

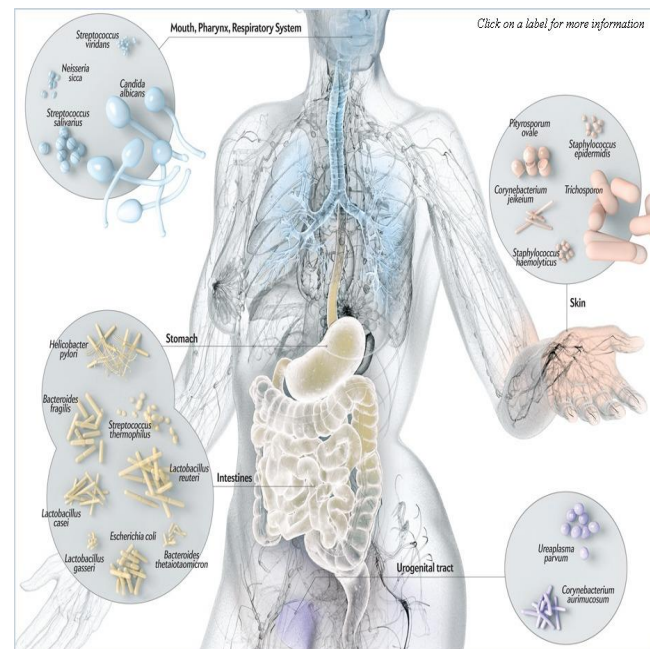


# Адекватная прегравидарная подготовка пациенток группы высокого риска. МАРС и не только...



**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА  
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**

Утвержден Протоколом №4П-16 Президиума Правления  
Междисциплинарной ассоциации специалистов  
репродуктивной медицины (МАРС)  
от 28 июня 2016 года



С.н.с...к.м.н.И.В.Данькова

ФГБУ НИИ ОММ

Г.Екатеринбург, 2019

# Прегавидарная подготовка Клинический протокол

- Прегавидарное обследование и подготовка условно здоровых пар
- Дополнительные мероприятия у женщин с гинекологическими заболеваниями и отягощенным акушерским анамнезом
- Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с экстрагенитальными заболеваниями
- Прегавидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности

Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.-сост. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 48 с.



# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ



## Ключевые рекомендации

Лечение ВЗОМТ.

В рамках ПП необходимо диагностировать и лечить все формы ВЗОМТ (включая цервициты), вплоть до полной коррекции цитокинового баланса Th1/Th2С и восстановления микробиоценоза половых путей



**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА  
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**

Утвержден Протоколом №47-16 Президиума Правления  
Междисциплинарной ассоциации специалистов  
репродуктивной медицины (МАРС)  
от 28 июня 2016 года

## 2.7. Коррекция вагинального микробиоценоза

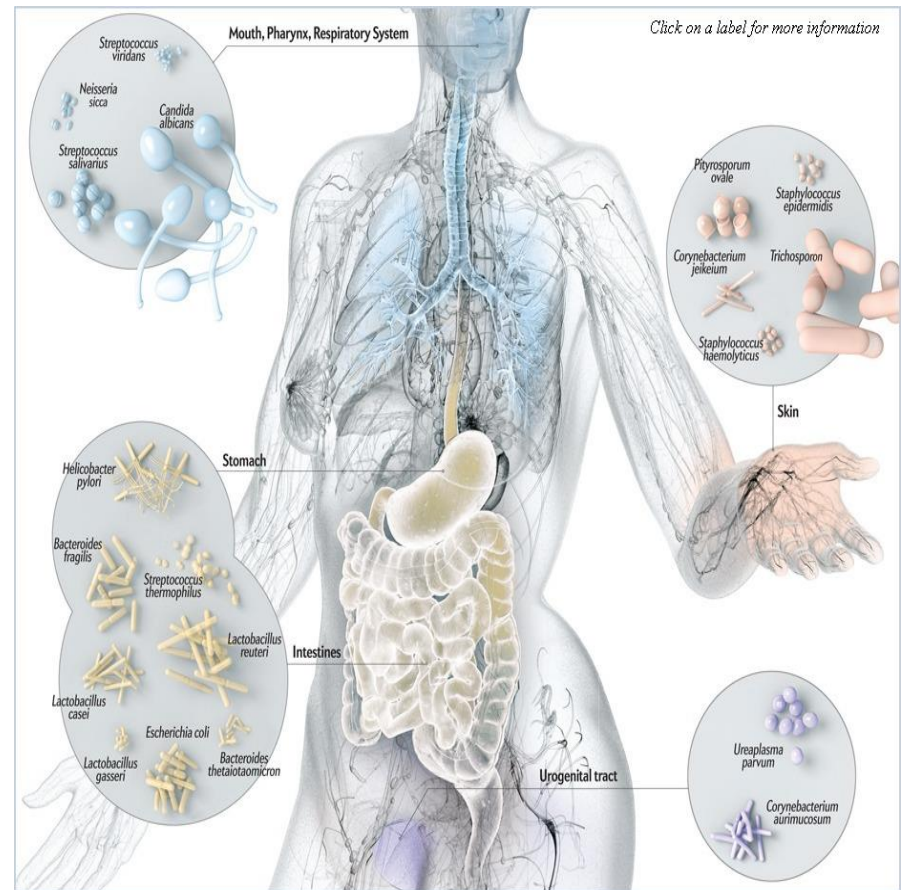
- **Этап 0.** Устранение экзогенных и эндогенных факторов, провоцирующих нарушение микро- биоценоза, в том числе дефектов мышечной основы тазового дна («зияющий» вход во влагалище).
- **Этап I.** Антимикробная терапия для уничтожения условно-патогенных микроорганизмов. Оптимально использовать антисептические средства, не вызывающие, в отличие от антибиотиков, формирования полимикробной резистентности; предпочтительны антисептики, сохраняющие функциональную активность лактобактерий (например, хлоргексидин).
- **Этап II.** Восстановление пула нормальной лактофлоры с помощью органических кислот (например, препаратов молочной кислоты, аскорбиновой кислоты для интравагинального применения), пребиотических и/или пробиотических средств.



