



д.м.н. С.В.Новикова
МОНИИАГ

Преждевременные роды



В.Е. РАДЗИНСКИЙ, д.м.н., профессор, А.В. СОЛОВЬЕВА, д.м.н., профессор, А.С. ОЛЕНЕВ, О.А. КУЗНЕЦОВА,
кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва

ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА. МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, сложившейся в настоящее время в России, рождение здорового ребенка становится одной из актуальных проблем. Обусловлено это вступлением в детородный период поколения с низкими показателями здоровья. Портрет современной молодой женщины – это 2 и более хронических экстрагенитальных заболевания (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, цистит, анемия), раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров (инфицированность ИППП), отказ от использования контрацептивов (аборты), дефицит массы тела, вредные привычки.

Ключевые слова: демографическая ситуация, рождаемость, хронические экстрагенитальные заболевания, фолиевая кислота, мультивитаминные комплексы

Большинство экстрагенитальных заболеваний, в первую очередь сосудистых, приводит к изменению гемодинамики, микроциркуляции, нарушениям резистентности и истощению иммунитета. Как результат – в последние 10–15 лет наблюдается высокий уровень заболеваемости новорожденных и отклонений в развитии [1].

ментирующие взаимодействие ЛПУ по профилю «Акушерство и гинекология» с другими лечебными учреждениями. Листы маршрутизации в большинстве случаев разработаны и утверждены лишь по личной договоренности между руководителями. На этапе предгравидарной подготовки эти взаимодействия вообще не регламентированы. Невозможно надеяться на благоприятный перинатальный исход после имплантации плодного яйца на фоне цифр артериального давления 140/100 мм рт. ст. и выше. Подбор антигипертензивных препаратов на фоне развивающейся беременности сравним с

вах путей, пороки развития конечностей, врожденный пилорический стеноз по сравнению с монокомпонентными препаратами фолиевой кислоты. Влияния на частоту дефектов сердечно-сосудистой системы не различались. Вместе с тем вероятность пороков развития других органов и систем (дефекты анального канала, орофациальных дефектов и конечностей) хотя и уменьшалась в обеих группах, была несколько ниже в группе женщин, принимавших фолиевую кислоту обособленно [17].

■ Применение препаратов фолиевой кислоты в сочетании с поливитаминами (Элевит Пронаталь) позволяет статистически значимо снизить общую распространенность врожденных пороков развития и улучшить перинатальные исходы

Поливитаминный комплекс Элевит® Пронаталь, содержащий витамины в рекомендуемых дозах (А – 1,2 мг; В1 – 1,6 мг; В2 – 1,8 мг; В6 – 2,6 мг; В12 – 4 мкг; С – 100 мг; D3 – 12,5 мкг; Е – 15 мг; биотин – 0,2 мг; пантотенат кальция – 10 мг; никотинамид – 19 мг; фолиевая кислота – 0,8 мг) и минералы (кальций – 125 мг; магний – 100 мг; фосфор – 125 мг; железо – 60 мг; медь – 1 мг; марганец – 1 мг; цинк – 7,5 мг), применяется в мире на протяжении более 29 лет и хорошо переносится.

**Совместимость
супругов по системе
HLA**

**АФС, полиморфизм
генов
(тромбофилия)**

**Антинуклеарные,
антигестоновые
антитела**

**Антиспермаль-
ные антитела**

- 1. Увеличение
CD56+**
- 2. Активация 19+5+**
- 3. Увеличение A+5+**

Специфические белки репродуктивной системы

ПАМГ - плацентарный альфа-1-микроглобулин

АМГФ - альфа - 2 - микроглобулин фертильности

ПАМГ - секретируется эндометриальными железами, является продуктом стромальных клеток. Его уровень зависит от степени децидуализации эндометрия. ПАМГ - маркер структурной полноценности эндометрия

АМГФ - начинает секретироваться железами эндометрия во 2 фазу цикла. Он является критерием функциональной полноценности желез эндометрия

Алгоритм терапии при НБ и НЛФ (1 этап)

- **Нормализация психоэмоционального состояния**
- **Нормализация обменных процессов**
- **Нормализация гемодинамических нарушений**
- **Коррекция гормональных изменений**

Алгоритм терапии при НБ и НЛФ (2 этап)

- При ановуляции
- При «классической» НЛФ
- НЛФ на фоне нормопрогестеронемии

Гиперандрогения - патологическое состояние организма, обусловленное избыточной продукцией андрогенов, синтезирующихся в яичниках и надпочечниках. Выраженная гиперандрогения приводит к вирилизации и бесплодию. Причинами невынашивания являются стертые формы гиперандрогении, которые выявляются при нагрузочных пробах, либо возникают во время беременности

Симптоматика гиперандрогении: гирсутизм, себорея, акне, пористая кожа лица, очаговая пигментация, стрии, ожирение, андроидный тип телосложения, гипоплазия молочных желез, матки, гипертрофия клитора, нарушение менструального цикла, ановуляция, нарушение генеративной функции (частые «неразвивающиеся» беременности в сроке 15-16 нед)

Верификация формы гиперандрогении

- Проба с прогестероном: дюфастон по 10 мг в течение 5 дней (+ при наличии менструально подобной реакции)
- Проба с дексаметазоном: по 0,5 4 раза в день в течение 3 дней с 6 дня цикла (снижается на 80-90% - надпочечниковая, а если на 50-60, то яичниковая или смешанная)
- Проба с АКТГ (синактен): 1мг, + при повышении на 190%

Верификация формы гиперандрогении

□ Проба с дексаметазоном и ХГ:

Дексаметазон по 0,5 4 раза в течение 3 дней (с 6 дня). Затем на фоне продолжающегося приема дексаметазона ХГ в м по 1500- 3000 МЕ ежедневно. Стероиды исследуют на 5 день (фон), на 8 день (после дексаметазона) и на 11 день (после ХГ) дни цикла. При яичниковой и смешанной формах гиперандрогении после введения ХГ уровень андрогенов повышается.

Гиперандрогения, ГКС во время беременности

- Болезнь Аддисона**
- Вирильная и сольтеряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников**
- Профилактика РДС**

Эмбриональное программирование болезней роста

Тромбофилия у беременных

**Тромбофилия -
врожденная склонность
к тромбозу, вне
зависимости от
причины.**

**Гиперкоагуляция – риск
тромбоза в определенных
обстоятельствах, который не
заканчивается клиническим
тромбозом у здоровых.**

A.I. Shafer. Lancet, 1994

Диагноз «тромбофилия» в акушерстве ставится:

Случайно при обследовании

При обследовании по поводу сосудистых осложнений

При акушерской патологии:

а. Привычное невынашивание

б. Рано возникающий и рецидивирующий гестоз тяжелой степени

в. Отслойка нормально расположенной плаценты

г. СЗРП

д. Внезапная смерть плода

Клинические признаки

Артериальный тромбоз;

Венозный тромбоз;

Акушерские осложнения:

а. Отягощенный акушерский анамнез;

б. Привычное невынашивание;

в. Внезапная смерть плода;

г. Задержка внутриутробного роста;

д. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;

Лабораторные маркеры тромбофилии

- FV-Leiden
- Протромбин G 20210A
- МТГФР
- PAI -1 – ген ингибитора плазминогена
- Дефицит Антитромбина III
 - а. Протеин С
 - б. Протеин S
 - в. Кофактор гепарина II
 - г. Ингибитор тканевого фактора
- Волчаночный антикоагулянт
- β 2-гликопротеин I
- Гипергомоцистеинемия

Лабораторные маркеры тромбофилии

- FV-Leiden
- Протромбин G 20210A
- МТГФР
- PAI -1 – ген ингибитора плазминогена
- Дефицит Антитромбина III
 - а. Протеин С
 - б. Протеин S
 - в. Кофактор гепарина II
 - г. Ингибитор тканевого фактора
- Волчаночный антикоагулянт
- β 2-гликопротеин I
- Гипергомоцистеинемия

Профилактическое лечение

- ❑ Венозный или артериальный тромбоз во время настоящей беременности.
- ❑ Акушерские показания:
 - а. 2 и более неразвивающиеся беременности в анамнезе.
 - б. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, вызвавшая гибель плода.
- ❑ Проявления фетоплацентарной недостаточности и раннее развитие тяжелой преэклампсии.
- ❑ Антифосфолипидный синдром (при корректно поставленном диагнозе).
- ❑ Дефекты антитромбина III, сочетанные формы тромбофилии, если имеется гомозиготное состояние по одному из факторов и отягощенный акушерский анамнез.

