



НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА

**Д.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1
ВНМУ им. Н.И. Пирогова
КОНЬКОВ Д.Г.**

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЧИН, ПРИВОДЯЩИХ К ПРИВЫЧНОМУ НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ:

Хромосомные абберации

Аномалии матки

Эндокринные нарушения

Иммунные причины невынашивания (ауто- и аллоиммунные)

Тромбофилические нарушения

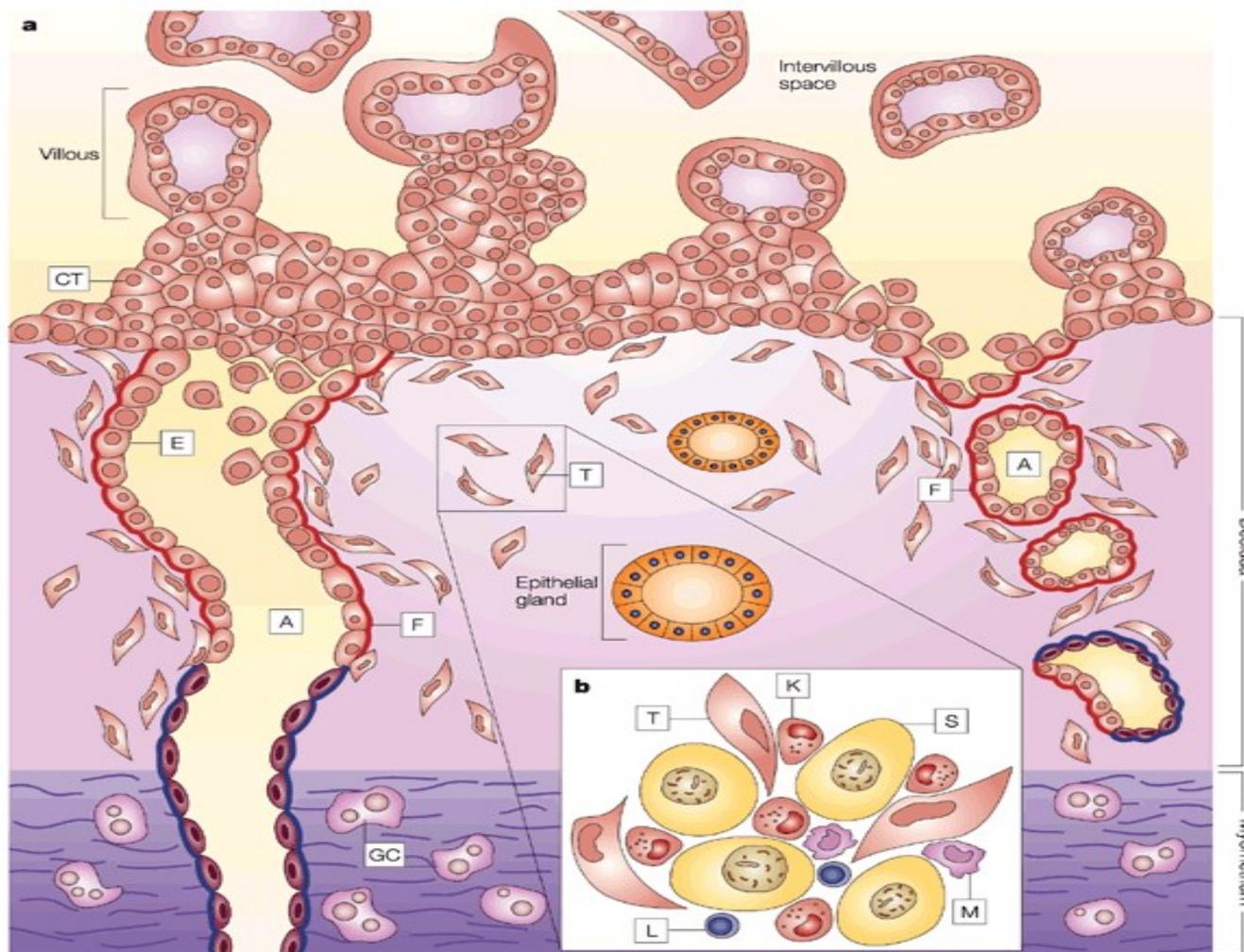
Инфекция, воспаление

Отцовские причины

Причина неизвестна 60-85%



I триместр – истоки проблем беременности

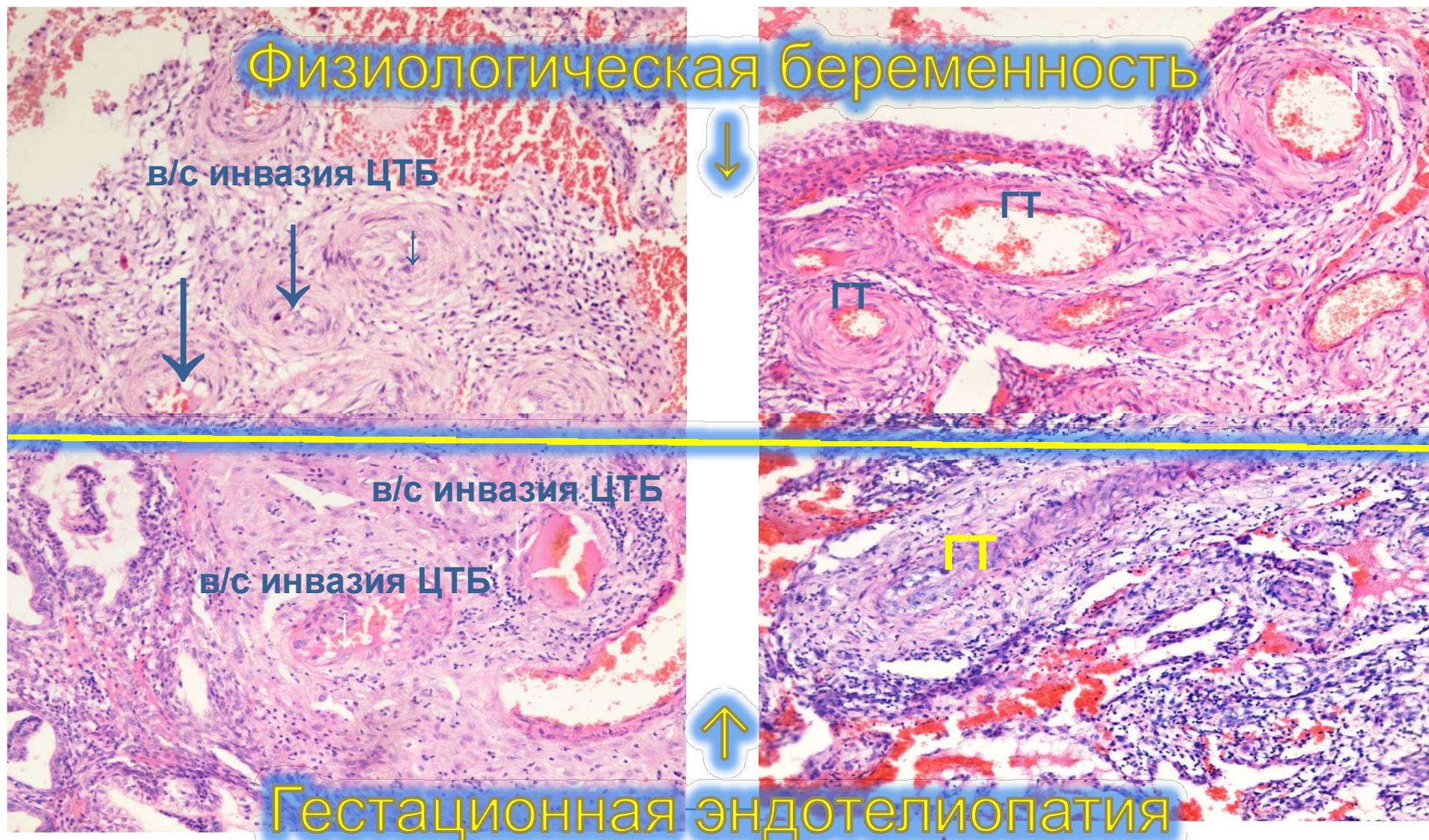


спиральные
артерии (A)
интерстициальный
трофобласт (T)
фибриноид (F)
эндovasкулярные
клетки
трофобласта (E)
ворсинки
цитотрофобласта (CT)