# Human Microbiome Project 2008



- Полное генотипирование нормофлоры человека
- Определение состава нормофлоры в различных биотопах
- Влияние нормофлоры на здоровье человека
- Создание инструментов и технологий для оценки микрофлоры человека





# Исследование микробиома влагалища в течение беременности – новое направление в проекте «Микробиом человека»

## Human Microbiome Project

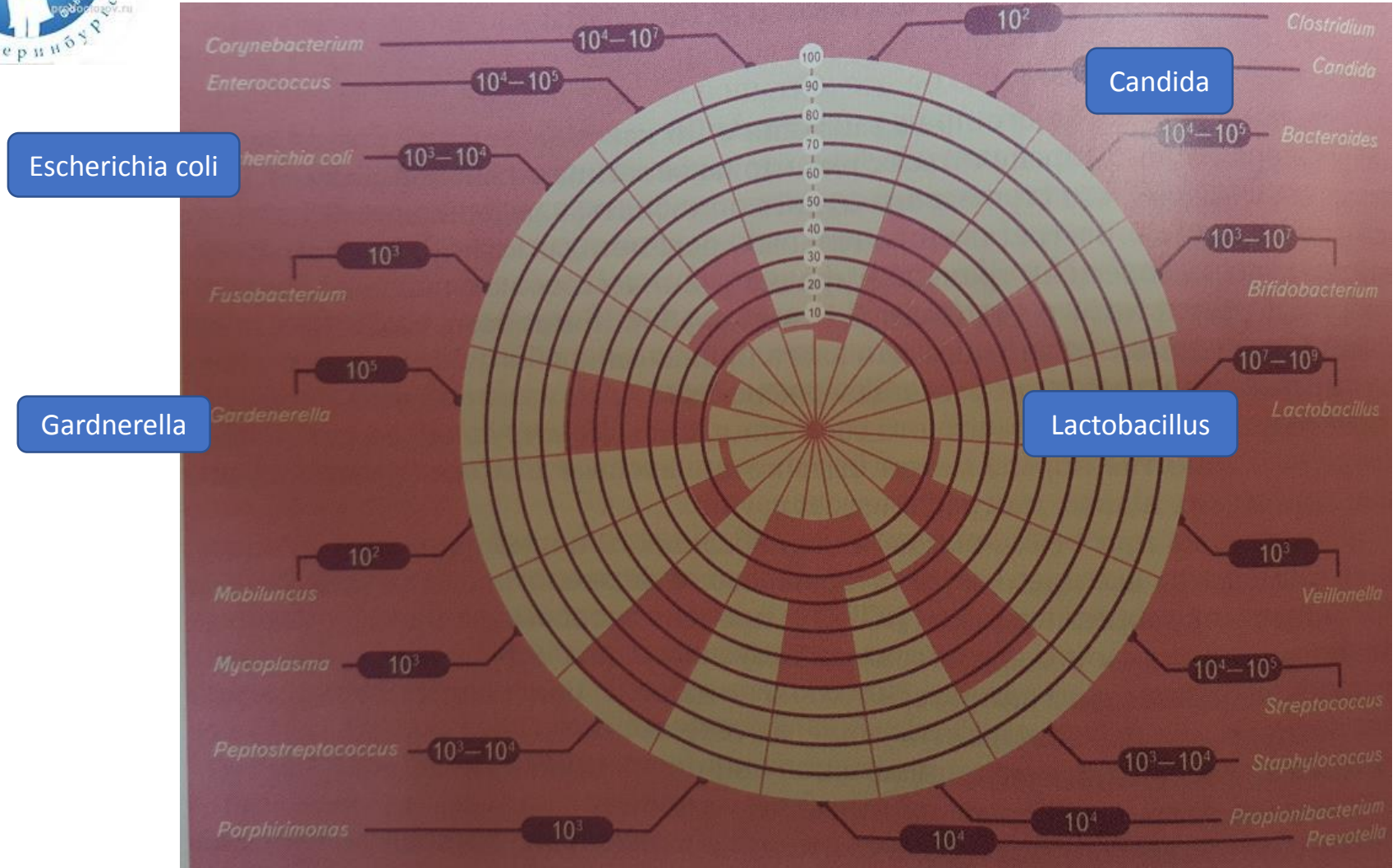


- Как изменяется микробиом женщины в течение беременности?
- Как микробиом воздействует на иммунную систему беременной?
- Каким образом иммунная система и микробиом беременной влияют на риск преждевременных родов, становление микрофлоры новорожденного и его здоровье?
- С помощью каких механизмов микробиом оказывает воздействие на женский урогенитальный тракт?





