

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
27.12.2013
Регистрационный № 120-1013

**МЕТОД ТЕРАПИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ
В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. М.П. Фомина, д-р мед. наук, проф. Т.С. Дивакова

Витебск 2013

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод терапии плацентарных нарушений в I и II триместрах беременности, использование которого позволит проводить лечение невынашивания, эффективно предупреждать гестационные осложнения III триместра (гестоз, синдром задержки роста плода), избежать полипрагмазии и искусственных попыток медикаментозного пролонгирования беременности при непреодолимых для лекарственной коррекции анатомических дефектах плацентации. Метод, изложенный в настоящей инструкции, обеспечит снижение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, благоприятно отразится на показателях младенческой заболеваемости и смертности.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, может применяться врачами-акушерами-гинекологами при оказании медицинской помощи беременным в I и II триместре гестации в учреждениях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Лекарственное средство, представляющее аналог природного прогестерона — дидрогестерон (таблетки 10 мг для приема внутрь).
2. Лекарственное средство с антиагрегационным, противовоспалительным действием, улучшающее маточный кровоток, снижающее маточную активность — ацетилсалициловая кислота (таблетки 75 мг для приема внутрь).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Прогрессирующая маточная беременность у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом:

- предыдущая беременность, сопровождавшаяся гестозом с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки роста плода, внутриутробной гибелью плода;

- состояния, связанные с дефицитом прогестерона, на фоне которых наступила маточная беременность (недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, яичниковая и смешанная гиперандрогения);

- операции на яичниках в анамнезе (резекция, односторонняя овариэктомия при гиповаскуляризации гравидарного желтого тела);

- операции на матке в анамнезе (гистерорезектоскопия с удалением субмукозной миомы, полипов эндометрия и внутриматочных синехий, метропластика при пороках развития, консервативная миомэктомия с проникновением в полость матки);

- хронический эндометрит;

- длительная гормональная (более 5 лет) и внутриматочная контрацепция;

- привычное невынашивание (2 и более выкидышей в анамнезе).

2. Осложненная прогрессирующая маточная беременность в I–II триместрах:

- аномалии развития матки (двуругая матка, перегородка в матке и т. д.), опухоли матки, деформирующие ее полость (субмукозная и интерстициальная миома);

- предлежание хориона/плаценты;
- многоплодная беременность;
- угрожающий и начавшийся выкидыш;
- один замерший плод из двойни;
- операции на яичниках и матке во время беременности.

3. Плацентарные нарушения во II триместре гестации по данным ультразвукового исследования и уровней маркёров ангиогенеза в сыворотке крови беременных.

4. Прогрессирующая маточная беременность на фоне экстрагенитальных заболеваний, обуславливающих васкулопатию:

- артериальная гипертензия;
- варикозная болезнь вен нижних конечностей;
- венозные тромбоэмболические осложнения;
- болезни эндокринной системы (сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, ожирение);
- хронические болезни почек (гломерулонефриты, пиелонефриты);
- системные поражения соединительной ткани (некротизирующие васкулопатии, системная красная волчанка);
- антифосфолипидный синдром и врождённые тромбофилии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Незрелая маточная беременность:

- анэмбриония (пустой плодный мешок диаметром более 20 мм);
- отсутствие сердцебиений у плода с 5 недель гестации.

2. Прогностические ультразвуковые признаки незрелой беременности:

- брадикардия у плода (менее 85 уд./мин) в 5–8 недель гестации по данным ультразвукового исследования;
- отсутствие визуализации желточного мешка в 5–10 недель гестации;
- кистозно-измененная структура плаценты.

3. Наличие эхографических маркёров хромосомных аномалий у плода:

- отставание копчико-теменного размера менее 5-го перцентиля от срока гестации;
- толщина воротникового пространства у плода в 11–14 недель гестации более 95-го перцентиля;
- отсутствие визуализации носовых костей у плода;
- отсутствие слияния амниона и хориона в сроке более 14 недель гестации.

4. Наличие аномального кариотипа у плода по данным биопсии ворсин хориона или диагностического амниоцентеза.

5. Наличие врожденных пороков развития у плода.

6. Вагинальные кровотечения неясной этиологии.

Общие противопоказания для приёма лекарственных средств указаны в прилагаемых к ним инструкциях по применению.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

При установлении показаний к использованию метода применяются схемы №№ 1, 2 в соответствии с приложениями 1, 2.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Использование метода не сопряжено с осложнениями для матери и плода.

В ходе применения метода терапии плацентарных нарушений в I и II триместрах беременности ошибками будут являться:

1. Увеличение общей дозы прогестерона путем одновременного назначения максимальных суточных доз дидрогестерона (20 мг/сут) с прогестероном для внутримышечного введения либо с микронизированным прогестероном для вагинального применения.

2. Многократная смена приема дидрогестерона на прогестерон с другими путями введения (внутримышечный, вагинальный) на протяжении I–II триместра беременности, связанная с отсутствием эффекта.

3. Внезапное прекращение приема лечебной дозы дидрогестерона, не связанное с непереносимостью лекарственного средства.

4. Увеличение суточной дозы ацетилсалициловой кислоты выше 75 мг/сут при сохранении гиперагрегации тромбоцитов у беременной по данным агрегатометрии.