Методика профилактического лечения

- ❑ Нефракционированный гепарин
5000 х 2-3 раза п/к (8.00 – 20.00; на 4-й, 8-й и 15-й дни от начала лечения проводится контроль тромбоцитов)
- ❑ Нефракционированный гепарин
5000 х 2-3 раза п/к + аспирин 50 мг/сутки
- ❑ Низкомолекулярный гепарин
1-2 раза п/к в сутки с контролем Анти Ха активности до 0,4 через 4 часа после инъекции.

Перспективы

профилактического лечения

Ингаляционное применение гепарина.

Использование варфарина в сроках 14-34 недели беременности с мониторингом МНО 2,0-2,5 в зависимости от клинической ситуации.

Пероральные антикоагулянты новых поколений.

«Клинические факторы являются более важными, чем лабораторные отклонения в определении продолжительности лечения антикоагулянтами»

Овер Кристенсен и соавт. 2005

**Антифосфолипидный синдром (АФС)
может быть диагностирован, когда
имеется 1 клинический и 1
лабораторный критерий**

- 1. Артериальный или венозный тромбоз без воспаления сосудистой стенки.**
- 2. Патология беременности:**
 - а. Одна и более гибель плода после 10 недель беременности.**
 - б. Эклампсия, преэклампсия или ФПН в сроке менее 34 недель беременности.**
 - в. Три и более самопроизвольных аборта в сроках менее 10 недель беременности без анатомических, гормональных, хромосомных нарушений.**

1. Тест на волчаночный антикоагулянт положительный дважды с интервалом 12 недель.

2. Антикардиолипидные антитела в высоких титрах более 40 ед. методом ELISA с интервалом 12 недель.

3. Наличие антител к β 2-гликопротеину-I

NB ! : при применении гепарина – тесты недостоверны.

Наличие АФС не должно диагностироваться в тех случаях, когда временной интервал между клиническими и лабораторными проявлениями составляет менее 12 недель и более 5 лет.

Поверхностные венозные тромбозы не включаются в критерии диагностики АФС.

Признаки плацентарной недостаточности

Патологический нестрессовый тест.

**Данные доплерометрии:
отсутствие конечного
диастолического кровотока в
пупочной артерии.**

**Маловодие, индекс амниотической
жидкости менее 5 см;**

**Масса плода менее 10 перцентиля
для данного гестационного
возраста**

Плацентарные сосудистые осложнения

- ❑ Тяжелая преэклампсия, рано проявляющаяся.
- ❑ Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
- ❑ Привычное невынашивание.
- ❑ Внезапная смерть плода.
- ❑ Синдром задержки роста плода (СЗРП).

Тромбофилия и привычный ВЫКИДЫШ

	% выкидышей
Контроль	22,9%
Дефицит:	
Антитромбин III	30,1%*
Протеин С	30,2%*
Протеин S	30,2%*
F V Лейден мутация	30,3%*

Д-димер

- Д-димер – показатель нарушений системы свертывания крови, сопровождающихся отложением фибрина. Это специфический признак фибринолиза. Его концентрация возрастает при активации системы гемостаза, приводящей к ускоренному внутрисосудистому образованию фибрина, что способствует блокированию микроциркуляции.

К информативности лабораторных тестов:

**Тромбоз глубокой вены бедра – объем
тромба**

до 80 см³ - рост ПДФ и Д-димера.

**Тромбоз коронарной артерии – объем
тромба 0,1см³- нет увеличения ПДФ и Д-
димера.**

Неинфекционные заболевания

1. Гинекологические: миома матки

2. Экстрагенитальные: ССЗ, Гипертоническая болезнь, Заболевания почек и печени

Осложнения беременности

1. Преэклампсия

2. Аномалии прикрепления
плаценты

3. Неправильное положение
плода

4. Перерастяжение матки:
многоводие, многоплодие

Врожденные и наследственные заболевания

**1. Хромосомные нарушения:
трисомия, моносомия,
триплоидия, тетраплоидия;**

**2. Хромосомные аберрации:
транслокации, инверсии,
мозаицизм - полиморфизм**

Задачи, стоящие перед акушерами-

гинекологами:

зачатие здорового потомства

(прегравидарная подготовка)

-профилактика невынашивания

беременности

-профилактика гестоза

-профилактика ФПН, ЗВУР плода.

-дальнейшее N развитие детей

Недоношенность повышает риск:

- младенческой смертности**
- показателей специфической заболеваемости**
- показателей инфекционной заболеваемости**
- инвалидизации детей**
- у 25% проблемы с поведением**
- нарушение когнитивных способностей**

**Преждевременное прерывание
беременности – актуальная
проблема современной медицины**

**Профилактику преждевременных
родов следует отнести к
приоритетным медико-социальным
задачам**

Частота невынашивания – 5-10%

Ранняя неонатальная смертность 60 -70%

Неврологические заболевания 50%

(ДЦП, слепота, глухота, тяжелые хронические заболевания легких);

Мертворождение наблюдается в 8 – 13 раз чаще

Тенденция к снижению смертности:

У детей 1000-1500 г – с 50% до 5%;

У детей 500 – 1000 г – с 90% до 20%

Преждевременные роды – роды, наступившие в срок от 22 до 37 недель (259 дней), с 1 дня последней менструации при регулярном менструальном цикле, масса плода при этом составляет от 500 до 2500 г.

Клинические	шифры	по	МКБ-10:
<u>060</u>	–	преждевременные	роды;
<u>042</u>	–	преждевременный разрыв плодных оболочек;	
<u>042.0</u>	–	ПРПО, начало родов в последующие 24 часа;	
<u>042.2</u>	–	ПРПО, задержка родов, связанная с проводимой терапией;	
<u>042.9</u>	–	преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.	

Классификация преждевременных родов:

**До 28 недель (27 недель и 6 дней
включительно) – рождается 5% глубоко
недоношенных детей с экстремально
низкой массой тела (до 1000 г);
выраженная незрелость легких, крайне
неблагоприятный прогноз, крайне вы-
сокие показатели перинатальной
смертности и заболеваемости.**

Классификация преждевременных родов:

28 – 30 недель и 6 дней – рождается 15%

(тяжелая недоношенность), у детей

низкая масса тела (до 1500 г);

незрелость легких, но при помощи ГКС

удается добиться ускоренного

созревания, исход родов для плода более

благоприятный.

Классификация преждевременных родов:

31 – 33 недели и 6 дней – рождается 20%

(недоношенность средней степени);

34–36 недель 6 дней – 70% (близко к сроку).

Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта).

Инфекционная заболеваемость ниже.

Пролонгирование беременности в этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

Классификация преждевременных родов:

Спонтанные роды (70 - 80%) :

- 1. Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40-50%)**
- 2. Излитие вод при отсутствии родовой деятельности (25-40%)**

Индукцированные роды (20-30%):

показания со стороны матери

показания со стороны плода

Профилактика преждевременных родов:

Первичная профилактика

Эффективно: ограничение повторных внутриматочных манипуляций; информирование населения о риске, связанном с ВРТ.

Вторичная профилактика

- **Эффективно:** внедрение антитабачных программ среди беременных.

СПОРНО: использование цервикального pessaria, лечение заболеваний пародонта во время беременности.

Отдельные методы профилактики в группе риска преждевременных родов:

Швы на шейку матки;

при многоплодных беременностях наложение швов повышает риск ПР (признают не все)

Производные прегнена: назначение прогестерона снижает риск ПР (при многоплодных беременностях прогестерон и его производные неэффективны).