# Спектр микрофлоры влагалища здоровой женщины



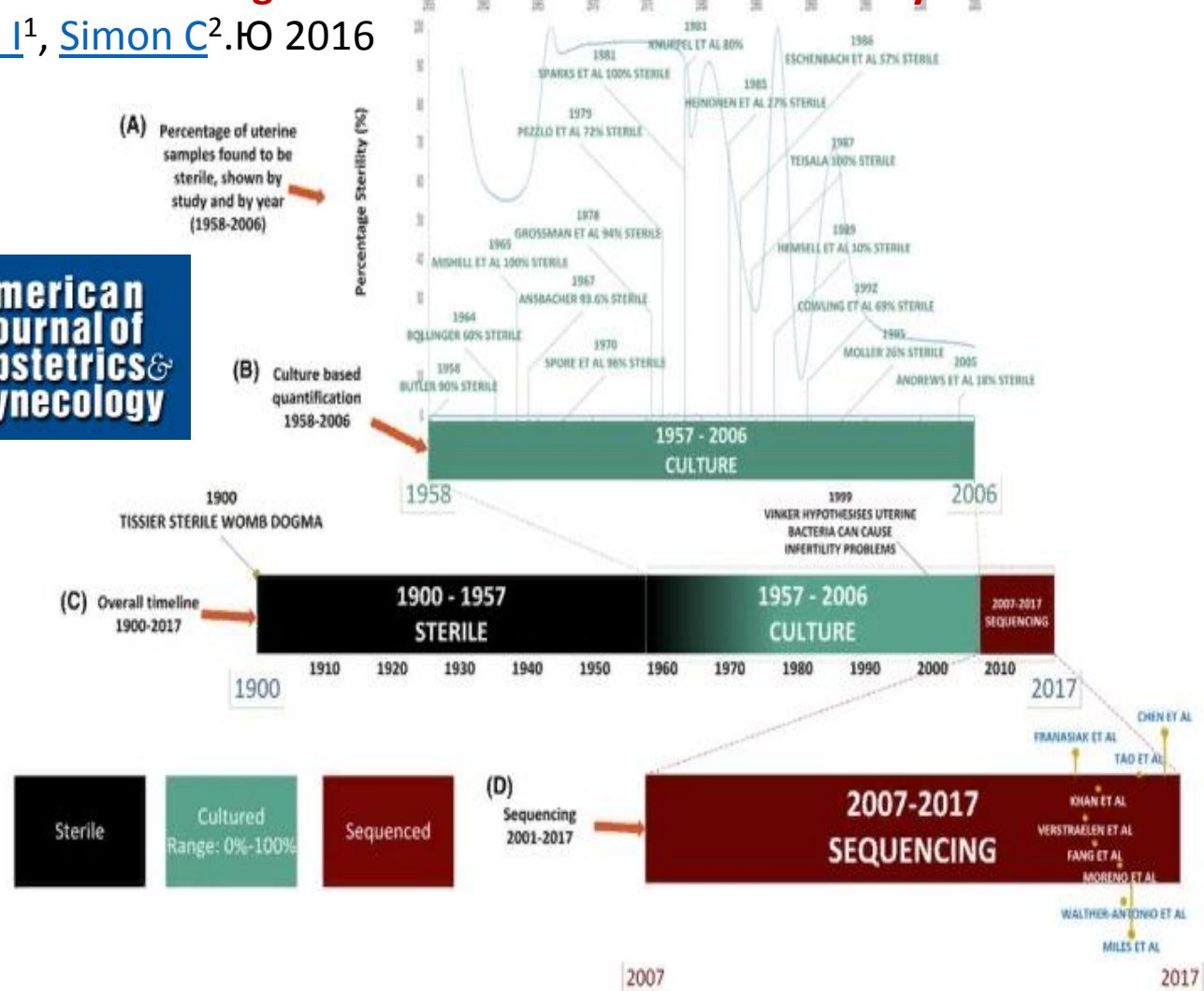
Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. – 2-е изд. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Status Praesens, 2016, стр.253.



# Микробиота полости матки

Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility.

[Moreno I](#)<sup>1</sup>, [Simon C](#)<sup>2</sup>. Ю 2016







# Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility.



[Moreno I](#)<sup>1</sup>, [Simon C](#)<sup>2</sup>. Ю 2016



- Technical advances in massive parallel sequencing have allowed the characterization of the whole reproductive tract microbiome in all the compartments beyond the vagina. **The microbiota in the uterine cavity seem to be a continuum from the microbiota in the vagina, but several works have reported significant differences between vaginal and endometrial microbiota, highlighting the relevance of assessing the upper genital tract microbiota to better understand the potential roles of bacteria in the physiological and pathological processes taking place in the uterine cavity, including embryo implantation, pregnancy maintenance, and other gynecological diseases.** However, the study of the endometrial microbiota, as with other low-biomass microbiota, presents important hurdles because, due to the small amount of starting material, they are easily contaminated by exogenous bacterial DNA. For this reason, careful and appropriate investigation of the endometrial microbiota is of outstanding importance to detect uterine dysbiosis that may impact the reproductive function.



# Микробиота полости матки

Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility.

