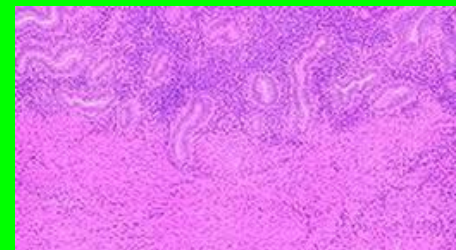
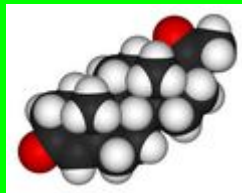
Вагинальный путь введения

Пероральный путь введения

**200-400 мг в сутки в течение 1
и 2 триместра**

Во всех случаях Утрожестан может применяться вагинально, перорально и комбинированно в зависимости от ситуации, что удобно как для врача, так и для пациентки!

ГЕСТАГЕННЫЙ ЭФФЕКТ прогестерона при СПП ОБЕСПЕЧИВАЕТ:



- Секреторную трансформацию эндометрия
- Успешную имплантацию эмбриона
- Полноценную функциональную активность трофобласта и процесс формирования плаценты
- Рост, развитие, васкуляризацию миометрия

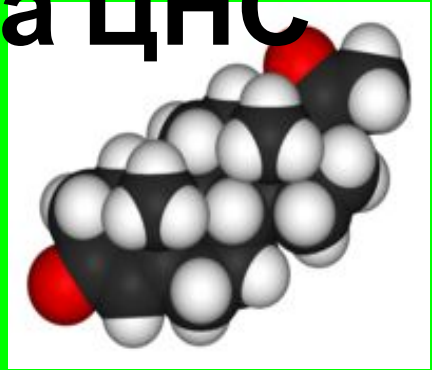


↓
Основа правильного течения процесса
плацентации

и, как следствие, всей беременности



Влияние прогестерона на ЦНС



- **Естественный метаболит 5 α -прегнанолон воздействует на ГАМК-зависимые-структуры головного мозга:**
- **Нейропротекторное действие**
- **Анксиолитическое действие**
- **Седативное действие**



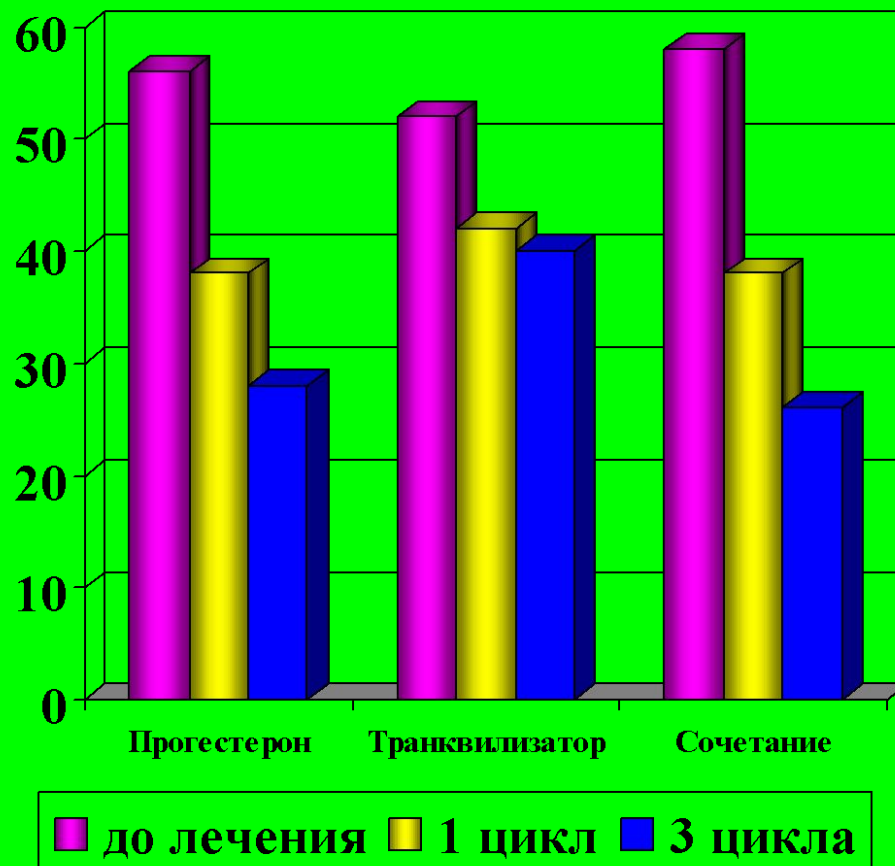
- «Серия плацебо-контролируемых исследований подтвердила способность прогестерона уменьшать чувство депрессии, тревоги, нервного напряжения и раздражительности»



L. Dennerstein et al., 1985
K. Dalton, 1989
E. Baker et al., 1995
P. Magill, 1995

НАШИ ДАННЫЕ!!!!

Нормализация психо - эмоционального состояния пациенток на фоне интравагинального приема прогестерона



Беременность после лечения эндометриоза при СПП (наши данные)

- Плацентация по передней стенке матки - 46,7 %
- Патология пуповины – 57,2 %
- Варикоз вен – 37,2 %
- Гипоплазия вартонова студня – 27,2 %
- Уменьшение массы плаценты ($p < 0,05$)
- Снижение ППК ($0,126 \pm 0,004$)
- Морфологические признаки нарушенной плацентации – более 60 % случаев:
 - инфаркты (17,2% $p < 0,05$);
 - петрификаты (37,2% $p < 0,05$);
 - Кровоизлияния - (27,2% $p < 0,05$)
 - Патологическая незрелость ворсин – 17 %



Эффективность Утрожестана у беременных с эндометриозом:

- ПД - **54,3%**
 - СЗРП - **41,3%**
 - Маловодие - **16,3%**
 - Дистресс - **12%**
 - СЗР у новорожденных – **41,3 %**
-
- ПД - **13,4 %**
 - СЗРП – **23,2 %**
 - Маловодие – **4,4 5**
 - Дистресс – **4 %**
-
- СЗР новорожденных – **19 %**