При назначении препаратов прогестерона необходимо информированное согласие женщины, т.к. в показаниях к применению нет угрожающих преждевременных родов и не отражена возможность применения препаратов во 2 и 3 триместрах беременности.

Отдельные методы профилактики в группе риска преждевременных родов:

Антибактериальная профилактика

Эффективно: скрининг и лечение бессимптомной бактериурии;

скрининг и лечение сифилиса;

скрининг и лечение гонококковой инфекции;

Неэффективно: назначение антибиотиков при целом плодном пузыре;

рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную флору нижних отделов половых путей у беременных низкого риска ПР, а также бактериальная терапия при колонизации.

Диагностика преждевременных родов:

Трансвагинальное УЗИ с цервикометрией

Определение фибронектина в шейечно-
влагалищном секрете

Доступные тест-системы (Actim prom, Actim partus)
скрининг и лечение гонококковой инфекции;

Активные ПР: Регулярные схватки (4 за 20 мин)

Диагностические изменения шейки матки:
укорочение и сглаживание.

Степень раскрытия – индикатор эффективности
токолиза: при 3 см abs.

Врачебная тактика зависит от:

Гестационного срока

Клинической картины (угрожающие или начавшиеся)

Целостности плодного пузыря

Направления:

Прогнозирование ПР: длина шейки $< 2,5$ см вероятность ПР выше в 6 раз. Тест Actim partus: если отрицательный, то низкий риск ПР в течение 7 дней.

Наиболее точный метод – определение фибронектина, который после 24 нед и до родов отсутствует в шейечно-влагалищном секрете. Если его обнаруживают, то ПР следует ждать в течение 2 недель.

Профилактика РДС: бетаметазон, дексаметазон

Пролонгирование беременности:

ТОКОЛИЗ

Противопоказания:

Хориоамнионит, отслойка плаценты, состояние матери (беременность противопоказана), ВПР плода, антенатальная гибель плода.

Препараты: β 2- адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), магнезия, индометацин.

Профилактика инфекционных

осложнений: Соблюдение санэпидрежима, антибактериальные препараты, иммуноглобулины (октагам, габриглобин)

Выявлена связь преждевременных родов с особенностями фолатного статуса женщины

Фолиевая кислота – «критический» нутриент в период беременности и последующей лактации:

- Рост матки
- Формирование плаценты
- Увеличение объема эритроцитов
- Рост эмбриона

Фолиевая кислота

Роль

- участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. глицина, метионина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина
- эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина) и нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин), а также клеточных рецепторов
- участвует в процессах кроветворения
- играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке



Дефицит

- самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты
- врожденные внутриутробные пороки развития (ВТР) сердечно-сосудистой и нервной систем плода, а также пороки развития конечностей, органов зрения
- риск гипотрофии и недоношенности
- анемия, тромбоцитопения,



Фолаты в пище и Фолиевая кислота

Фолаты

- Это форма, которая встречается в естественной пище
- Прежде чем фолаты будут усвоены организмом, они должны быть модифицированы в кишечнике с помощью специального энзима
- Только около половины фолатов, полученных с пищей, усваиваются в организме

Фолиевая кислота

- Это синтетическая форма, используемая в пищевых добавках, обогащенной пище и в клинических испытаниях
- Очень активно усваивается организмом
- Научно доказано, что фолиевые добавки защищают сильнее, чем пищевые фолаты.

Этиология дефектов нервной трубки

Сахарный диабет

лихорадка

Гипергомоцистеинемия

Питание

Фолаты / вит. В12

Низкое социально-
экономическое положение

Антиконвульсанты

Антагонисты фолиевой кислоты

Окружающая
среда



Страдают
преимущественно
девочки

Преимущественно
у людей с белой
кожей

Более свойственно
определенным семьям

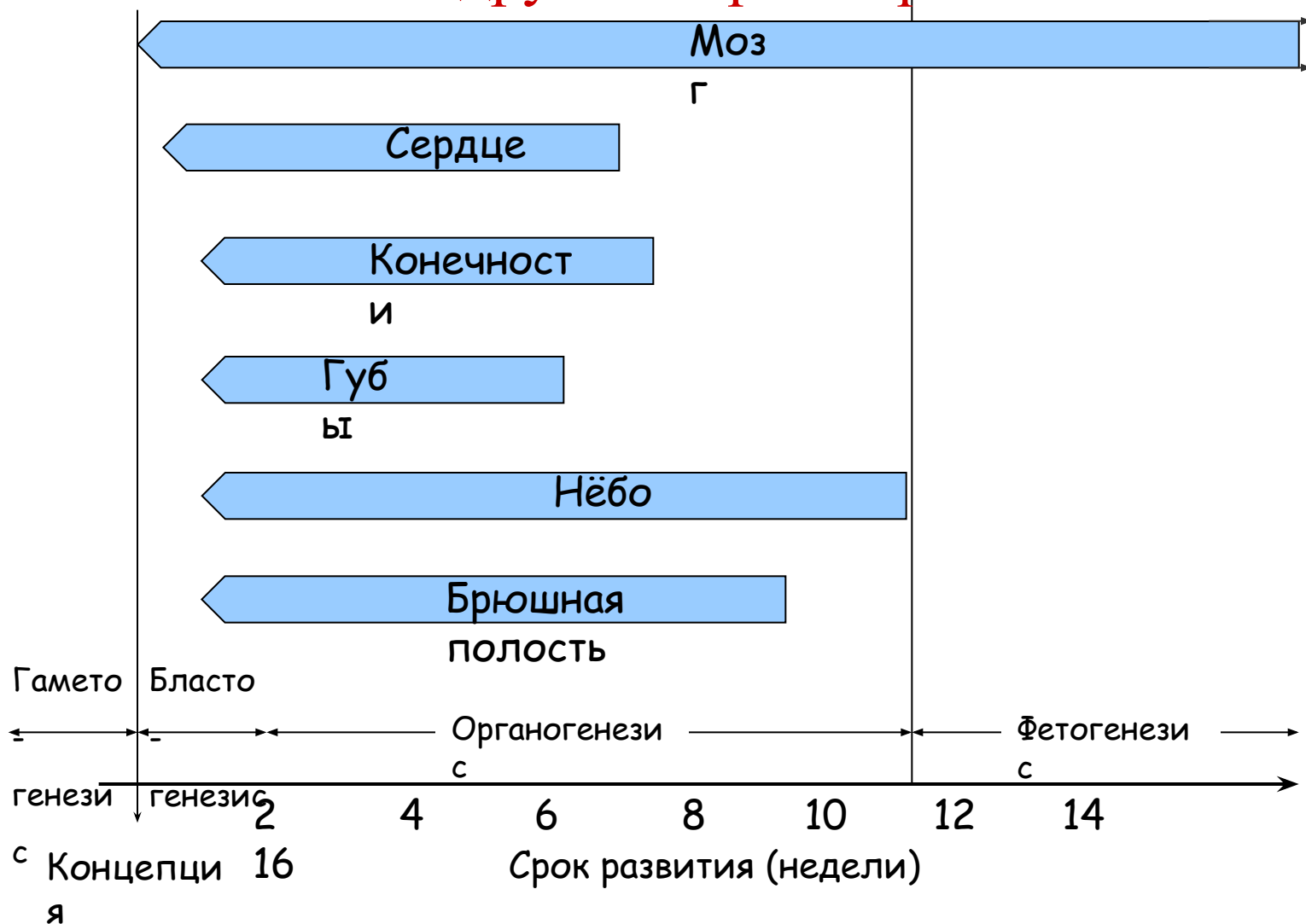
Генетические
факторы

Отношение риска развития дефектов нервной трубки к уровню фолатов в эритроцитах

Уровень фолатов в эритроцитах нмоль/л	Увеличение риска
< 340	В 8 раз
340-453	В 4 раза
453-680	В 3 раза
680-906	В 2 раза
>906	Риск минимален