[Moreno I](#)<sup>1</sup>, [Simon C](#)<sup>2</sup>.Ю 2016

## Сравнение популяций эндометриальной и вагинальной микробиоты фертильных женщин

**AJOG** American Journal of Obstetrics Gynecology

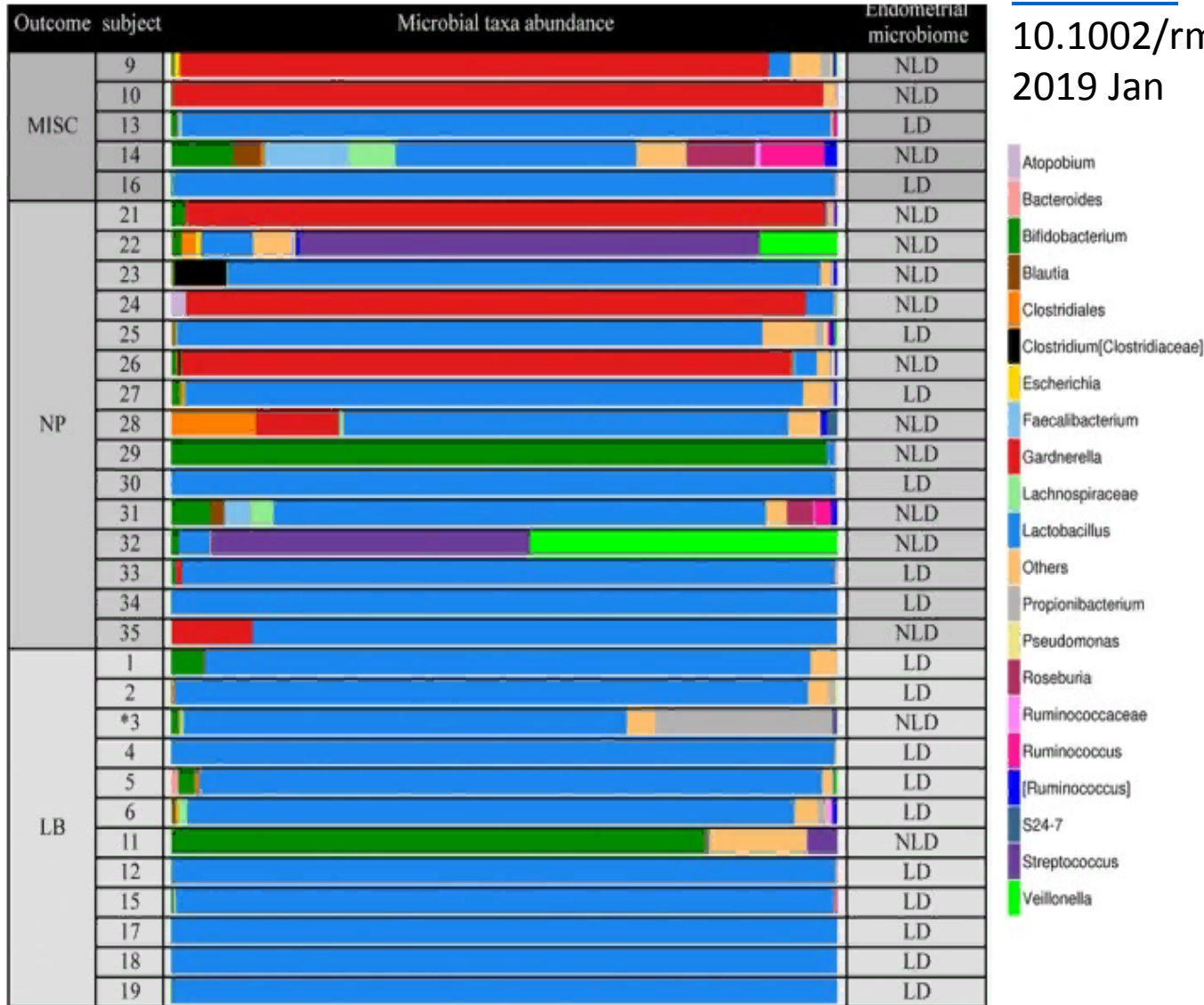
### Comparison of average bacterial communities found in endometrial and vaginal microbiota in fertile woman

Moreno I, Coulter F.M., Villa F. Evidence that the endometrial microbiome has an effect on implantation success or failure. Am J of Obstetrics and Gynecology - 2016, Vol. 215, N 1, P. 69-73

Category	Species	Relative Abundance (%)
Vagina	Lactobacillus	~85
	Other	~15
Endometrium	Lactobacillus	~75
	Other	~25

# Микробиота полости матки

[Moreno I<sup>1,2</sup>, Simon C<sup>1,2,3,4,5</sup>. \*Reprod Med Biol.\* 2018 Nov 1;18\(1\):40-50. doi: 10.1002/rmb2.12249. eCollection 2019 Jan](#)



The abundance of *Lactobacilli* in endometrial fluid samples is associated with reproductive outcomes in ART patients. Reprinted from Moreno et al,<sup>10</sup> with permission from Elsevier

# Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction.



Moreno I<sup>1,2</sup>, Simon C<sup>1,2,3,4,5</sup> The female reproductive tract contains an active microbiome comprising mainly bacteria from the *Lactobacillus* genus, which is associated with a healthy microbiome state. However, spatio-temporal fluctuations of this microbiome that occur in response to internal and external factors may impact the physiology of the reproductive tract organs and even lead to pathological states.