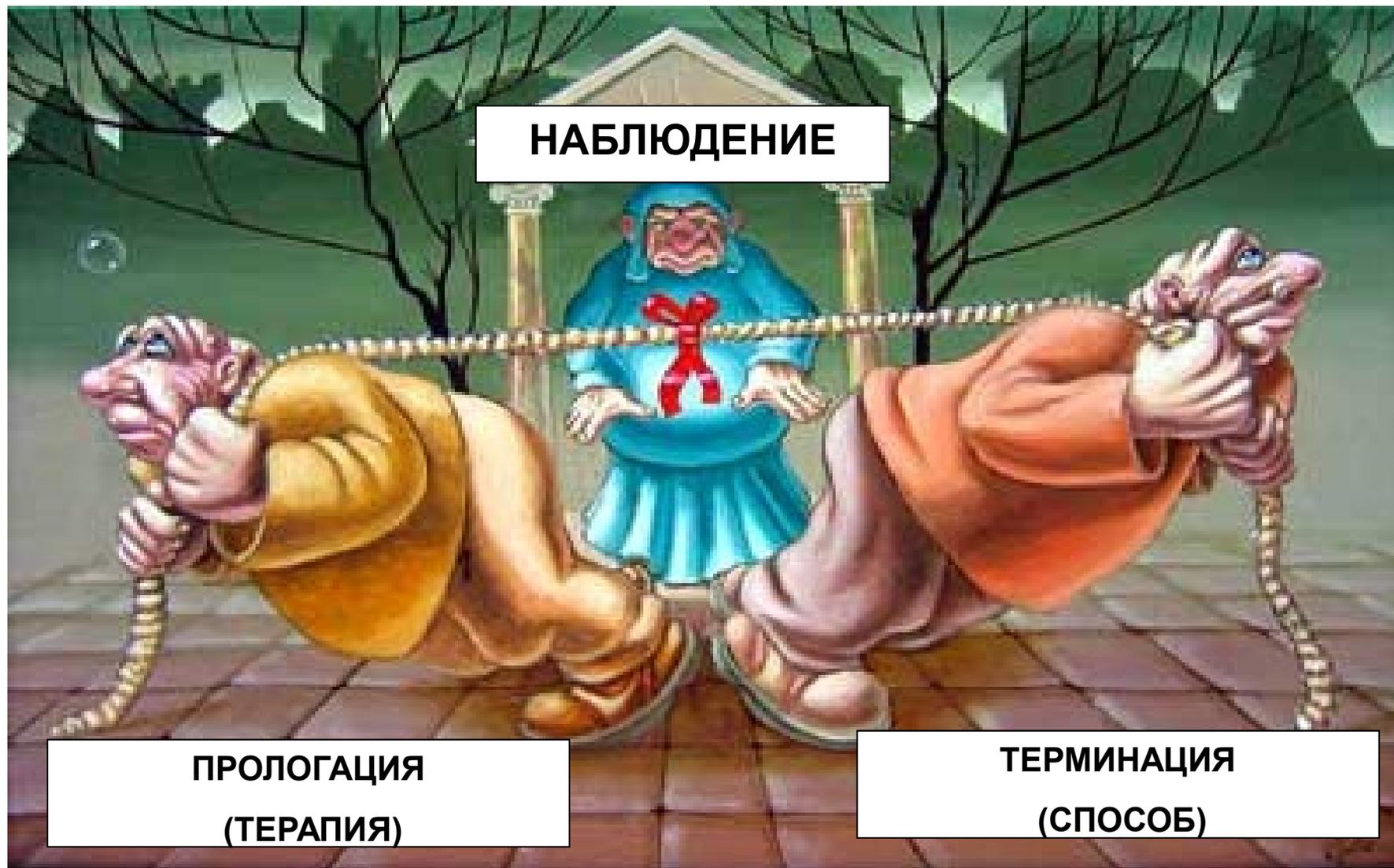
гигантские клетки
плацентарного
ложа (GC)

Nature Reviews | Immunology

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПИРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ



Какие действия необходимы???



I Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
Вінниця

Жизнеспособная маточная беременность:

- четко визуализируется плодное яйцо,
- четко визуализируется плодный полюс,
- определяется сердечная деятельность плода (СБП).

Неопределенная жизнеспособность:

- четко визуализируется плодное яйцо,
- средний диаметр плодного яйца (СДПЯ) ≤ 20 мм + не визуализируется плодный полюс,
- СДПЯ ≥ 20 мм + плодный полюс ≤ 7 мм + не визуализируется СБП

Викидыш который не состоялся (ранняя потеря беременности):

- СДПЯ > 20 мм (ТВ), > 25 мм (ТА) без плодного полюса
- Плодный полюс > 7 мм (ТВ), > 8 мм (ТА) без СБП
- Когда СДПЯ ≤ 20 мм, без плодного полюса или если полюс плода ≤ 7 мм + СБП не наблюдается, повторное ТВ через 7 дней не демонстрирует динамики.
- Когда СДПЯ ≤ 25 мм, без плодного полюса или если полюс плода ≤ 8 мм + не наблюдается СБП, повторное ТА через 7 дней не демонстрирует динамики



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ

β -ХГ (b-ХГЧ) - при несостоявшемся выкидыше продукция снижена в 3-9 раз.