Прием фолиевой кислоты/фолатов до начала и в период беременности может также предупредить возникновение

других пороков развития



**ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА НЕ
ОБРАЗУЕТСЯ В ОРГАНИЗМЕ
ОНА ДОЛЖНА ПОСТУПАТЬ В
ОРГАНИЗМ ИЗВНЕ**

Суточная потребность в фолиевой кислоте у лиц различного возраста и пола

Общее содержание фолиевой кислоты в организме 12-15 мг

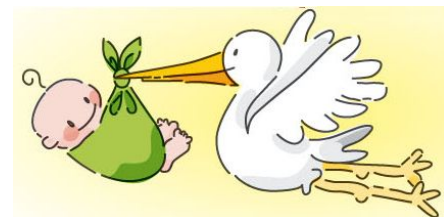
Возрастные группы	Суточная потребность в фолиевой кислоте (мг)
Младенцы от 4 мес до 1 года	0,12
Дети от 2 до 10 лет	0,2
Период пубертата	0,4
Мужчины	0,2
Женщины детородного возраста	0,18
Беременные женщины	0,8

Продукты, содержащие фолиевую кислоту:

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

- листовые овощи (салат, щавель, шпинат),
- зеленый горошек,
- цитрусовые,
- хлеб, крупы
- печень животных,
- пищевые дрожжи,
- сыр, творог

Диета – недостаточна!



- Рекомендуемое потребление фолатов - 200 мкг/сут для взрослых



200г сырой печени



500г вареной печени



800г свежего салата



500г свежей петрушки

Синергисты фолиевой кислоты:

Вит В (В 6, В 12)

Вит С

Антагонисты фолиевой кислоты:

ОК

Средства, снижающие уровень холестерина

Барбитураты

Сульфаниламиды

Алкоголь

Преждевременные роды – актуальность проблемы

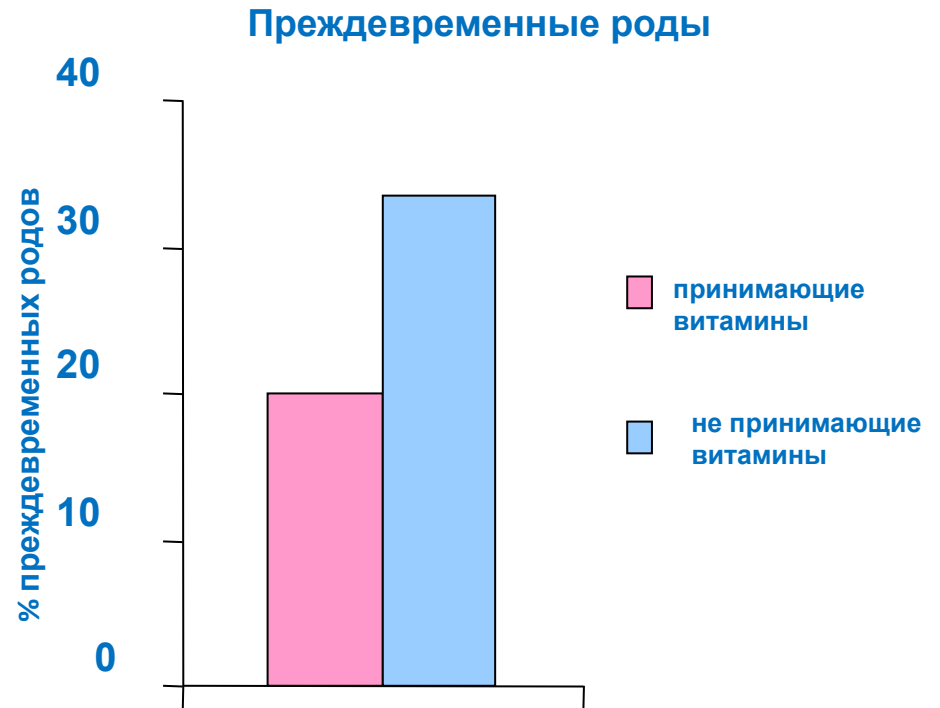
Преждевременные роды - роды до 37 полных недель беременности (ВОЗ)

Частота: 10 % в развитых странах и 17,3% в развивающихся странах

Причины: до конца не установлены

Факторы:

- ✓ (50% не принимают витамины)
- ✓ Дефицит железа или ж/д анемия
- ✓ Низкий уровень фолиевой кислоты
- ✓ Низкий уровень цинка

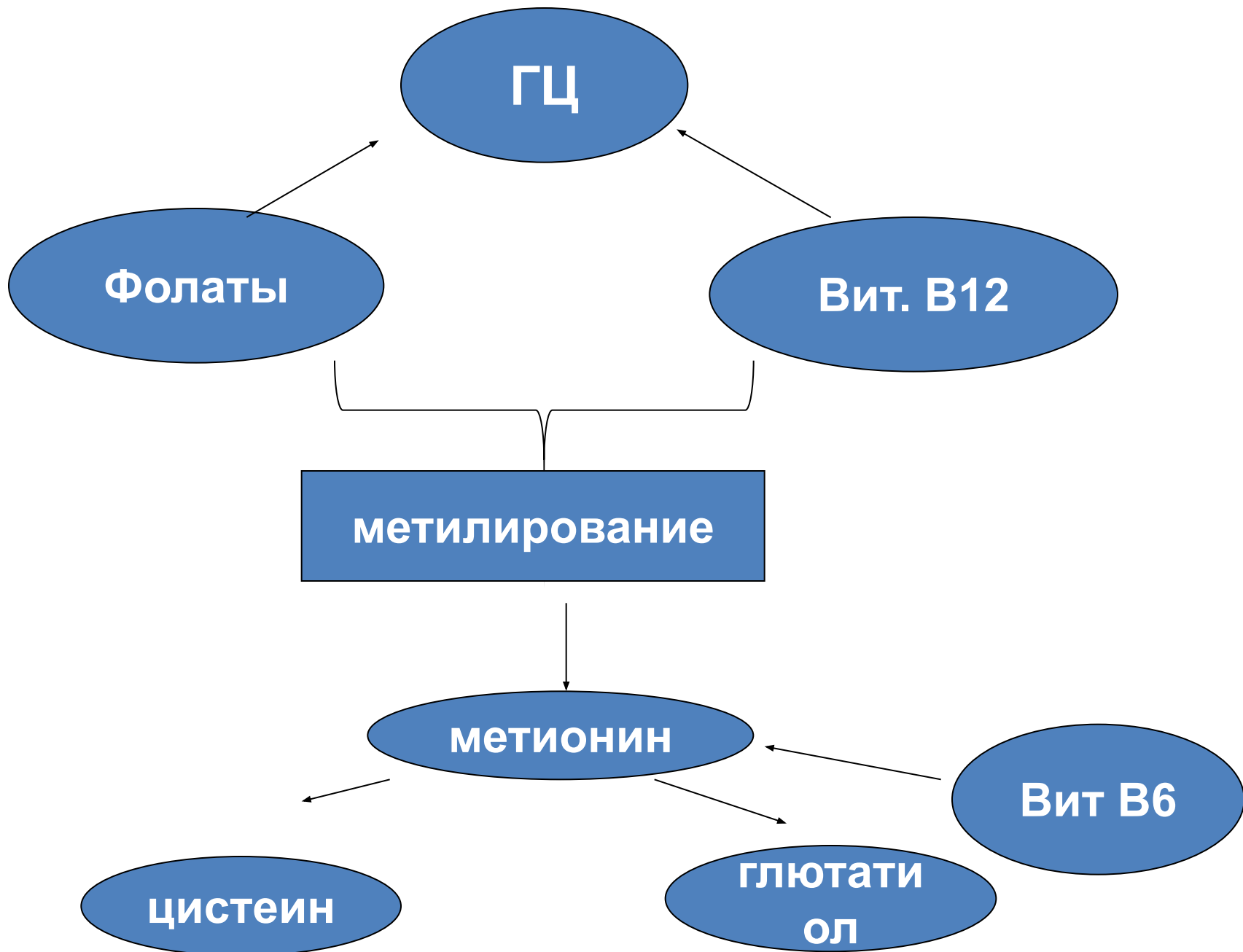


Количество случаев преждевременных родов у беременных, принимающих поливитамины во время беременности в 1,8 раза ниже чем у беременных не принимающих поливитаминовые препараты*

Гипергомоцистеинемия –

Нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

Гомоцистеин (ГЦ) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, которая синтезируется из незаменимой аминокислоты метионин. Результатом дальнейших превращений ГЦ является нетоксичная аминокислота цистеин. При этом требуются медиаторы: цианкобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота.