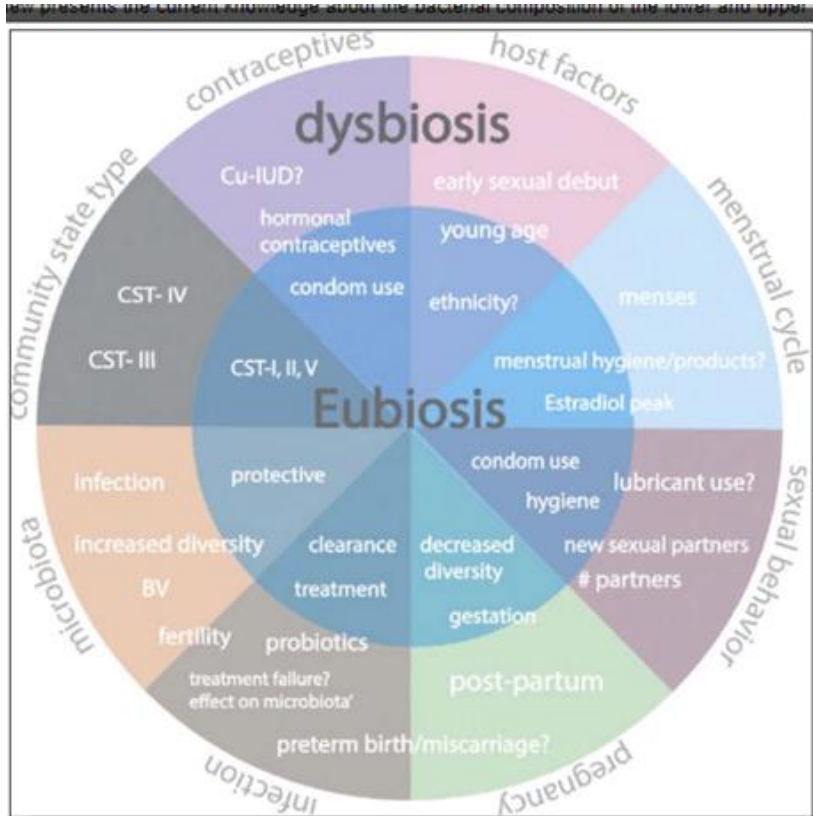


Figure 1

Factors influencing the composition of the cervicovaginal microbiota. Reprinted from Kroon et al, with permission from Elsevier

[Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction](#)  
Reprod Med Biol. 2019 Jan;18(1):40-50.

The female reproductive tract contains an active microbiome comprising mainly bacteria from the *Lactobacillus* genus, which is associated with a healthy microbiome state. However, spatio-temporal fluctuations of this microbiome that occur in response to internal and external factors may impact the physiology of the reproductive tract organs and even lead to pathological states.

*Женский репродуктивный тракт содержит активный микробиом, состоящий в основном из бактерий рода Lactobacillus, который связан со здоровым состоянием микробиома. Однако пространственно-временные колебания этого микробиома, возникающие в ответ на внутренние и внешние факторы могут влиять на физиологию органов репродуктивного тракта и, даже, привести к патологическим состояниям.*



# Микрофлора полости матки?

Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь?

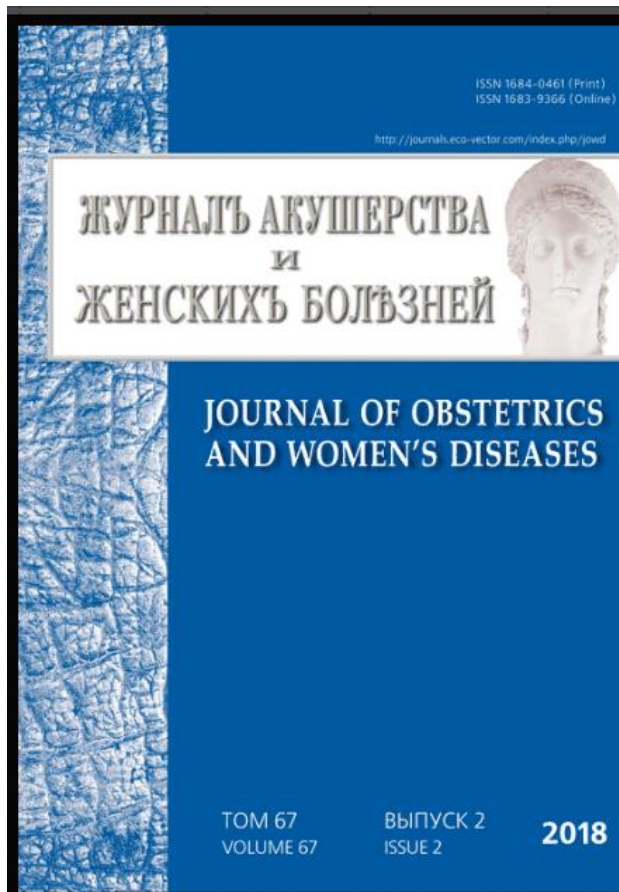
Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., 2018



107 пациенток с одной и более неэффективными попытками ЭКО

- **Результаты.** В эндометрии пациенток группы I значительно чаще, по сравнению с группами II и III, определялись *Lactobacillus* spp. (85,7 % против 50 и 46,6 % соответственно) и *Eubacterium* spp. (78,6 % против 25 и 35,6 % соответственно). В то же время в группах II и III значительно чаще, по сравнению с группой I, выявлялись бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (50 и 64,4 % против 35,7 % соответственно) и *Streptococcus* spp. (55 и 56,2 % против 7,1 % соответственно). Количественное содержание лактобацилл и бактерий рода *Eubacterium* было также значительно выше в образцах эндометрия у женщин группы I, чем у женщин групп II и III, в то время как содержание энтеробактерий и стрептококков было значительно выше у женщин с ХЭ, чем у женщин без ХЭ.