α -фетопротеин (АФП) - при гибели плода его уровень возрастает в 1,5 - 4 раза, достигая максимального значения через 3-4 суток.

Трофобластический β 1 гликопротеин - уровень уменьшается в 6-18 раз.

Концентрация плацент-специфического α 1 - микроглобулина при несостоявшемся выкидыше в 2,5 раза выше нормы.

Содержание **прогестерона** при несостоявшемся выкидыше может сохраняться на относительно высоком уровне, а уровень **эстрадиола** резко снижается.

Для коррекции возможных нарушений гемостаза необходимо провести тщательный контроль свертывающей системы крови.



Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage (Review)

Morley LC, Simpson N, Tang T

**5 исследований (596 женщин)
 Мета-анализ подтвердил статистически
 достоверное снижения количества
 выкидышей при использовании
 препаратов ХГЧ**

THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 1

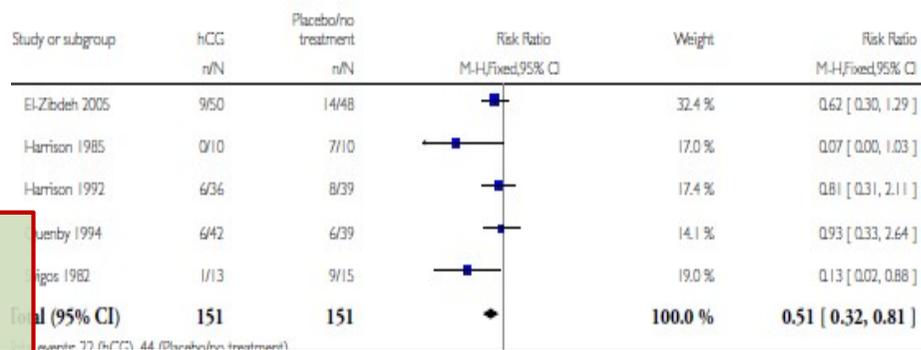
<http://www.thecochranelibrary.com>

Analysis 1.1. Comparison 1 Human chorionic gonadotrophin versus control, Outcome 1 1st trimester miscarriage.

Review: Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage

Comparison: 1 Human chorionic gonadotrophin versus control

Outcome: 1 1st trimester miscarriage



	hCG preparation	hCG regimen	Duration of hCG	Total hCG units
El-Zibdeh 2005	Profasi (Serono Welwyn Garden City, UK) or Pregnyl (Organon, Oss, The Netherlands)	5000 units IM every 4 days	Diagnosis of pregnancy to 12 weeks	140,000
Harrison 1985	Profasi (Serono Welwyn garden City, UK)	Loading dose of 10,000 units, 5000 twice weekly to 12 weeks, 5000 units once weekly to 16 weeks	Diagnosis of pregnancy to 16 weeks	170,000
Harrison 1992	Pregnyl (Organon, Oss, The Netherlands)	Loading dose of 10,000 units, 5000 twice weekly to 12 weeks, 5000 units once weekly to 16 weeks	Diagnosis of pregnancy to 16 weeks	170,000
Quenby 1994	Profasi (Serono Welwyn Garden City, UK)	Loading dose of 10,000 units, 5000 units twice weekly	Diagnosis of pregnancy to 14 weeks	130,000
Svigos 1982	Pregnyl (Organon, Oss, The Netherlands)	9000 units IM 3 times per week	Diagnosis of pregnancy to 12 weeks	175,500



Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review)

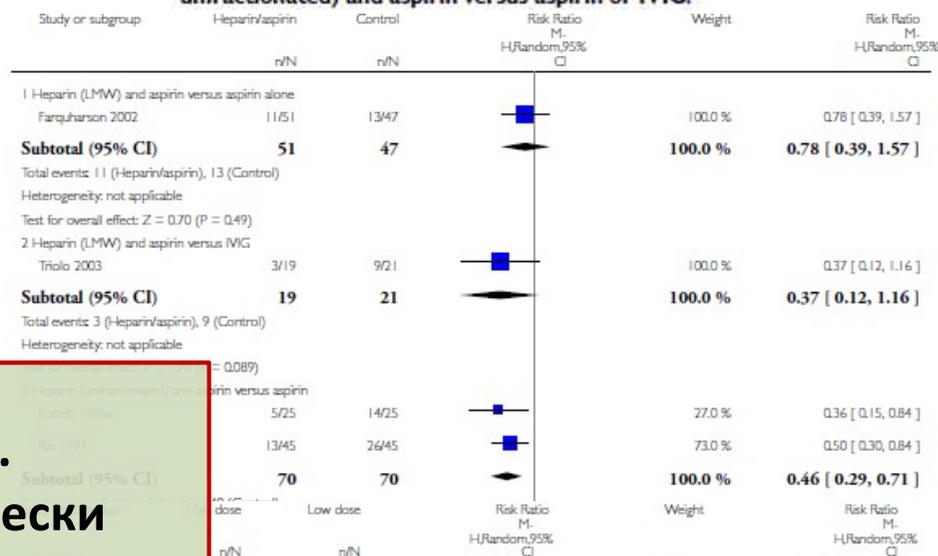
Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR

**13 исследований (849 женщин).
 Мета анализ подтвердил статистически
 достоверное снижение потерь беременности
 на 54% при комбинированном использовании
 нефракционного гепарина и АСК**

THE COCHRANE
 COLLABORATION®

**Не была доказана превенция невынашивания
 при комбинированном использовании
 низко-молекулярного гепарина и АСК**

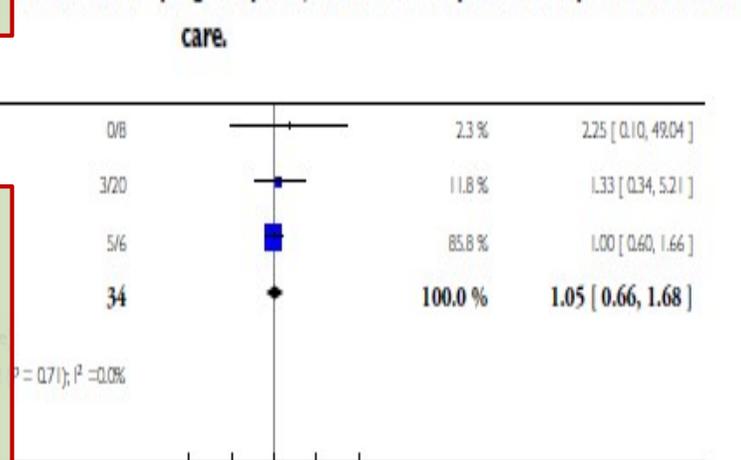
Comparison 1 All interventions - pregnancy loss, Outcome 2 Heparin (LMW and unfractionated) and aspirin versus aspirin or IVIG.



Comparison 2 All interventions - pregnancy loss, Outcome 3 High-dose heparin and aspirin versus low-dose heparin and aspirin.



Comparison 3 All interventions - pregnancy loss, Outcome 1 Aspirin versus placebo or usual care.



І Науково-практична конференція з міжнародною участю
 «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
 Вінниця

Vitamin supplementation for preventing miscarriage (Review)