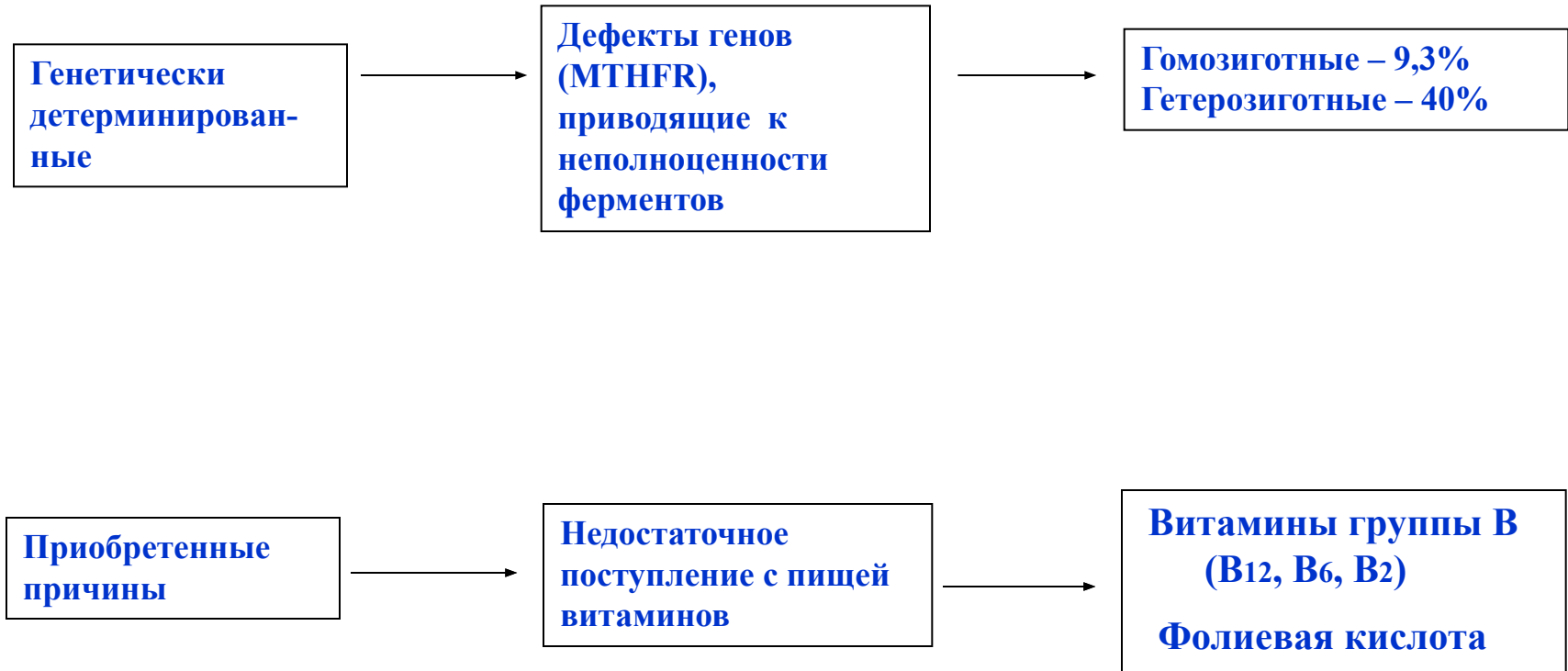


**Гомоцистеин (ГЦ) –
серосодержащая аминокислота,
является продуктом превращения
метионина (незаменимая
аминокислота)**

Гипергомоцистеинемия

- **Присутствие в крови более 8 – 10 мкмоль / л гомоцистеина в современной литературе относят к независимым факторам риска тромбоваскулярной болезни**

Причины нарушения обмена ГЦ



Повышение уровня гомоцистеина

-дефицит фолиевой кислоты, вит. В6, В12

-генетические дефекты ферментов, участвующих в
метаболизме гомоцистеина

(метилентетрогидрофолатредуктазы (MTHFR))

-почечная недостаточность

- псориаз

-сахарный диабет

-лейкозы

-гипотиреоз

-заболевание ЖКТ

-

-

При нормальной беременности уровень
гомоцистеина падает

При повышении уровня гомоцистеина

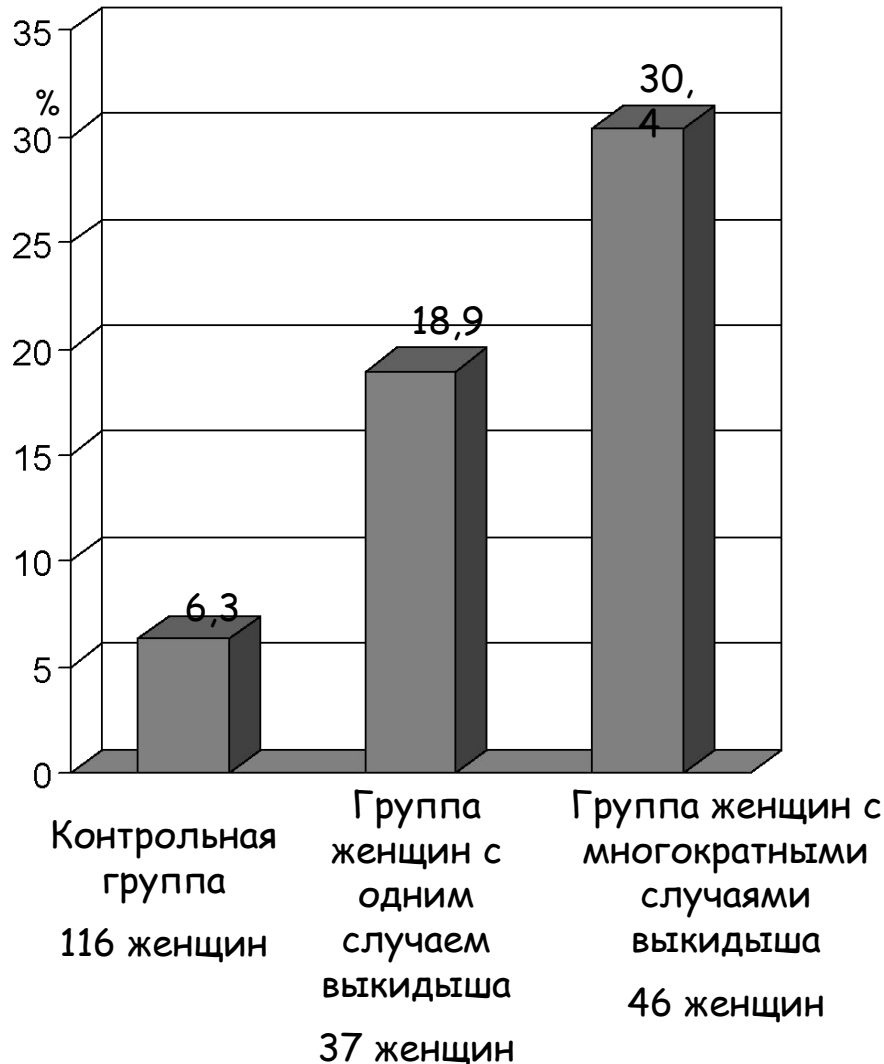
- нарушение микроциркуляции
- микротромбообразование
- эндотелиоз
- невынашивание беременности
 - ↓
 - гестоз
 - ФПН

При гомозиготном дефекте MTHFR

- Преждевременное поражение сосудистой стенки
- Развитие тромбозов
- Поражение нервной системы
- Преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (чаще в 3 раза)

Гомоцистеин свободно проникает
через плацентарный барьер и
оказывает тератогенное и
фетотоксическое действие

Невынашивание плода/выкидыши



Среди причин выкидыша недостаточное потребление фолатов называется в 19% случаев (для женщин с однократным выкидышем) и в 30% случаев для женщин с повторяющимися выкидышами на начальных сроках беременности.