- **Заключение.** Преобладающей микрофлорой полости матки у женщин без ХЭ являются *Lactobacillus* spp. и *Eubacterium* spp. Развитие хронического воспаления ассоциировано с увеличением частоты и количественного содержания *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.







## Бактериальный вагиноз - причина преждевременных родов

- ❖ Бактериальный вагиноз негативно влияет на все фазы репродуктивной жизни, при зачатии, на протяжении всей беременности.
- ❖ Бактериальный вагиноз связан с развитием инфекции и такими акушерскими осложнениями, как хориоамнионит и преждевременные роды
- ❖ Превалирование анаэробов, продуцирующих вредоносные вещества, которые запускают воспалительный процесс – интерлейкины 1(IL1 и IL8 ).
- ❖ Бактериальный вагиноз может влиять на фертильность, и приводить к трубному бесплодию.

*P. Mastromarino, R. Hemalatha, A. Barbonetti Indian. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. J Med Res. 2014 Nov; 140(Suppl 1): S91–S97*



# Бактериальный вагиноз – причина патологии беременности, даже при отсутствии симптомов



У каждой **пятой** беременной женщины в развитых странах выявляется бактериальный вагиноз (БВ)

- ❖ Риск спонтанного невынашивания **удваивается**
- ❖ Риск преждевременных родов значительно возрастает
- ❖ Возрастает риск преждевременного излития околоплодных вод до 28 недель
- ❖ Увеличивается риск инфицирования амниотической жидкости
- ❖ В 50% случаях бактериальный вагиноз протекает бессимптомно

*Dover SE, Aroutcheva AA. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. Int. J. Probiotics Prebiotics, 2008, 3 (4), 219-230*

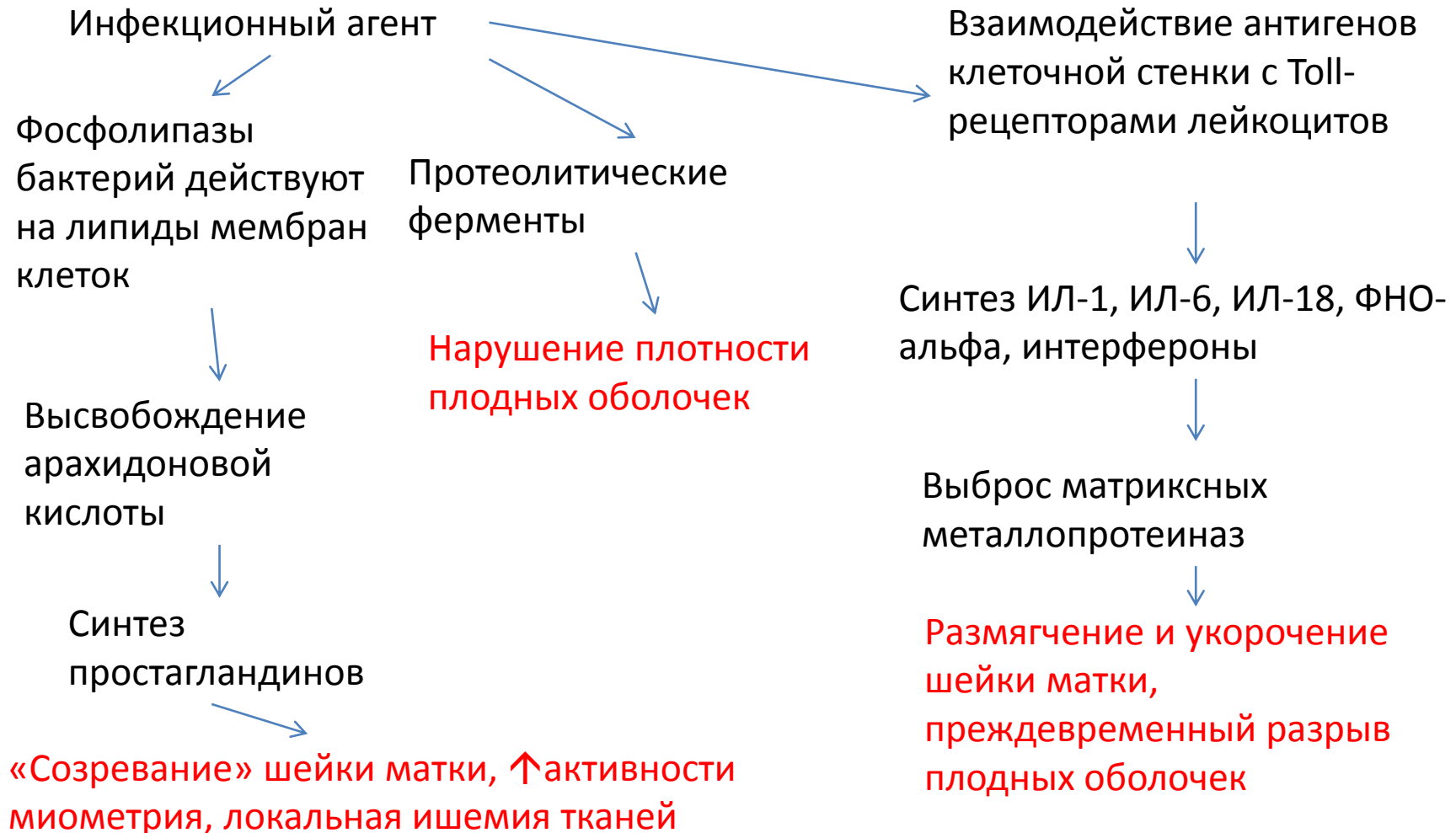
*Verstraelen H, Verhelst R Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that L. crispatus promotes the stability of the normal vaginal microflora and that L. gasseri and/or L. iners are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. BMC Microbiol., 2009, 9:116*