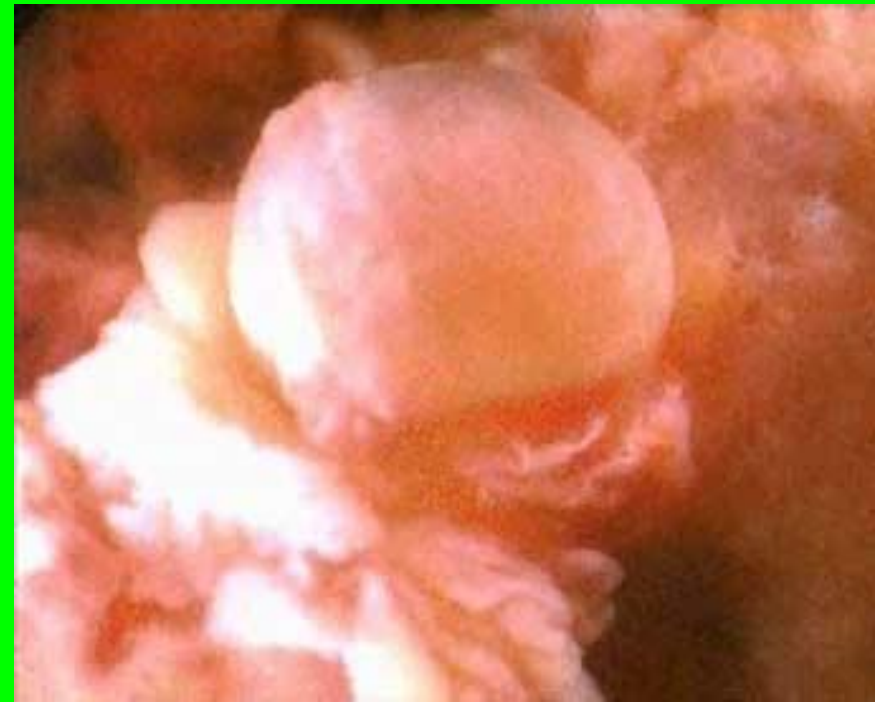
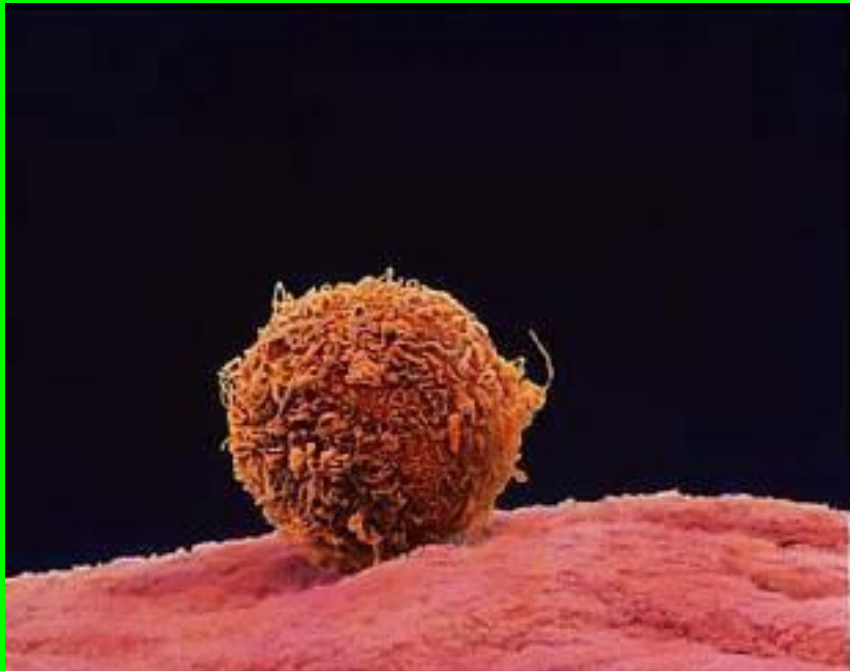


Применение прогестерона (Утрожестана®) во время беременности создает условия для снижения лекарственной нагрузки, так как позволяет уменьшить дозы наиболее часто назначаемых беременным препаратов:

- седативных;
- спазмолитических;
- токолитических;
- диуретиков;



ЧАСТИЧНАЯ ОТСЛОЙКА ХОРИОНА :



Клиническое проявление неполноценной
имплантации
и нарушения плацентации

Данные всемирного опроса экспертов в области бесплодия

КАКИЕ ГЕСТАГЕНЫ ВЫ НАЗНАЧАЛИ?

82 СТРАНЫ

77% ВАГИНАЛЬНЫЙ
ПРОГЕСТЕРОН



КОНТИНЕНТ	КЛИНИКИ
USA&Canada	52
Central&South America	46
Australia&New Zeland	14
Asia	89
Europe	185
Africa	22
всего	408

5%

ИНЪЕКЦИОННЫЙ



ДИДРОГЕСТЕРОН

0,5%

ПЕРОРАЛЬНЫЙ

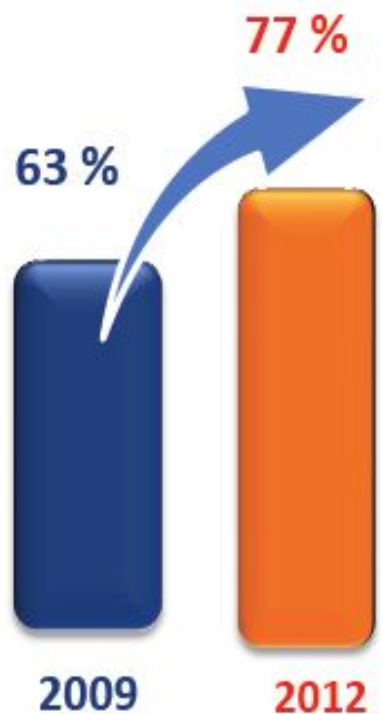


Данные всемирного опроса экспертов в области лечения бесплодия и сохранения безопасности



**Luteal-phase support in assisted reproduction treatment:
real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey
Reprod Biomed Online. 2014 Mar;28(3):330-5.*

опубликовано
2014
Reprod Biomed Online



вагинальный путь

Увеличение назначений
только вагинальной формы прогестерона
в 2012г. по сравнению с данными 2009г.



инъекционный



пероральный

Данные всемирного опроса экспертов в области бесплодия

Доверие международных экспертов во всем мире, международные стандарты

Какие препараты вагинального прогестерона вы назначали?

УТРОЖЕСТАН
выбор №1
во всем мире
для успешной имплантации
и сохранения беременности

*Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey Reprod Biomed Online. 2014 Mar;28(3):330-5.

Метаанализ 2012 года: профилактика ПР (А)



Roberto Romero
USA



Kypros Nicolaides
United Kingdom



prof. Sonia S. Hassan
USA

Назначение Утрожестана у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки может снизить частоту преждевременных родов

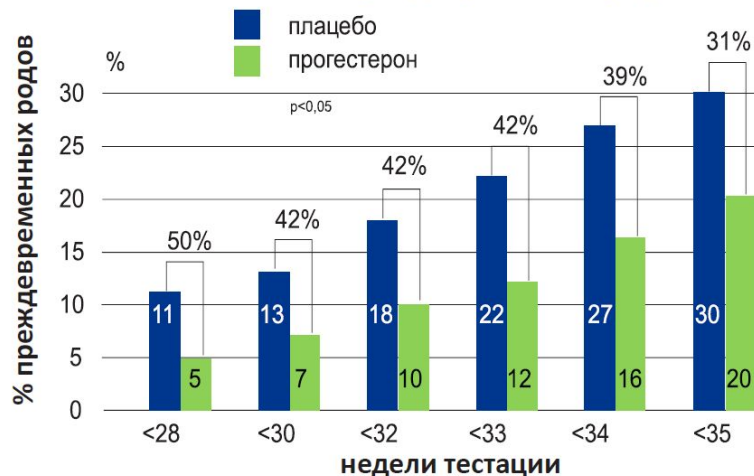
Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaides, MD; Agustín Conde-Agüedo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Ekin Cetingoz, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Casey, MD; Katharina Kietz, MD; Line Rode, MD; Priya Soma-Pillay, MD; Shalini Fusey, MD; Cetin Cam, MD; Zarko Alfirevic, MD; Sonia S. Hassan, MD



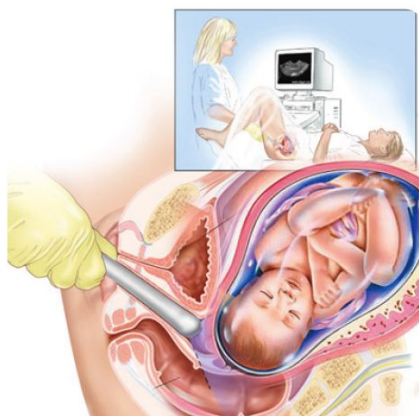
Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов



прогестерон вагинально



сокращение ПР на 42-50% в сроке менее 33 недель



короткая шейка матки по данным УЗИ



Назначение Утрожестана у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки может снизить неонатальную заболеваемость и смертность

Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaides, MD; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Ekin Cetingsu, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Cresay, MD; Katharina Klein, MD; Lize Rode, MD; Priya Sene Pillay, MD; Shalini Pusey, MD; Cotin Cam, MD; Zerkko Alfirevic, MD; Sonia S. Hassan, MD