Преждевременные роды

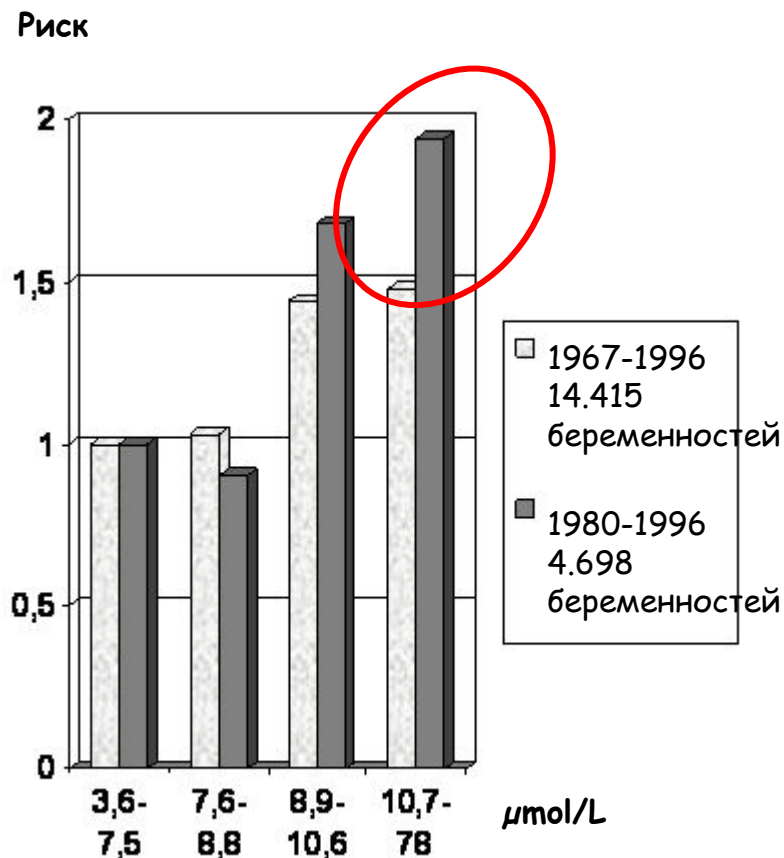
Один из наиболее серьезных факторов риска гибели ребенка в первый год жизни

Около 10% от общего числа новорожденных рождены до срока

Преждевременные роды	Снижение риска при дополнительном приеме фолиевой кислоты до зачатия	Снижение риска при дополнительном приеме фолиевой кислоты после зачатия
20. – 28. недели беременности	70%	50%
28. – 32. недели беременности	50%	30%



Преждевременные роды



Исследования, связанные с гомоцистеином

Чем выше уровень содержания гомоцистеина в крови, тем выше уровень риска преждевременных родов (до 32. недель): почти в два раза

Рождение детей с малым весом

Малый вес - < 2500 г (около 7%)

- Риск снижается при дополнительном приеме фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки и во время беременности

	Снижение уровня риска при дополнительном приеме фолиевой кислоты в период предгравидарной подготовки	Снижение уровня риска при дополнительном приеме фолиевой кислоты во время беременности
Рождение детей с малым весом < 2500 г	57%	39%

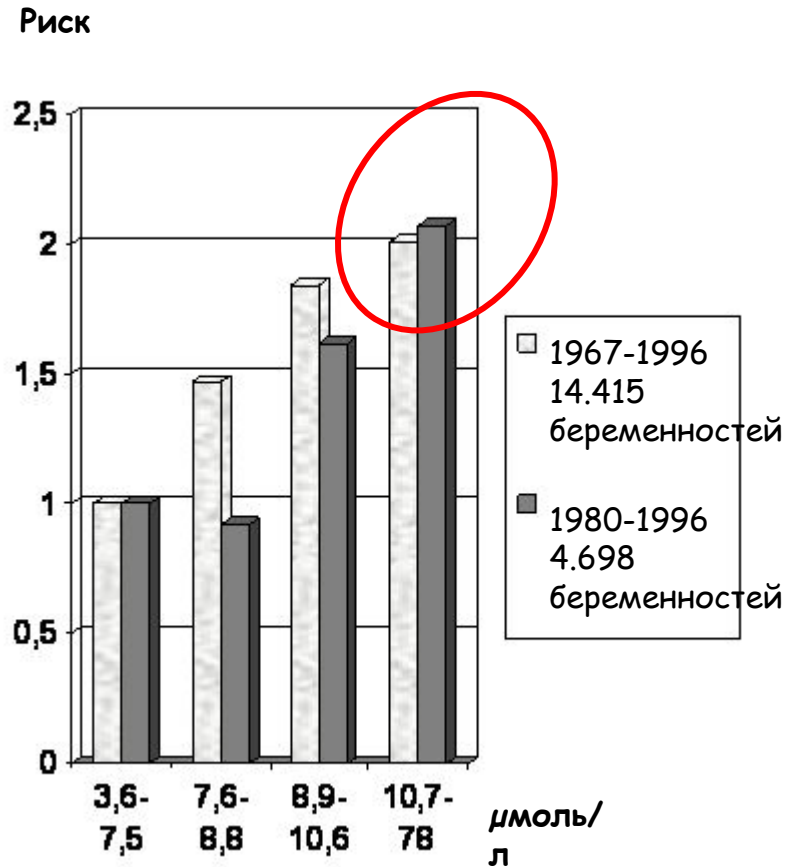


Тыжмин С. И др. Br J Nutr 2009; 102: 777-785

участвовало 6353 беременных женщин

Рождение детей с малым весом

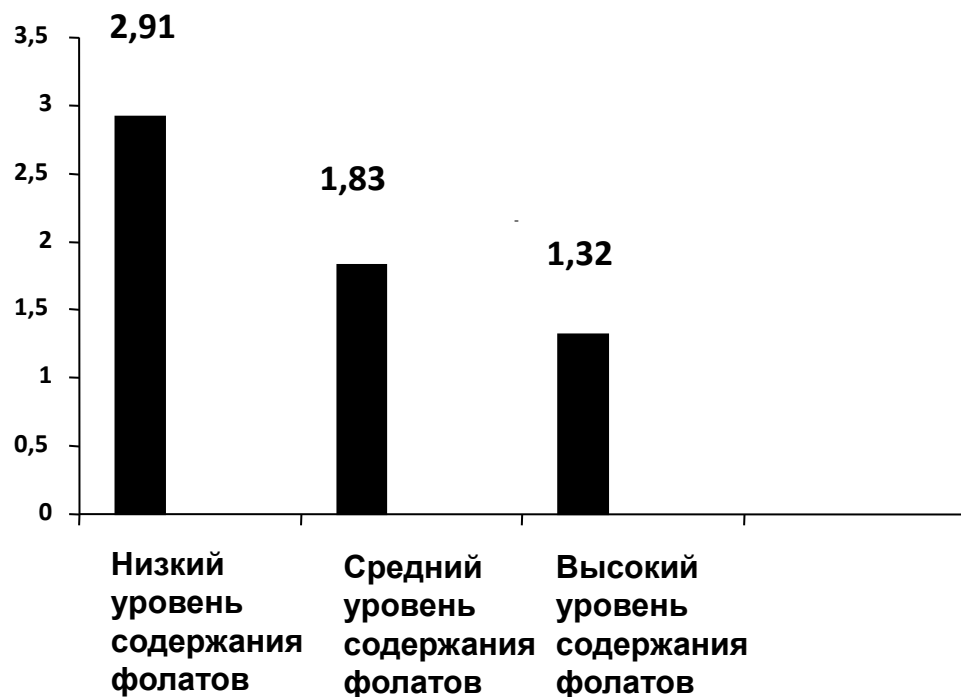
Исследования, связанные с гомоцистеином



- Чем выше уровень гомоцистеина, тем выше риск рождения ребенка с очень маленьким весом (< 1500 г)