*McGregor, James A., Janice I. French. Bacterial Vaginosis in Pregnancy.*

*Obstetrical & Gynecological Survey: May 2000 - Volume 55 - Issue 5 - pp 1-19*



# Механизм воздействия инфекционного агента<sup>1</sup>



1. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов,<sup>1</sup>



- **Пациентки группы высокого риска:**
- Привычное невынашивание
- Перинатальные потери
- Многоплодная беременность
- ИЦН
- Пациентки возле ВРТ и др.....

- **Многоцентровые исследования:**
- Вульвовагинальный кандидоз
- Бактериальный вагиноз
- Эубиотики
- Препараты прогестерона



# Глазами фармаколога

Особое значение местная терапия приобретает при локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитах, вагинитах и цервицитах или обострениях хронических процессов во влагалище и шейке матки. Преимуществами локальной терапии являются минимальный риск возникновения побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность применения у беременных, кормящих женщин и женщин с экстрагенитальной патологией.

**При этом идеальный препарат для влагалищного введения в терапии вагинальной инфекции должен соответствовать следующим требованиям:**

- 1) выраженное действие на грамнегативную и грампозитивную палочковую и кокковую флору, анаэробы, влагалищную трихомонаду;
- 2) создание высокой концентрации препарата в очаге воспаления;
- 3) быстрый клинический эффект: устранение симптомов воспаления (зуда, жжения, обильных белей);
- 4) предупреждение роста грибов, в т.ч. и вследствие нерациональной антибиотикотерапии;
- 5) отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору и кислотность влагалища, содействие их восстановлению;
- 6) отсутствие системной адсорбции, обуславливающей побочные эффекты на органы и системы организма женщины;
- 7) возможность применения у беременных с минимальным воздействием на плод и на новорожденного в период кормления грудью;
- 8) возможность применения у женщин разных возрастных групп, а также при наличии сопутствующей патологии (заболевания печени, крови, центральной нервной системы [ЦНС]), сахарный диабет);
- 9) высокая комплаентность (добровольное следование предписанному режиму применения);
- 10) удобство и простота применения;
- 11) частота применения – один раз в сутки;
- 12) наличие в составе нескольких действующих веществ, предупреждающее полипрагмазию (медикаментозную нагрузку).





# Глазами фармаколога

Терапевтический эффект 5-нитроимидазолов опосредуется биохимическим восстановлением 5-нитрогруппы внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа, взаимодействуя с ДНК клетки микроорганизмов, ингибирует синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий, грибов или простейших.

Существует альтернативный вариант, обладающий большим потенциалом, — терапия местными формами метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день или 750 мг ежедневно. (Духанин А.С., 2015-2018)

Метронидазол считается «золотым стандартом» лечения вагинальных инфекций и входит в международные и российские стандарты лечения и входит в состав:1.

Европейское руководство IUSTI/ВОЗ

Рекомендации CDC (агентства Министерства здравоохранения США)

Рекомендации РОАГ

Рекомендации РОДВК



# Метронидазол: сберегает лактобактерии и уничтожает патогенную микрофлору<sup>1</sup>

Микробиота	АМП	АНТИБИОТИКИ			Патология
	Метронидазол	Клиндамицин	Неомицин	Полимиксин В	
Анаэробная инфекция	+ бактерицидный	+ бактериостатический	-	-	Бактериальный вагиноз
Гарднереллы	+ бактерицидный	+ бактериостатический	-	-	
<i>L. crispatis</i> *	-	+	-	-	
<i>L. Gasseri</i> *	-	+	-	-	
<i>L. Jensenii</i> *	-	+	-	-	Аэробный вагинит**
Аэробная инфекция	-	+	+	+	

\*Перекись-продуцирующие штаммы лактобактерий, которые в первую очередь обеспечивают низкий уровень pH влагалищного секрета (< 4,5) — одного из главных факторов колонизационной резистентности влагалища [Africa C. et al. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014. Vol. 11. N 7. P. 6979-7000]

\*\* Распространенность у женщин репродуктивного возраста среди вагинальных инфекций составляет 2-8% [Кира Е.Ф., Гинекология. 2010; 1: 12-15].