Roberto Romero
USA

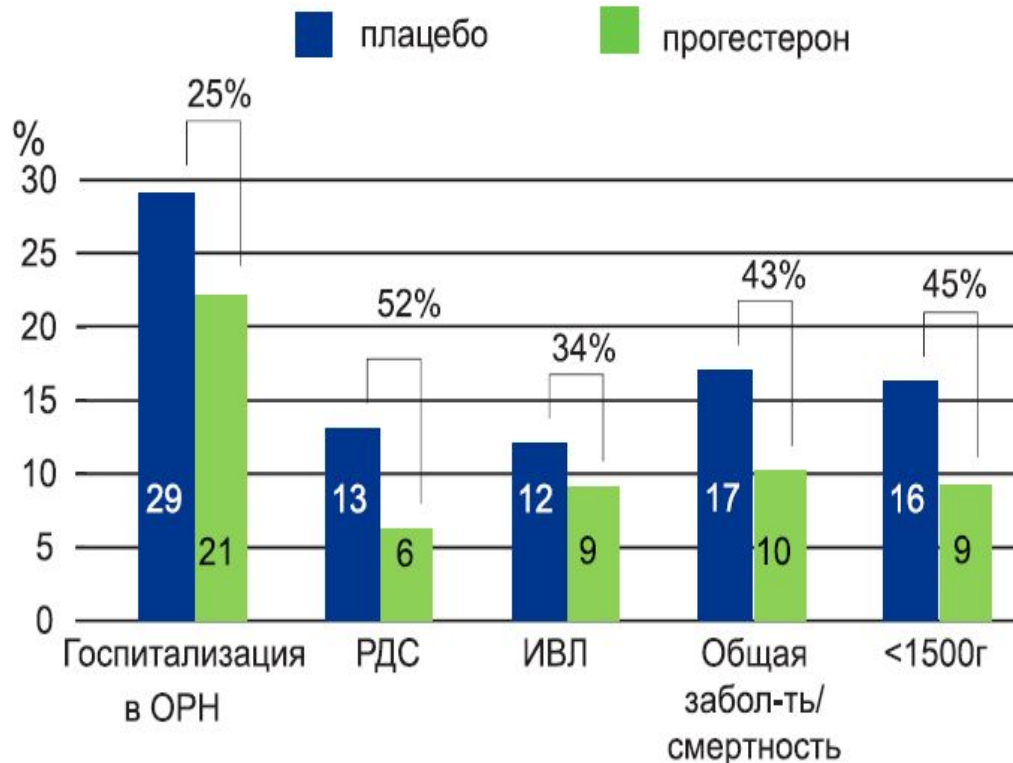


Kypros Nicolaides
United Kingdom



prof. Sonia S. Hassan
USA

Влияние вагинального прогестерона на неонатальные исходы



Сокращение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности на 43%

Утрожестан – преимущество терапии

бесплодие



ранние сроки



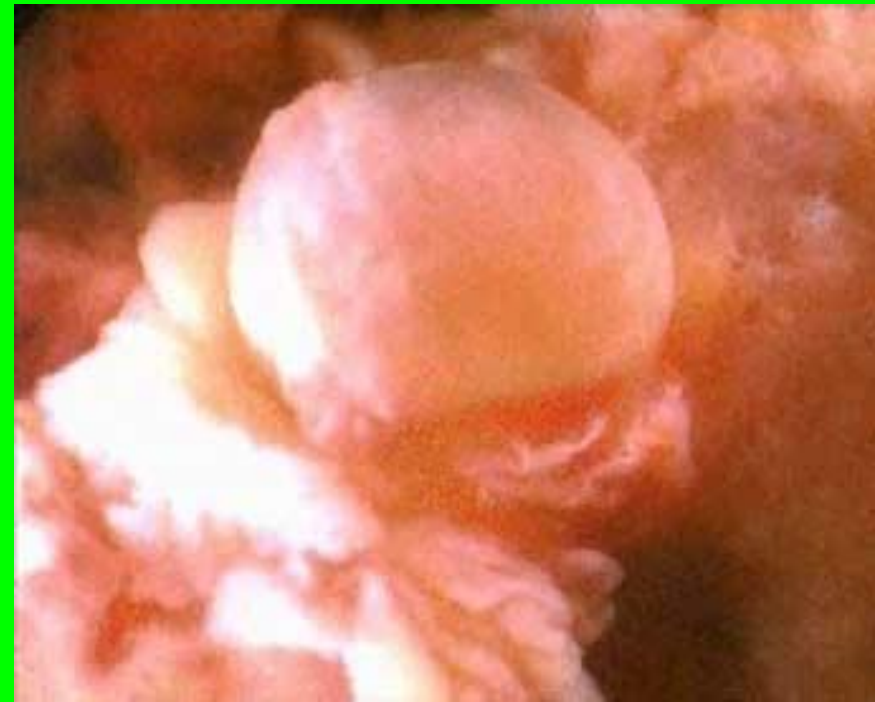
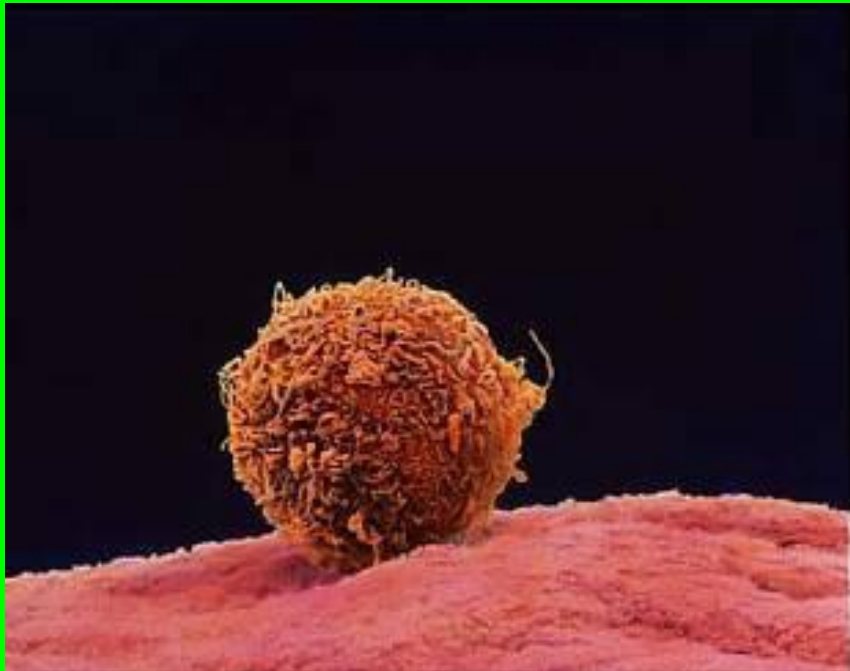
поздние сроки



Выбор №1
экспертов во всем
мире

Достоверное сокращение
ПР и неонатальной
заболеваемости и
смертности

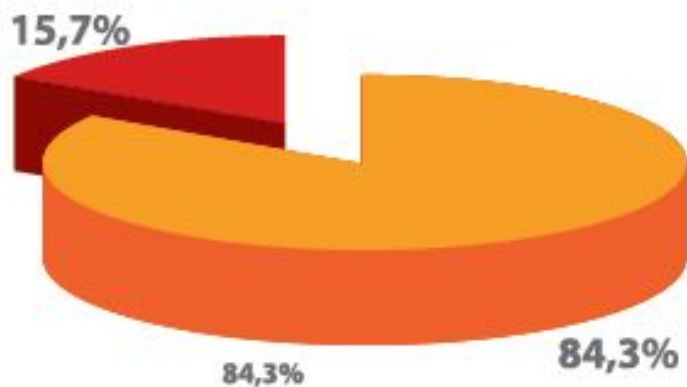
ЧАСТИЧНАЯ ОТСЛОЙКА ХОРИОНА :



Клиническое проявление неполноценной
имплантации
и нарушения плацентации

Эффективность Утрожестана при кровянистых выделениях

Уменьшение размеров ретрохориальных гематом у 84%



ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВСК
болевой синдром купирован через 3-4 дня после начала приема препарата						
1	2	3	4	5	6	7


ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВСК
кровянистые выделения уменьшились через 2-3 дня и прекратились через 5-6 дней терапии						
1	2	3	4	5	6	7



Утрожестан® быстро устраняет симптомы невынашивания

Схема дозирования при кровомазаниях





Жінки з попередніми передчасними пологами (3)

- **Доведені переваги для зменшення ризику повторів:**

- Прогестерон, що приймається від 20 до 34 тиж., зменшує ризик передчасних пологів перед 34 тиж. майже на 25%



NIH Public Access

Author Manuscript

Am J Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2013 January 01.