Преждевременная отслойка плаценты

Относительный
риск (ОР)



Относительный риск преждевременной отслойки плаценты при полиморфизме ферментов, с учетом уровня концентрации фолатов в крови в сравнении с общим числом женщин в группе

Диагностика преждевременных родов:

Трансвагинальное УЗИ с цервикометрией

Определение фибронектина в шейечно-
влагалищном секрете

Доступные тест-системы (Actim prom, Actim
partus)

Очень важно идентифицировать больных, действительно находящихся в зоне риска по ПР

- Очень важно идентифицировать **тех пациентов, которые нуждаются в направлении в больницу для лечения:**
 - Лечение может быть начато раньше
 - Роды могут планироваться
 - Пациент может быть переведен в отделение, в котором имеется все необходимое оборудование для лечения преждевременно рожденных детей (ОРИТН)
- **Безопасность больных: следует избегать лечения, в котором нет необходимости**
- **Экономические преимущества: сохранение ресурсов больницы,** потому что лечение может быть сфокусировано на женщинах, которые находятся действительно в группе риска



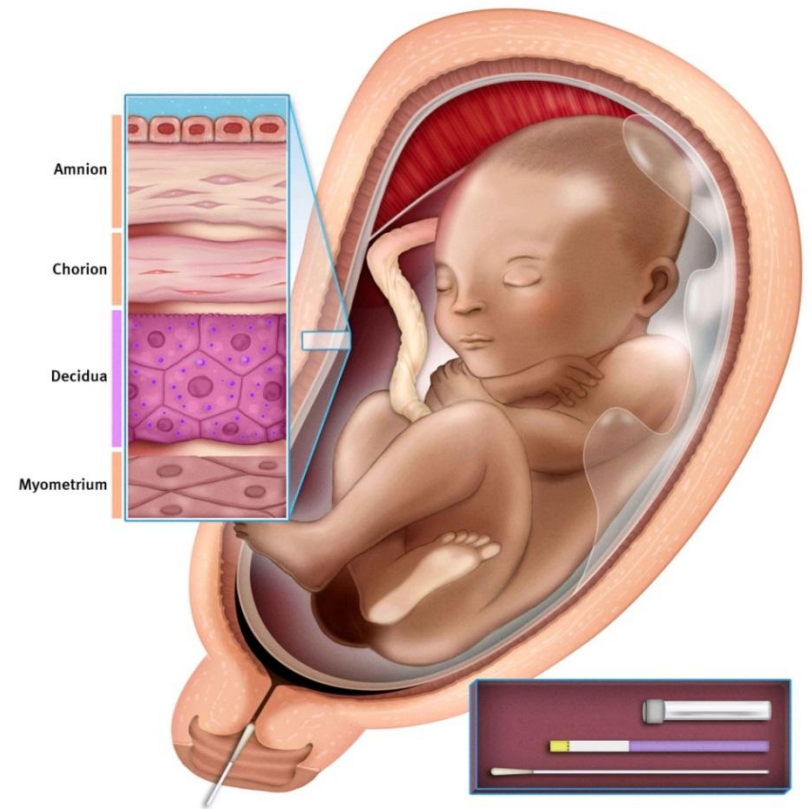
Около 80 % женщин с симптомами ПР рожают своевременно и могут быть застрахованы от лечения, которое им не нужно.



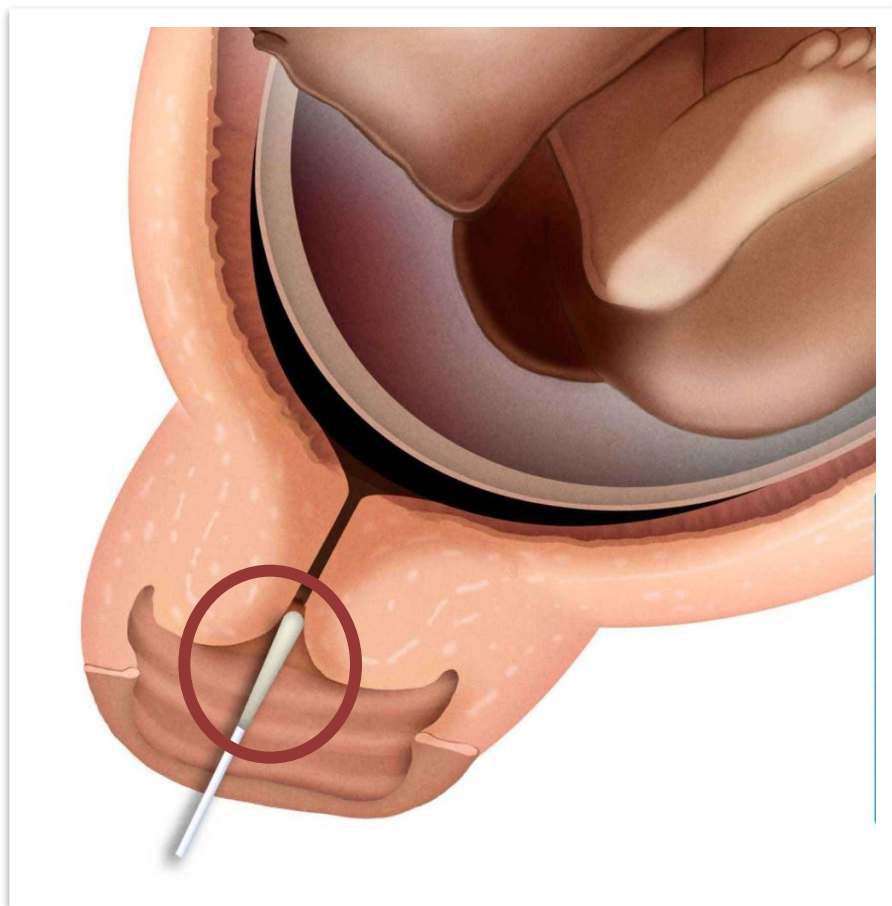
Женщины из группы риска по ПР получают **явное преимущество** от наблюдения и своевременного лечения.

Принципы работы теста Актим Партус: обнаружение фПСИФР-1

- Высокофосфорилированный ПСИФР-1 (фПСИФР-1) является основным протеином в децидуальной оболочке
 - Отсутствует в семенной жидкости или моче
 - Высокофосфорилированные формы имеются так же в цельной крови
-
- ❖ В случае зрелой шейки, децидуальная оболочка и хорион начинают расслаиваться
 - ❖ Децидуальные клетки повреждаются.
 - ❖ Децидуальные белки (включая фПСИФР-1) попадают в цервикальный канал.



Выполнение теста – забор пробы



- **Исследование проводят с использованием стерильных зеркал:**
 - До пальцевого исследования
 - Также рекомендуется до измерения длины шейки матки.
- Полиэфирный тампон используется для забора пробы из зева шейки матки.
- **Подержите тампон 10-15 секунд в зеве шейки матки.**
- **Ограничения** (вероятность ложно-положительных результатов):
 - Плодная оболочка должна быть интактной. (может быть подтверждено Актим ПРОМ)
 - Массивное или выраженное кровотечение

ВАЖНО! Отрицательный результат имеет высокую прогностическую ценность!