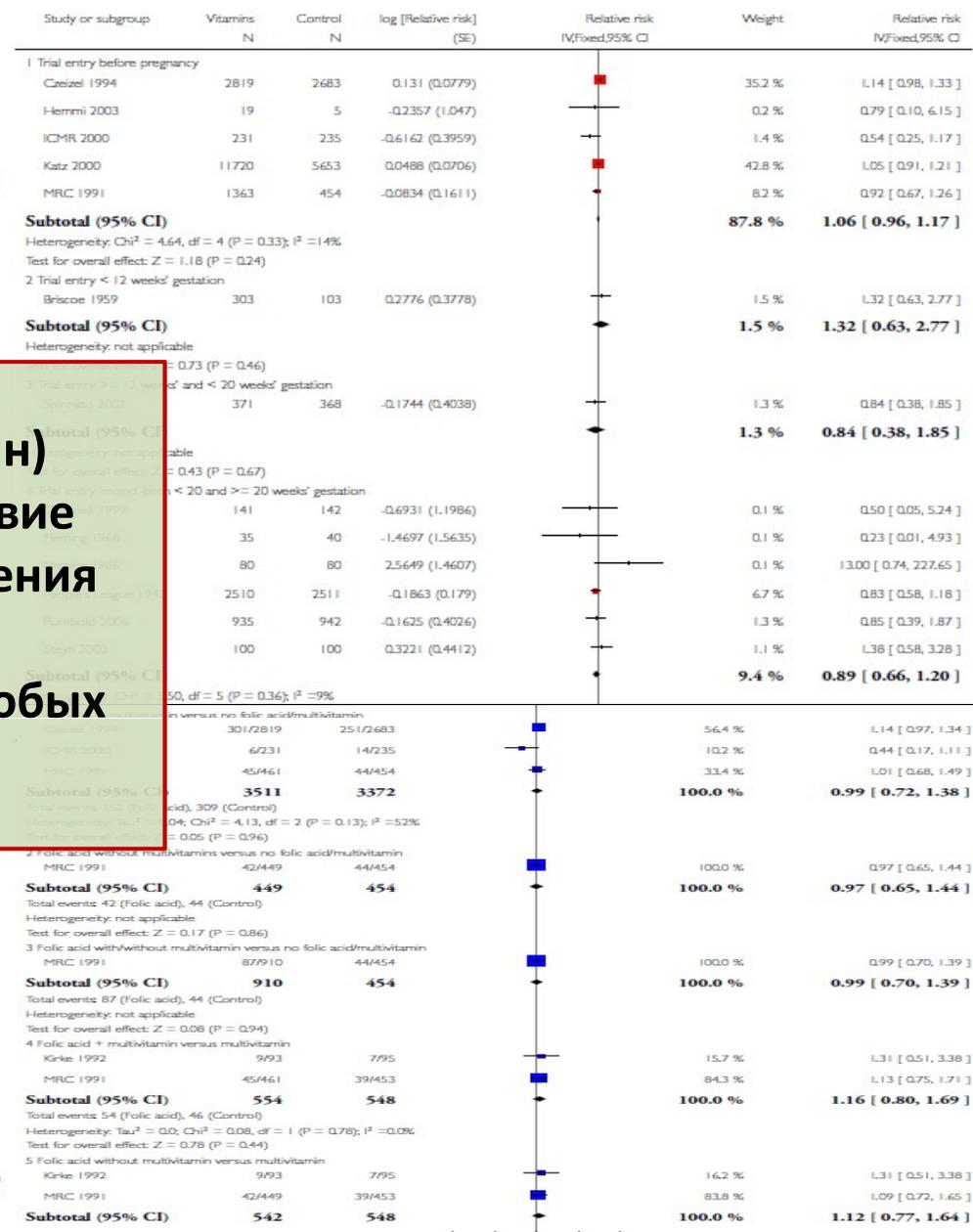
Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA

28 исследований (96 674 женщины)
 Мета анализ подтвердил отсутствие
 статистически достоверного снижения
 количества выкидышей при
 превентивному использованию любых
 витаминов и их комплексов

THE COCHRANE
 COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



І Науково-практична конференція з міжнародною участю
 «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
 Вінниця

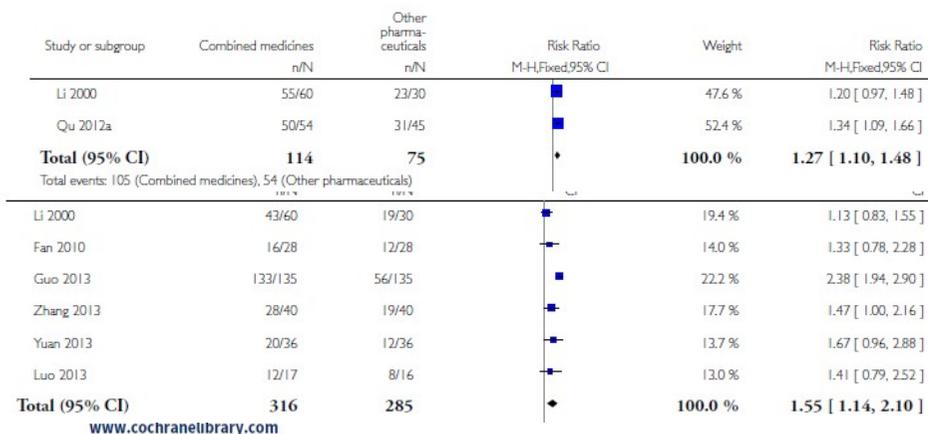
Chinese herbal medicines for unexplained recurrent miscarriage (Review)

Li L, Dou L, Leung PC, Chung TKH, Wang CC

Review: Chinese herbal medicines for unexplained recurrent miscarriage

Comparison: 2 Combined medicines versus other pharmaceuticals

Outcome: 1 Pregnancy rate



**44 дослідження (5100 жінок)
Сочетание китайської і
традиційної терапії (ТТ) більш
ефективно, ніж тільки лікування
угрози викидня ТТ. Тем не
менше, якість включених
досліджень було
неудовлетворительним.
Необходимо додаткові
дослідження високої якості
для подальшої оцінки
ефективності китайських
лікарських засобів
рослинного походження при
угрозі викидня.**

ТЕРМИНОЛОГИЯ «ПРОГЕСТАГЕНЫ» ВКЛЮЧАЕТ:

- **Прогестерон** (продуцируется только яичниками, плацентой и надпочечниками).
- Все другие прогестагенные соединения следует называть **«прогестинами»**.