Published in final edited form as:

Am J Obstet Gynecol. 2013 January ; 208(1): 42.e1–42.e18. doi:10.1016/j.ajog.2012.10.877.

VAGINAL PROGESTERONE VERSUS CERVICAL CERCLAGE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A SONOGRAPHIC SHORT CERVIX, SINGLETON GESTATION, AND PREVIOUS PRETERM BIRTH: A SYSTEMATIC REVIEW AND INDIRECT COMPARISON META-ANALYSIS

Agustin CONDE-AGUDELO, MD, MPH¹, Roberto ROMERO, MD, D.Med.Sci¹, Kypros NICOLAIDES, MD², Tinnakorn CHAIWORAPONGSA, MD^{1,9}, John M. O'BRIEN, MD³, Elcin CETINGOZ, MD⁴, Eduardo DA FONSECA, MD⁵, George CREASY, MD⁶, Priya SOMA-PILLAY, MD⁷, Shalini FUSEY, MD⁸, Cetin CAM, MD⁴, Zarko ALFIREVIC, MD⁹, and Sonia S. HASSAN, MD^{1,10}

The key finding is that vaginal progesterone and cervical cerclage are equally effective for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in patients with a short cervix and history of preterm birth. Given similar efficacy, therapeutic decision-making can be informed by reports about adverse events and cost-effectiveness of the interventions, as well as the patient and physician's preferences.



**ВОЗМОЖНОСТЬ №2:
НОРМАЛИЗАЦИЯ БИОЦЕНОЗА
ВЛАГАЛИЩА**

Инфекционные факторы

- К основным инфекциям приводящим к спонтанному прерыванию беременности, относятся:

- вирусная (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирусы Коксаки А и В, энтеровирусы),
- бактериальная (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, стрептококки, стафилококки, гонококки) инфекции.

- Возможно три пути инфицирования плодного яйца:

- При наличии хронического воспалительного процесса эндометрия не происходит должной подготовки ее к имплантации плодного яйца.
- При бактериальном вагинозе, кандидозном вульвовагините микроорганизмы инфицируют плодное яйцо.
- При острой вирусной инфекции, микробы с током крови могут проникать через плацентарный барьер к плоду.

Препараты лактобактерий:



- ❖ Большинство препаратов содержит **ЛБ** **кишечного происхождения**
- ❖ Бактерии, вводимые извне-чужеродные, плохо приживаются, обладают **низкими адгезивными свойствами**
- ❖ Флора должна попасть в должном количестве в **кислую среду** (адгезия, размножение), иначе она не сможет колонизировать желудочно-кишечный

Где выход?



**PRE
PROBIOTIC
POST**

инновационный Збиотик

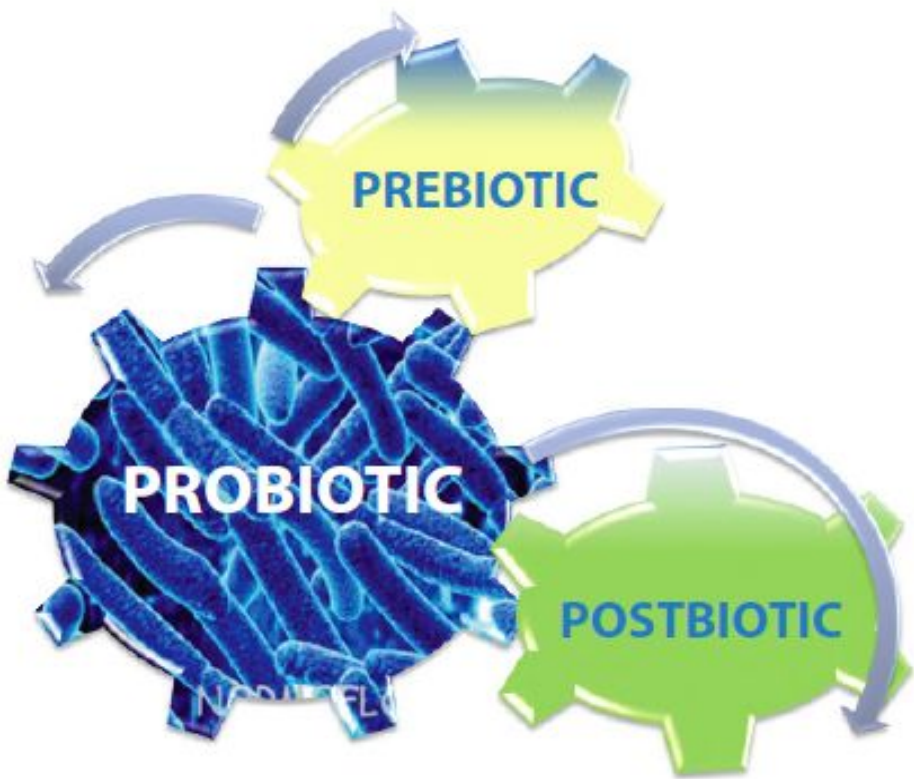
Лактожинль®



**быстрое и стойкое восстановление
микрофлоры влагалища за счет 3-х компонентов**

Вагинальные
капсулы № 14
Лиофилизированные
лактобактерии
LCr 35,
1X10⁸КОЕ

1 капсула содержит
3x10⁸ лактобактерий



*питательные вещества,
усиливающие активный рост
рост пробиотических штаммов*



Лиофилизированные ЛАКТОБАКТЕРИИ



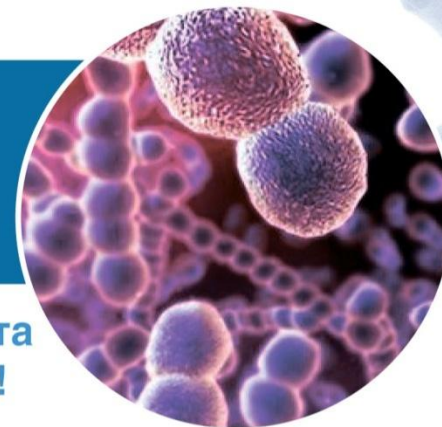
*метаболические компоненты
жизнедеятельности микроорганизмов*

Уникальный штамм лактобактерий Lcr 35® в составе Лактожиналь® полностью подавляет рост:



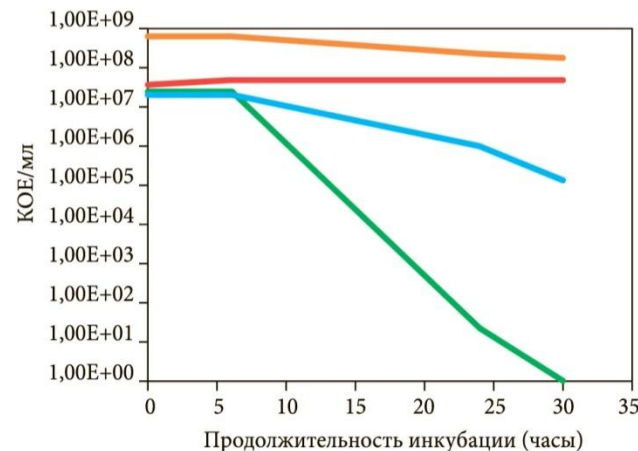
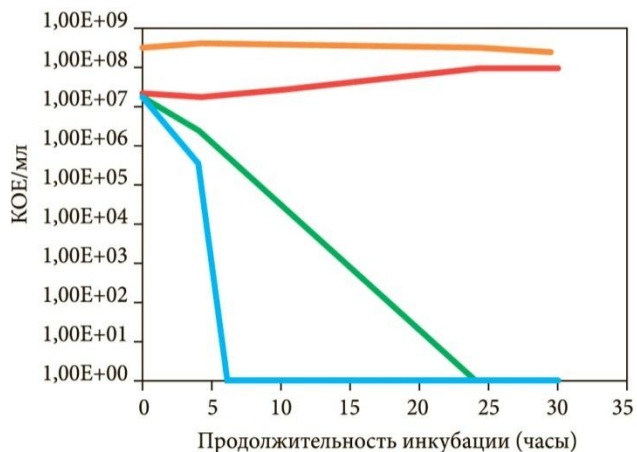
Gardnerella
vaginalis

подавление роста
через 6 часов!