Схема терапии плацентарных нарушений в I–II триместрах беременности

Прогрессирующая маточная беременность у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом:

- предыдущая беременность, сопровождавшаяся гестозом с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки роста плода, внутриутробной гибелью плода
- состояния, связанные с дефицитом прогестерона, на фоне которых наступила беременность (недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, яичниковая и смешанная гиперандрогения)
- операции на яичниках в анамнезе (резекция, односторонняя овариэктомия при гиповаскуляризации гравидарного желтого тела)
- операции на матке в анамнезе (гистерорезектоскопия, метропластика, консервативная миомэктомия с проникновением в полость матки)
- хронический эндометрит;
- длительная гормональная (более 5 лет) и внутриматочная контрацепция
- привычное невынашивание (2 и более выкидышей в анамнезе)



Осложненная прогрессирующая маточная беременность в I–II триместрах:

- аномалии развития матки (двурогая матка, перегородка в матке и т. д.), опухоли матки, деформирующие ее полость (субмукозная или интерстициальная миома)
- предлежание хориона / плаценты (менее 15 мм от внутреннего зева шейки матки)
- многоплодная беременность
- угрожающий и начавшийся выкидыш, подтвержденный 2D ультразвуковыми признаками невынашивания с 2D доплерометрией овариального кровотока (ретроплацентарные и/или субхориальные гематомы; отсутствие визуализации или гиповаскуляризация гравидарного желтого тела на яичниках с индексом резистентности более 0,5 до 7–10 недель гестации) и 3D доплерометрией плаценты до 15 недель гестации (индекс васкуляризации менее 10%, индекс кровотока более 95%)
- один замерший плод из двойни
- операции на яичниках и матке во время беременности.

СХЕМА № 1

- **дидрогестерон** по 10 мг 2 раза в сут внутрь до 16–20 недель беременности с последующим постепенным снижением дозы
- **ацетилсалициловая кислота** по 75 мг/сут внутрь с 13 по 26-ю неделю гестации при отсутствии ретроплацентарных/субхориальных гематом и/или кровянистых выделений из половых путей. При кровотечении из половых путей или выявлении «свежих» (1–2 сут) ретроплацентарных/субхориальных гематом прием начинают через 10–15 дней после остановки кровотечения

Плацентарные нарушения во II триместре беременности по данным ультразвукового исследования и уровня маркёров ангиогенеза:

- оболочечное и краевое прикрепление пуповины
- патологические скорости кровотока в маточных артериях с 18 недель гестации при 2D доплерометрии (индекс резистентности более 95%, наличие персистирующей раннедиастолической дикротической выемки в кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях или на стороне плацентации) (приложение 2, таблица 1)
- гиповаскуляризация плаценты с ее гиперперфузией при 3D доплерометрии до 15 недель гестации (индекс васкуляризации плаценты менее 10%, индекс кровотока плаценты более 95%) (приложение 2, таблица 2)
- уровень плацентарного фактора роста (PIGF) менее 0,5 МоМ, васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) более 2,5 МоМ, растворимого рецептора-1 к васкулярному эндотелиальному фактору роста (sVEGFR-1) более 2,5 МоМ в сыворотке крови беременных (приложение 2, таблица 3)

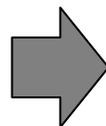


СХЕМА № 2
ацетилсалициловая кислота по 75 мг/сут
внутри с 13 по 26-ю
неделю беременности при
отсутствии
ретроплацентарных/
субхориальных гематом
и/или кровянистых
выделений из половых
путей. В случае
кровотечения из половых
путей или выявления
«свежих» (1–2 сут)
ретроплацентарных/
субхориальных гематом
прием ацетилсалициловой
кислоты начинают через
10–15 дней после
остановки кровотечения

Прогрессирующая маточная беременность на фоне экстрагенитальных заболеваний, обуславливающих васкулопатию:

- артериальная гипертензия
- варикозная болезнь вен нижних конечностей
- венозные тромбоэмболические осложнения
- болезни эндокринной системы (сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз аутоиммунный тиреоидит, ожирение)
- хронические болезни почек (гломерулонефриты, пиелонефриты)
- системные поражения соединительной ткани (некротизирующие васкулопатии, системная красная волчанка)

Таблица 1 — Индекс резистентности маточных артерий в 18–26 недель гестации

Недели гестации	Индекс резистентности маточных артерий		
	5‰	50‰	95‰
18	0,40	0,55	0,72
19	0,38	0,53	0,71
20	0,37	0,52	0,70
21	0,36	0,51	0,69
22	0,36	0,50	0,68
23	0,36	0,50	0,68
24	0,35	0,50	0,67
25	0,35	0,49	0,66
26	0,34	0,49	0,65

Таблица 2 — Индексы васкуляризации (VI) и кровотока (FI) плаценты в 7–15 недель гестации

Недели гестации	Индекс васкуляризации (VI), %		Индекс кровотока (FI)	
	10‰	50‰	50‰	95‰
7	7,2	18,8	34,2	37,1
8	14,7	22,8	38,5	55,6
9	15,7	24,0	39,7	55,6
10	16,0	26,0	39,7	55,6
11	19,4	28,5	43,8	59,8
12	15,0	23,6	42,6	58,0
13	15,0	18,7	42,9	43,9
14	18,2	21,8	43,3	43,9
15	19,1	24,2	50,7	54,0

Таблица 3 — Медианы концентраций маркёров ангиогенеза в сыворотке крови беременных при неосложненной беременности

Недели гестации	PlGF, пг/мл	VEGF, пг/мл	sVEGFR-1, пг/мл
11	0	0	0
12	14,8	0	0
13	35,5	0	0
14	56,3	0	0
15	77,0	0	0
16	97,7	0	7,2
17	118,5	2,1	161,5
18	139,2	7,5	315,8
19	159,9	12,9	470,1
20	180,7	18,3	624,4
21	201,4	23,8	778,7
22	222,1	29,2	933,0

Примечание: МоМ (кратное медианы) рассчитывается по формуле:

$$\text{МоМ} = \frac{\text{Концентрация в сыворотке крови беременной}}{\text{Медиана концентрации для установленного срока беременности}}$$