Analysis 1.1. Comparison 1 Progesterone versus placebo or no treatment, Outcome 1 Miscarriage.

Review: Progesterone for treating threatened miscarriage

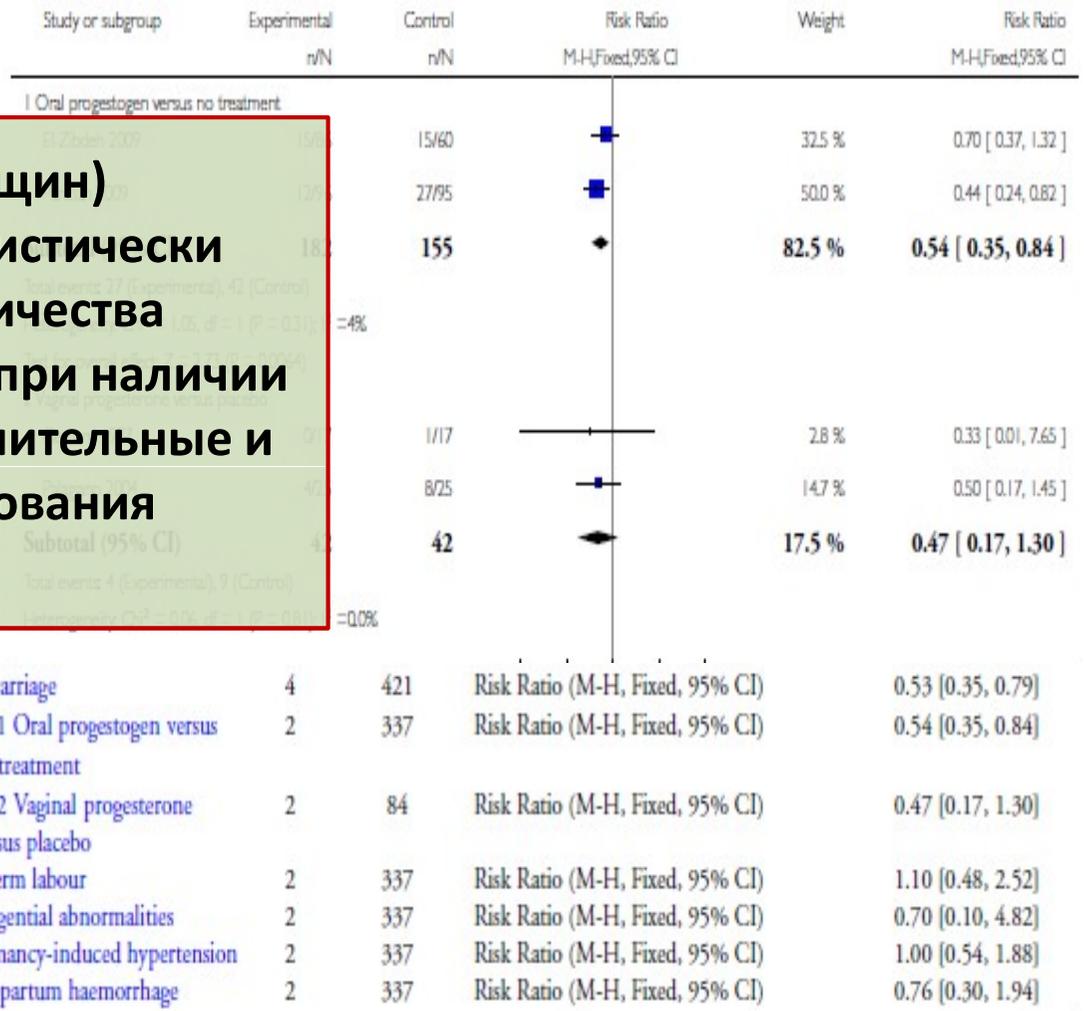
Comparison: 1 Progesterone versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Miscarriage

Progesterone for treating threatened miscarriage (Rev

Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA

**4 исследования (421 женщин)
 Мета анализ подтвердил статистически
 достоверное снижение количества
 самопроизвольных выкидышей при наличии
 кровянистых выделений (незначительные и
 умеренные) после использования
 дидрогестерона**



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published 2011, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

І Науково-практична конференція з міжнародною участю
 «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
 Вінниця



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage

December 2012

Терапія дидрогестероном була достовірно пов'язана з меншим кількістю викидів, менше сильної болі і успіхом винашивания вагітності до 20 тижнів у жінок з загроженим викидів.

I Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
Вінниця

ИССЛЕДОВАНИЕ SIEW 2014: РЕЗУЛЬТАТЫ, ВЫВОДЫ

	Показатели сывороточного прогестерона на 4-6 день терапии	Остановка кровотечения на 4-6 день терапии (% пациенток в группе)
Вагинальный прогестерон	113 нмоль/л	50% 
Дидрогестерон	57 нмоль/л	83% 

ВЫВОД: Нет связи между уровнями прогестерона в сыворотке и эффективностью гестагена, которая должна выражаться в виде купирования симптомов угрозы аборта

J. Y. S. Siew Matern Fetal Neonatal ID 504, p.243



	PROMISE 2015	Kumar 2014
Исследователь	Dr. Arri Coomarasamy Birmingham, UK	Dr. Ashok Kumar Delhi, India
Спонсор исследования	Imperial College, London, UK	Maulana Azad Medical College & Lok Nayak Hospital, India
Место проведения исследования	36 центров Великобритании и 9 – Нидерланды	Университетская клиника
Критерии включения	Необъяснимые выкидыши \geq 3 Возраст 18 - 39 лет Спонтанная беременность	Необъяснимые выкидыши \geq 3 Возраст 18 - 35 лет Спонтанная беременность
Начало терапии	После положительного теста на беременность в моче, не позднее, чем 6 недель гестации	После подтверждения СБ плода, 4-8 недель гестации
Разовая доза	400 мг ваг.прогестаген	10 мг дидрогестерон
Суточная доза	800 мг ваг.прогестаген	20 мг дидрогестерон
Окончание терапии	12 недель беременности	20 недель беременности



	PROMISE 2015 (Вагинальний прогестаген 800 мг/д)	Kumar 2014 (Дидрогестерон 20 мг/д)
РЕЗУЛЬТАТЫ	<p>Нет достоверного различия по:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Невынашиванию • Показателю живорождения <ul style="list-style-type: none"> • 65.8% (262/ 398) • 63.3% (271/ 428) плацебо (OR 1.04; 95% ДИ 0.94 to 1.15) • Эктопической беременности • Мертворождению 	<p>Есть достоверное снижение риска невынашивания (P=0.004):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6.9 % дидрогестерон • 16.8% плацебо <p>Срок родов (P=0.002)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 38.0 +/- 2.0 нед дидрогестерон • 37.2 +/- 2.4 нед плацебо
БЕЗОПАСНОСТЬ	<p>Нет отличий по неонатальным исходам между группами</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВПр (8/266 = 3.0%) • Плацебо (11 /276 = 4.0%) <p>RR, 0.75; 95% CI, 0.31 to 1.85).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипоспадия в группе ВПр • киста мочевого пузыря в группе плацебо 	<p>Дидрогестерон показал тенденцию к снижению (НД):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преждевременных родов • Кесареву сечению • Маловесных новорожденных • Задержки развития плода <p>Нет упоминания о нарушениях профиля безопасности</p>



Европейский Клуб гестагенов 2015:

Только дидрогестерон рекомендован для терапии и профилактики угрозы прерывания беременности

EVIDENCE-BASED
MEDICINE

Рекомендация 1. «Угрожающий выкидыш»: При применении дидрогестерона наблюдается сокращение частоты самопроизвольного выкидыша	Рекомендации на основе консенсуса [Wahabi 2011, Carp 2012]
Рекомендация 2. «Привычное невынашивание беременности»: При применении дидрогестерона снижается частота выкидышей	Рекомендации на основе консенсуса [Haas & Ramsey 2013, Kumar 2014]

A.E. Schindler. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens // Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–3



Применение дидрогестерона (ДДГ) в акушерстве – воплощение доказательной медицины



Министерство здравоохранения Украины
Винницкий национальный медицинский
университет имени Н.И. Пирогова
ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины"



Винница
2016

12-13
мая

Научно-практическая конференция
с международным участием
**Современные аспекты сохранения и
восстановления здоровья женщины**

Секции:

- Акушерство (перинатология, интенсивная терапия в акушерстве)
- Эндокринная гинекология
- Репродуктивная медицина
- Оперативная гинекология (онкогинекология)
- Инновационные методы образования с использованием симуляционных технологий



Контактная информация:

www.vnmu.edu.ua
www.medsim.com.ua
gynecology2@vnmu.edu.ua

Оргкомитет:

тел. +38 067 986-18-82
(проф. Дзись Наталья Петровна)
тел. +38 067 888-89-21
(ас. Вознюк Андрей)



Спасибо за
внимание



І Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»



12–13 травня 2016
Вінниця