Применение Актим Партус для длительного прогноза: пациентки с симптомами, точка отсчета : ПР < 35-37 недель

Исследование	n	Срок гестации (нед)	Конечная точка	Чувствительность %	Специфичность %	ПЦПР %	ПЦОР %
Lembet 2002	36	20-36	<37 нед	89.5	94.1	94.4	88.9
Karak 2004	47	23-33	<36 нед	73.7	82.6	77.8	78.2
Elizur 2005	64	24-35	<35 нед	81.8	64.1	32.1	94.4
Elizur 2005	64	24-35	<37 нед	69.8	78.7	57.1	88.7
Eroglu 2007	51	24-35	<35 нед	70	87.8	58.3	92.3
Almadani 2009	105	24-34	<37 нед	70.00	87.05	58.00	92.50



Не определяется фПСИФР-1 (Актим Партус отрицательный) показывает, что с высокой степенью вероятности роды не будут преждевременными

Отрицательный результат Актим Партус: исключает немедленные роды пациенты с симптомами, роды <7-14 дней

Исследование	n	Конечная точка	ПЦОР %
Lembet 2005	36	< 7d	94.1
Granger 2007	51	< 7d	97.1
Ting 2007	94	< 7 d	92
Ting 2007	94	< 14d	92
Tanir 2009	68	< 7 d	97.6
Tanir 2009	68	< 7 d	97.6
Spinelli 2009	276	< 7 d	95
Kaba 2010	51	< 7 d	97.7



Отличное значение ПЦОР означает, что при наличии отрицательного результата Актим ПРОМ, с большей вероятностью **роды не случатся в течение 7-14 дней.**

Новое: Cooper et al. (2011): ПЦОР = **98 % для родов в ближайшие 7 и 14 дней**
(349 пациенток)

Трудно переоценить актуальность точной диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. Особенно это важно, когда речь идет о незрелом плоде.

actimTM PROM

- Экспресс-метод для точного диагноза преждевременного разрыва плодных оболочек
- Иммунохроматографический тест, основанный на определении ИФРСБ-1 (инсулиноподобный фактор роста связывающего белка-1) во влагалищном секрете



actim™ PROM

□ Уровни ИФРСБ-1 в различных тканевых жидкостях

В норме этот белок не содержится в цервикаль-ном секрете

- Сыворотка крови (здоровые взрослые) 0,5-30 мкг/л
- Сыворотка крови (при беременности) 5-800 мкг/л
- Амниотическая жидкость **1000-400 000 мкг/л**
- **Не обнаруживается в сперме и моче**

actim™ PROM

□ Принципы actim™ PROM теста

- Уровень ИФРСБ-1 в амниотической жидкости в 100-1000 раз выше, чем в сыворотке крови.
- Не обнаруживается в других тканевых жидкостях.
- ИФРСБ-1 во влагалищном секрете указывает на присутствие амниотической жидкости
- ИФРСБ-1 можно обнаружить при помощи экспресс-теста с моноклональными антителами к данному белку.

actim™ PROM

□ Для проведения теста actim™ PROM необходимо иметь:

Стерильное вагинальное зеркало

Стерильный дакроновый тампон

Пробирку с буферным раствором для экстрагирования пробы

Тестовую полоска

Краткую инструкция по использованию

Экстрагирование пробы

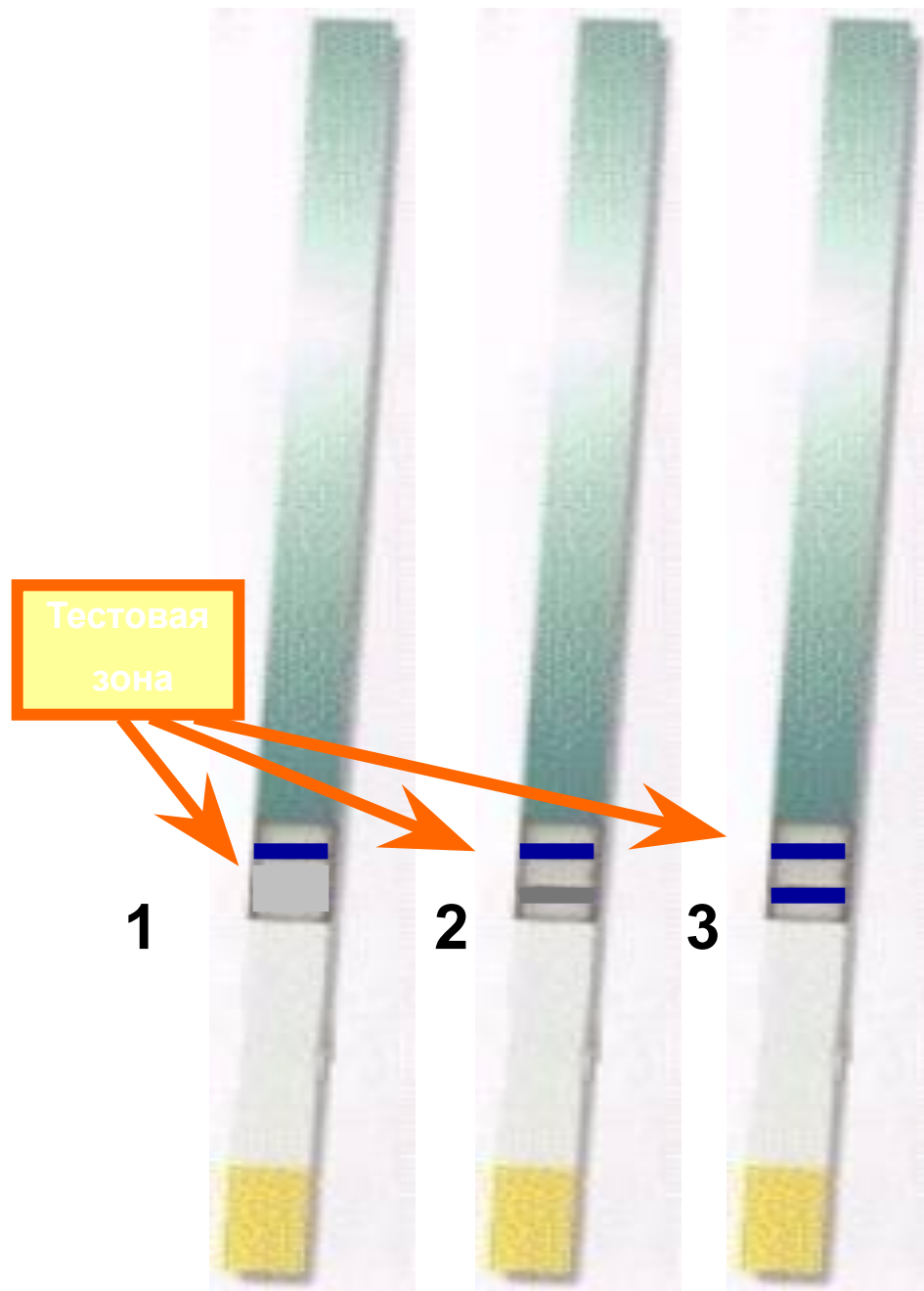


**Опустить тампон в
пробирку и
экстрагировать
пробу, энергично
вращая тампон в
течение 10-15 секунд**

Проведение теста



- ❑ Опустить тестовую полоску в пробирку со смывом пробы
- ❑ Подождать пока в тестовой зоне не появится жидкость
- ❑ Вынуть тестовую полоску из пробирки и положить ее на горизонтальную поверхность на 5 минут



Оценка результатов теста

Две линии =
положительный результат
(3)

Одна линия =
отрицательный результат
(1)

2 – сомнительный результат

actim™ Prom

10 женщин, у которых целостность плодных оболочек не нарушена

10 женщин с клинически подтвержденным ПРПО

25 женщин с подозрением на ПРПО

□ В проведенном исследовании оценивали:

- Время от начала подтекания вод до поступления в стационар
- Наличие кровянистых выделений
- Время последнего полового сношения
- Время до появления схваток

Специфичность	Чувствительность	Положительный предсказательный результат	Отрицательный предсказательный результат
100%	94,3%	100%	83,3%

actim™ PROM

□ Заключение

«..обнаружение ИФРСБ-1 в вагинальном секрете является «золотым стандартом» для диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек»

«Если разрыв плодных оболочек клинически невозможно диагностировать, следует использовать иммунохроматографический метод actim™ PROM»



Спасибо за внимание