Candida
albicans

подавление роста
через 30 часов!

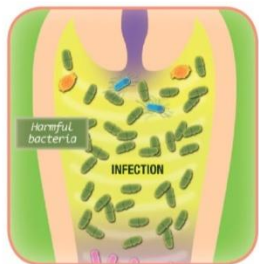


— *G. vaginalis*: контроль — *G. vaginalis* и Lcr35
 — *G. vaginalis* и Lcr35 (штамм трибиотического препарата)
 — Lcr35 и *G. vaginalis*

Быстрый и выраженный эффект
 Сокращение сроков лечения
 Ниже риск рецидивов БВ

— Контрольная группа: *C. albicans* в среде SAB
 — *C. albicans* и Lcr35 (штамм трибиотического препарата)
 — Lcr35 и *C. albicans*
 — *C. albicans* и Lcr35

Разрушение биопленок штаммом лактобактерий в составе Лактожиналь® – возможное решение рецидивирующих баквагинозов



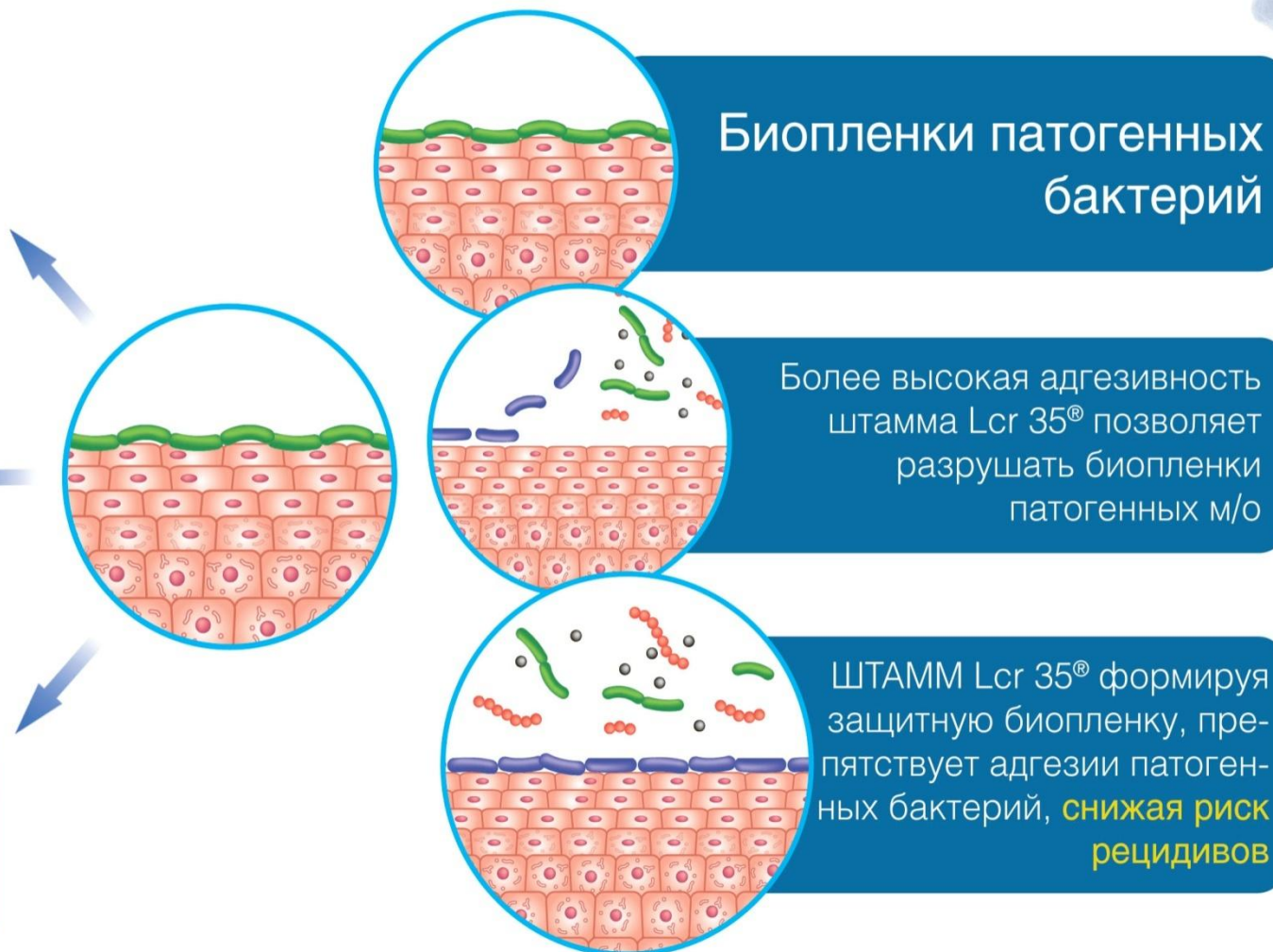
рецидивирующие БВ до 70%**



повышение кислотности



устойчивость к АБ терапии



Биопленки патогенных бактерий

Более высокая адгезивность штамма Lcr 35® позволяет разрушать биопленки патогенных м/о

ШТАММ Lcr 35® формируя защитную биопленку, препятствует адгезии патогенных бактерий, **снижая риск рецидивов**

Схема назначения Лактожиналь®

Способ применения:

По 1 капсуле 2 раза в день

7 дней или

1 капсула 1 раз в день 14 дней



	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



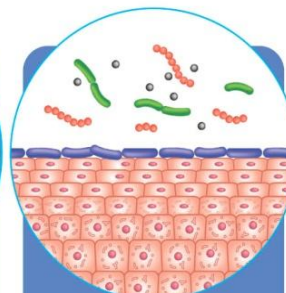
Бактерицидная активность

в отношении

**Candida albicans*

**Gardnerella vaginalis*

**Prevotella bivia*



Формирование защитных биопленок



Возможность совместного назначения с АБ и антимикотическими средствами

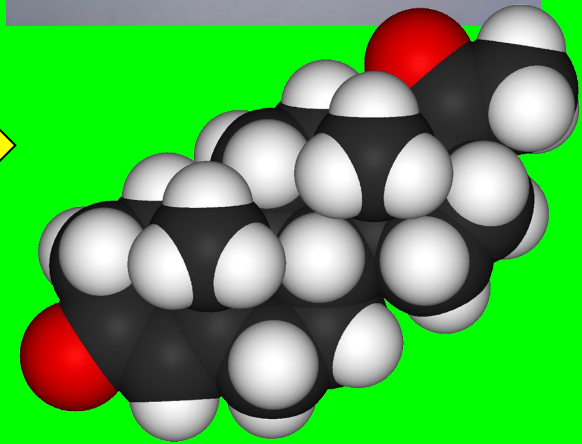
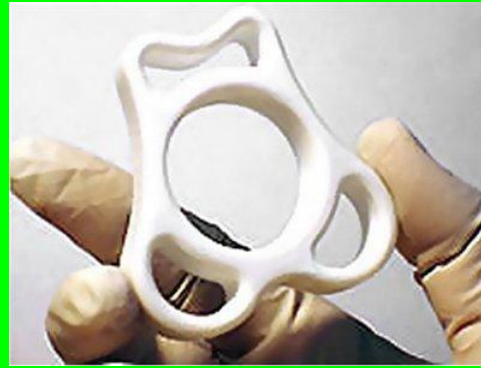
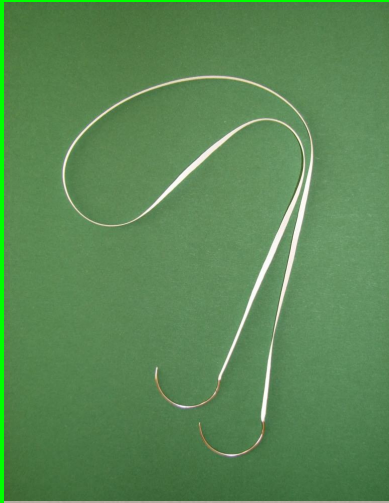
АБ

противогрибковый

Утрожестан



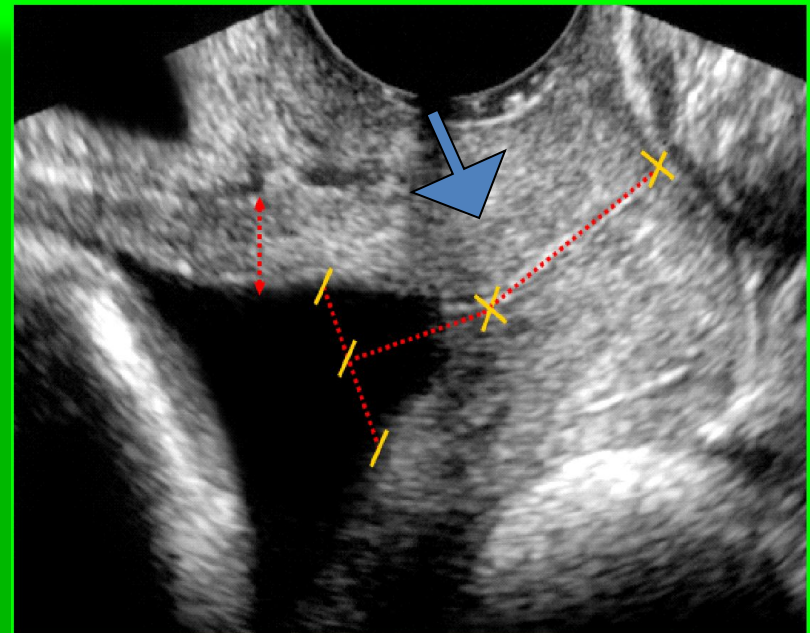
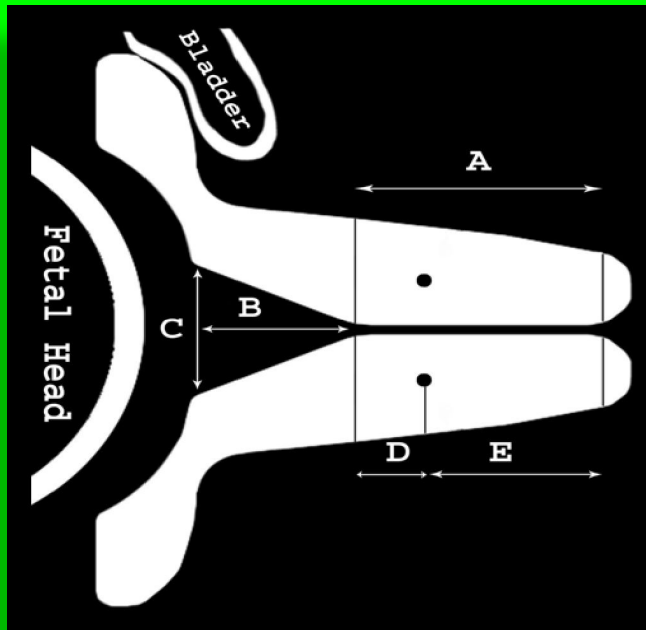
- Быстрый и выраженный эффект
- Сокращение сроков лечения
- Ниже риск рецидивов БВ



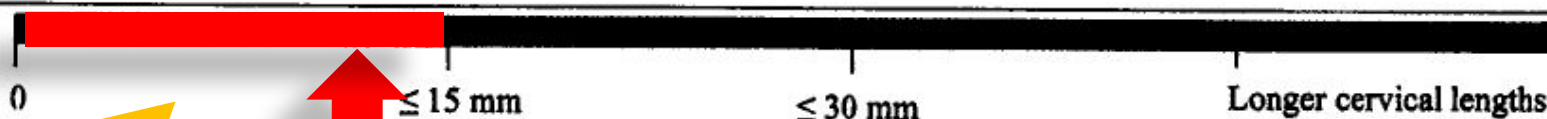
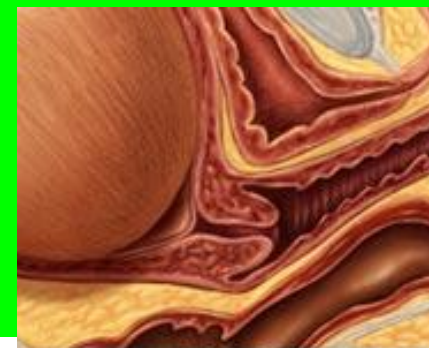
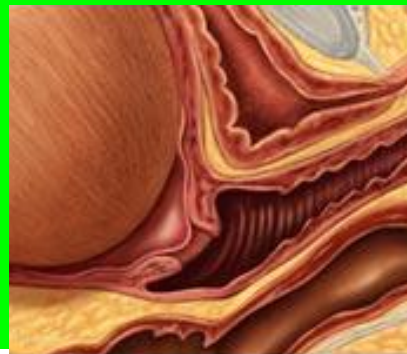
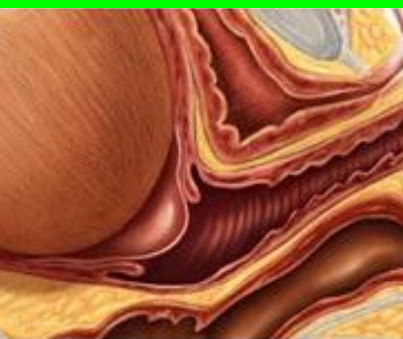
**ВОЗМОЖНОСТЬ №3: ДИАГНОСТИКА
И КОРРЕКЦИЯ УКРОЧЕНИЯ ШЕЙКИ
МАТКИ**

Методика исследования:

- Длина шейки матки измеряется по проекции шейечного канала как расстояние от внутреннего до наружного зева шейки матки **19 – 23 недели**



• АКУШЕРСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНЕ ШЕЙКИ МАТКИ



При длине шейки матки ≤ 15 мм + преждевременные роды в анамнезе или пролабация плодного пузыря

Vaginal Progesterone considered for women with a history of preterm birth + a cervical length ≤ 30 mm. (Secondary analysis from a negative trial⁷²)

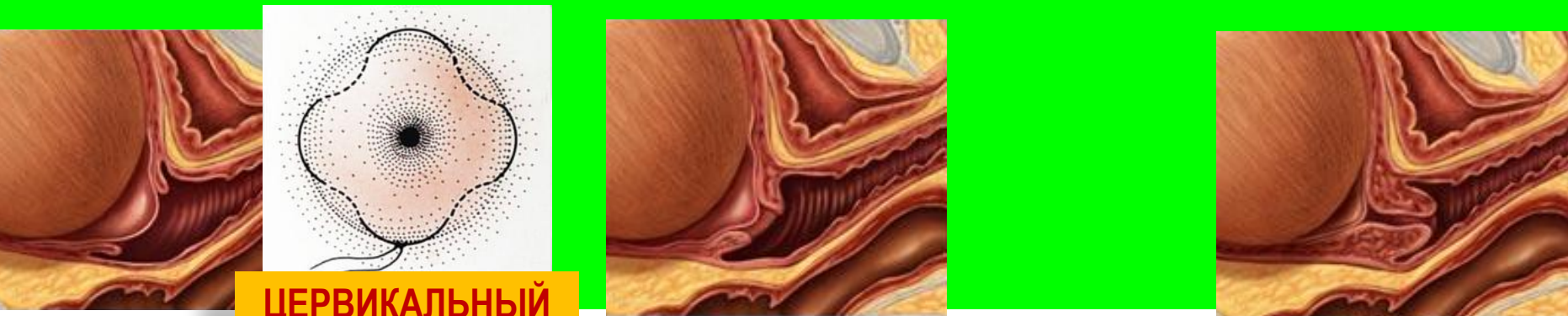
No identified treatment benefit to date. Higher risk populations may benefit from cervical surveillance.

Surgical Treatment

Medical Treatment

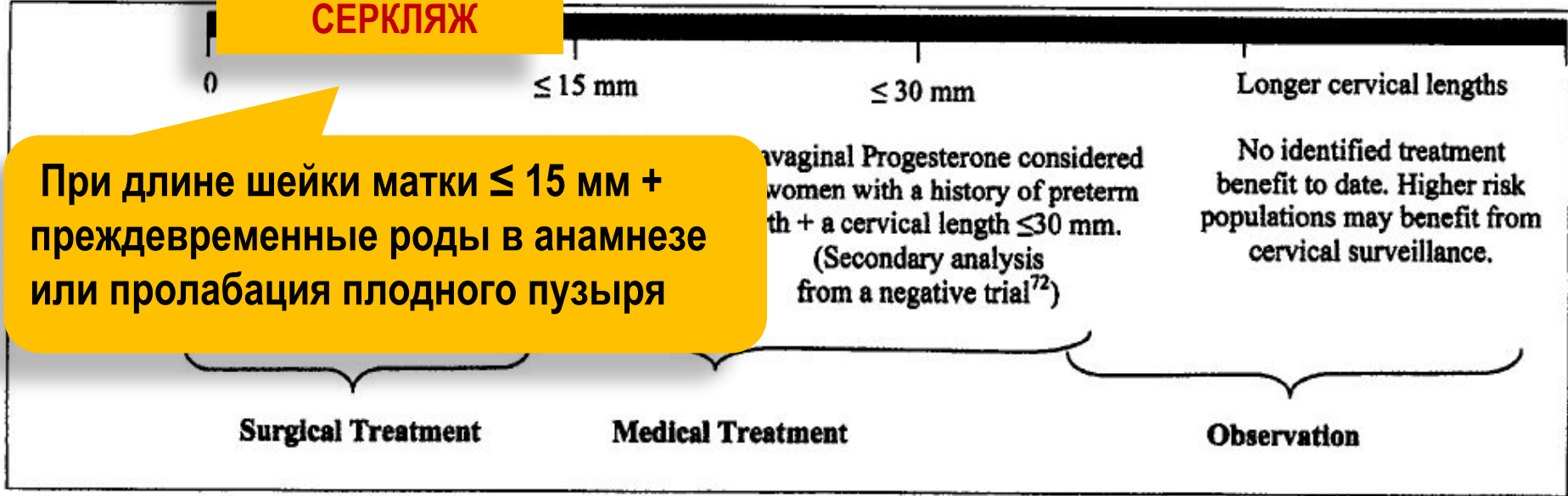
Observation

• АКУШЕРСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНЕ ШЕЙКИ МАТКИ

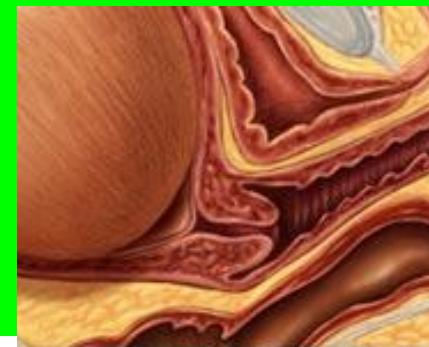
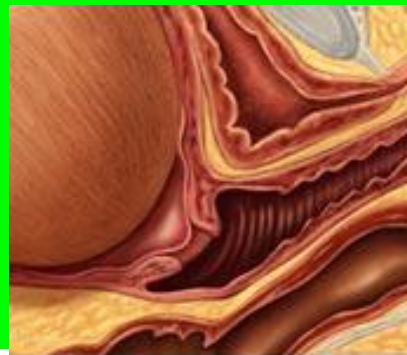
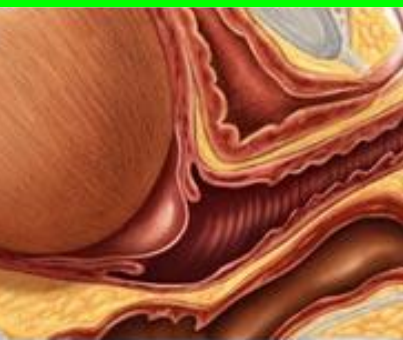


ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СЕРКЛЯЖ

При длине шейки матки ≤ 15 мм + преждевременные роды в анамнезе или пролабация плодного пузыря



• АКУШЕРСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНЕ ШЕЙКИ МАТКИ



ПРОГЕСТЕРОН

0

≤ 15 mm

≤ 30 mm

Longer cervical lengths

Cervical cerclage benefits the

Intravaginal progesterone for women with a history of preterm birth (Secondarily⁷⁰)

Intravaginal Progesterone is considered for women with a history of preterm birth + a cervix < 30 mm (Secondarily from a history of preterm birth)

No identified treatment benefit to date. Higher risk

Для всех пациентов с длиной шейки матки ≤ 15 мм

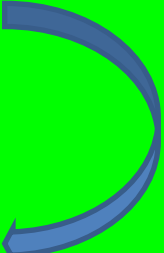
Для женщин с длиной шейки матки ≤ 30 мм, имеющих в анамнезе преждевременные роды

Surgical Treatment

Medical Treatment

НО!!!

- Лечение прогестероном **не предупреждает ПР при двойне!!!**
- **Но...НЕ ВРЕДНО** (в отличие от профилактического шва на шейку – увеличивает частоту ПРПО)



Прогестерон (Утрожестан) **т**р**о**МОЖНО, но не в двойной дозе!!!

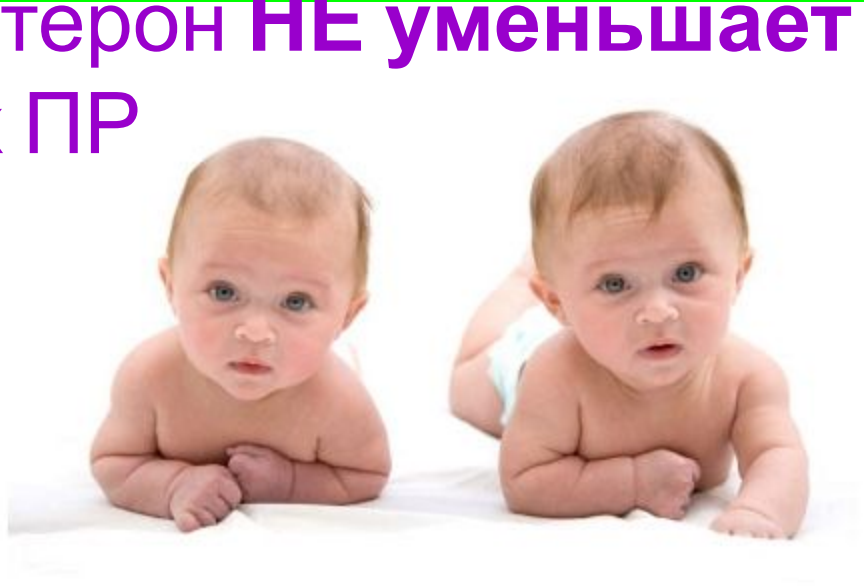
Нормализация биоценоза влагалища (Лактоженаль)

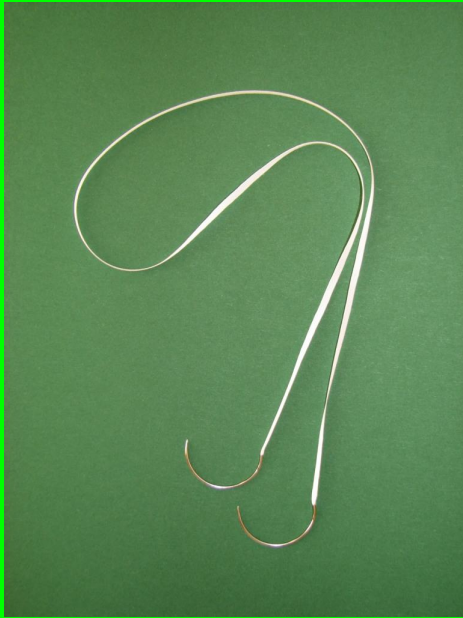
ВАЖНО: доказательная база!!!!

- **Одноплодная беременность при ПР в анамнезе с короткой шейкой – ПРОГЕСТЕРОН (Утрожестан) или шов на шейку (снижение частоты ПР на 25 %)**
- **Одноплодная беременность + короткая шейка (до 15 мм) – прогестерон снижает риск на 45 %**

Многоплодная беременность:

- Частота ПР до 34 недели – 13 %
- Постельный режим повышает риск ПР
- Шов на шейку (менее 25 см длины) – увеличивает риск ранних ПР на 50%
- Прогестерон **НЕ** уменьшает риск ранних ПР





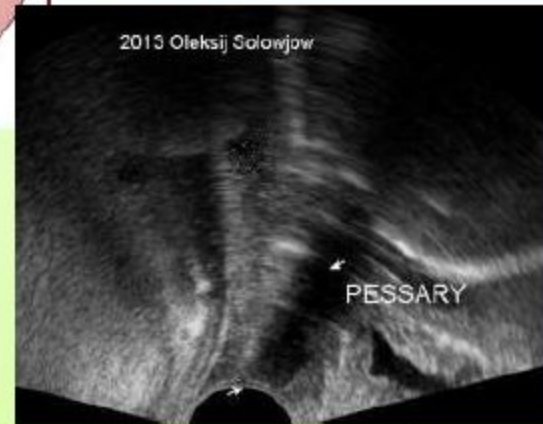
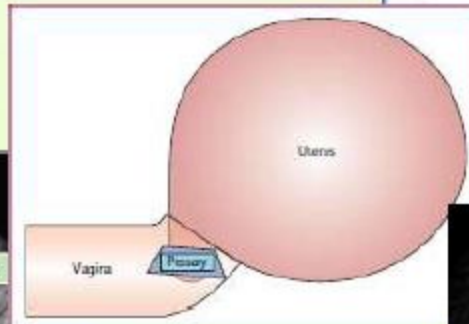
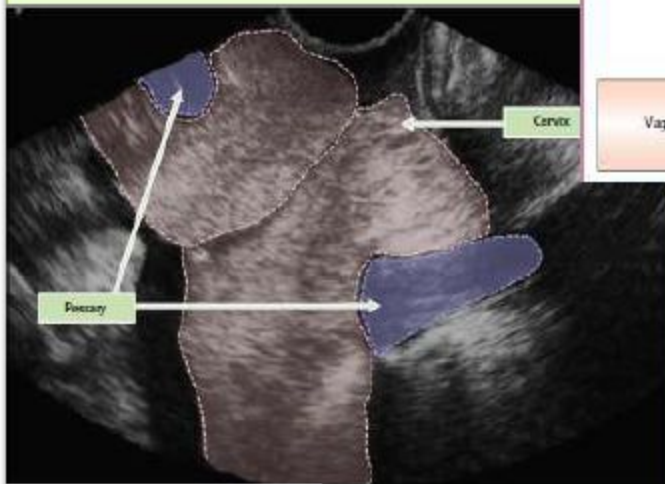
ПРОБЛЕМА №8: ШОВ ИЛИ ПЕССАРИЙ

Жінки з вкороченою шийкою (3)



Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003; 31:122-33.

Шийковий песарій



2013 Oleksij Solowjow



Жінки з вкороченою шийкою (3)

www.thelancet.com Vol 379 May 12, 2012

Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial

Maria Goya, Laia Pratcorona, Carme Merced, Carlota Rodó, Leonor Valle, Azahar Romero, Miguel Juan, Alberto Rodriguez, Begoña Muñoz, Belén Santacruz, Juan Carlos Bello-Muñoz, Elisa Llurba, Teresa Higuera, Luis Cabero*, Elena Carreras*, on behalf of the Pessario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group

Summary

Background Most previous studies of the use of cervical pessaries were either retrospective or case controlled and their results showed that this intervention might be a preventive strategy for women at risk of preterm birth; no randomised controlled trials have been undertaken. We therefore undertook a randomised, controlled trial to investigate whether the insertion of a cervical pessary in women with a short cervix identified by use of routine transvaginal scanning at 20–23 weeks of gestation reduces the rate of early preterm delivery.

Methods The Pessario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) trial was undertaken in five hospitals in Spain. Pregnant women (aged 18–43 years) with a cervical length of 25 mm or less were randomly assigned according to a computer-generated allocation sequence by use of central telephone in a 1:1 ratio to the cervical pessary or expectant management (without a cervical pessary) group. Because of the nature of the intervention, this study was not masked. The primary outcome was spontaneous delivery before 34 weeks of gestation. Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00706264.

Findings 385 pregnant women with a short cervix were assigned to the pessary (n=192) and expectant management groups (n=193), and 190 were analysed in each group. Spontaneous delivery before 34 weeks of gestation was significantly less frequent in the pessary group than in the expectant management group (12 [6%] vs 51 [27%], odds ratio 0.18, 95% CI 0.08–0.37; p<0.0001). No serious adverse effects associated with the use of a cervical pessary were reported.

Interpretation Cervical pessary use could prevent preterm birth in a population of appropriately selected at-risk women previously screened for cervical length assessment at the midtrimester scan.

Випадкове контрольоване дослідження (PECEP) (Maria Goya, et al., 2012)

- 385 вагітних: 192 - встановлений пессарій, решта (193)- очікувана тактика
- В групі вагітних, яким був встановлений пессарій, передчасні пологи в терміні < 34 тижня траплялись достовірно рідше ніж в контрольній групі (12 [6%] в порівнянні з 51 [27%], Відношення шансів, ВШ 0,18, 95% ДІ 0,08–0,37; p<0,0001).
- Жодного шкідливого впливу на перебіг вагітності.
- Шийковий пессарій може попереджувати передчасні пологи у жінок з короткою шийкою матки в другому триместрі вагітності

Зведення спроб запобігання

- **При одноплодових вагітностях у жінок із попередніми передчасними пологами** частота повторення знижується майже на 25% або профілактичним призначенням прогестерону або профілактичним накладанням обвідного шва на шийку.
- **При одноплодових вагітностях у жінок без попередніх передчасних пологів**, але із вкороченою шийкою (15 мм чи менше), знайденою під час просівного УЗД в 20-24 тиж., ризик пологів перед 34 тиж. є дуже високим, і профілактичне призначення прогестерону знижує його майже на 45%.
- Незважаючи на частковий успіх лікування, залишається велика потреба у подальших заходах щодо зменшення частоти передчасних пологів при вагітностях високого ризику.
- **При близнюкових вагітностях** частота мимовільних передчасних пологів перед 34 тиж. складає близько 13% при 1% у одноплодових. Випадковісні дослідження близнюкових вагітностей показали, що:
- Постільний режим значно підвищує, радше ніж знижує, частоту ранніх передчасних пологів.
- Обвідний шов при вкороченій шийці (меншій за 25 мм) подвоює ризик ранніх передчасних пологів.
- Профілактичне призначення прогестерону не зменшує ризик ранніх передчасних пологів.

ВЫВОДЫ:

Возможно управление некоторыми факторами риска потерь беременности!!!!

- **Интравагинальный прогестерон (Утрожестан)** – обеспечение имплантации, профилактика первичной ПД, терапия УПБ, медикаментозная коррекция короткой шейки матки, токолитическое действие при УПР, возможность уменьшения дозы бета-адреномиметиков при сочетании с прогестероном
- **Лактожиналь** – трибиотик для нормализации **вагинального биоценоза**



**Благодарю за
внимание!!!!**