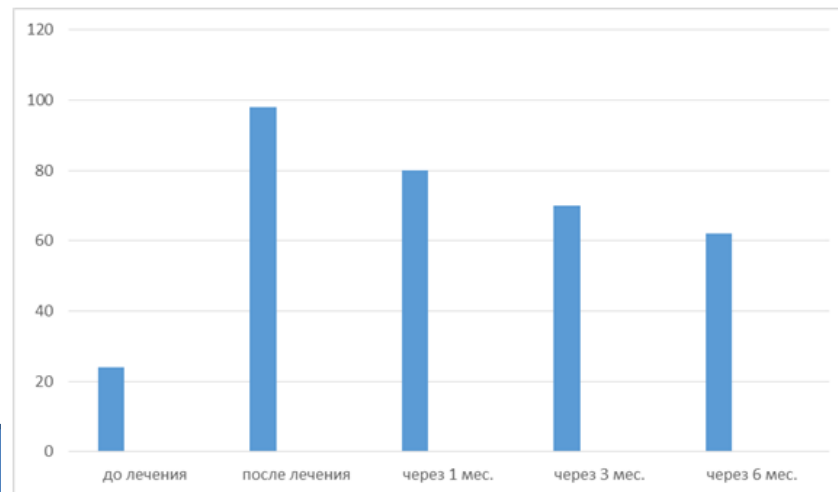
1. Адаптировано из: Neut C. Topical treatment of infectious vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic drugs on the growth of normal vaginal Lactobacillus Strains. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 5, 173-180.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клиндацин Б Пролонг ЛП-001855
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Полижинакс П N011782/01
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран П N014405/01

# Глазами фармаколога и не только



## Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ  
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>2,3</sup>



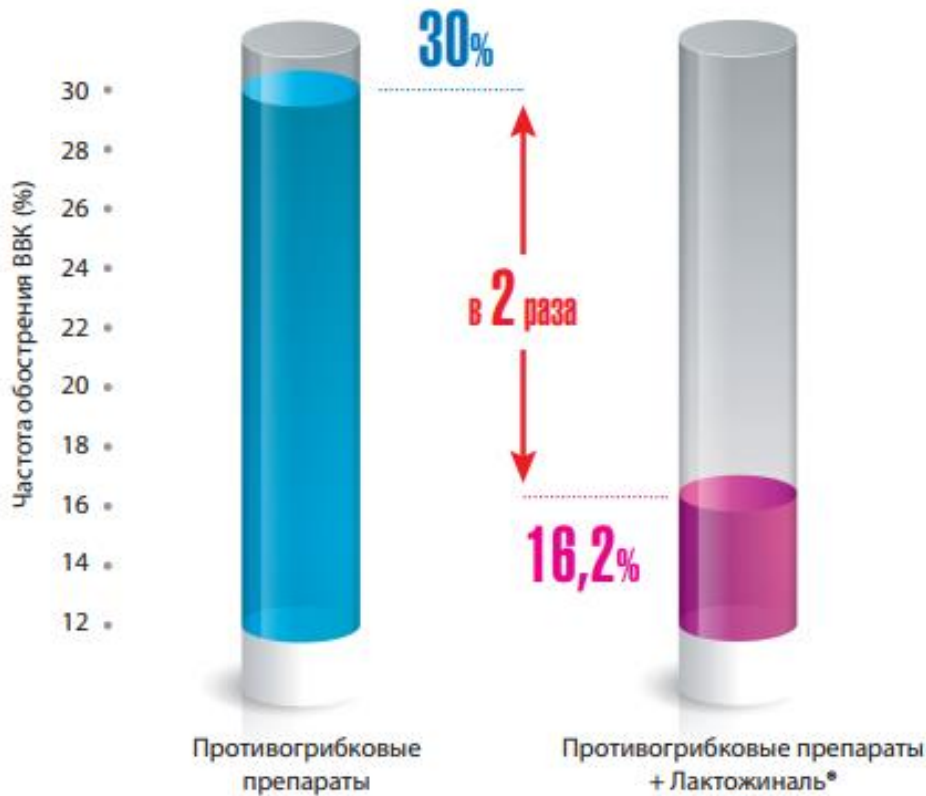
По данным Минаева Н. Н., Провоторовой Т. В. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом // Молодой ученый. — 2015. — №6. — С. 283-287. — URL <https://moluch.ru/archive/86/16389/>: клинические изоляты лактобацилл оказались устойчивыми к препарату в 62 % случаев. Таким образом, Нео-пенотран не нарушает количественного и качественного состава нормобиоты в целом.

Глазами практикующего врача: широкий спектр действия, эффективность и безопасность в гинекологической практике при беременности высокого риска



# Препарат Лактожиналь® снижает риск развития рецидива вульвовагинального кандидоза в 2 раза

Результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ (n=154)



Башмакова Н. В., Волкова Н. Ю., Гнатко Е. П. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования Револакт). *Акушерство и гинекология*. 2017, №6, стр. 113–120.

# The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health

[Gilda Tachedjian<sup>abcd</sup>](#) [Muriel Aldunate<sup>ab</sup>](#) [Catronia S. Bradshaw<sup>ef</sup>](#) [Richard A. Cone<sup>g</sup>](#)

<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>

In contrast to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, [lactic acid](#) at physiological concentrations (e.g. 110 mM) even at pH 4.5 mediates a potent 10<sup>6</sup>-fold decrease in the viability of 17 different BV-associated bacteria while not affecting the viability of four vaginal *Lactobacillus* spp. in vitro. Notably the antimicrobial activity of lactic acid is orders of magnitude greater than media acidified to pH 4.5 with HCl alone, or with [acetic acid](#), and the bactericidal activity is mediated by the protonated form of lactic acid, not the lactate anion. In addition, in close to ex vivo conditions, lactic acid alone, without bacteriocins, is effective against BV-microbes in BV secretions (Kevin DeLong, unpublished data).

В отличие от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, молочная кислота в физиологических концентрациях (например, 110 мм) даже при pH 4,5 опосредует мощное 10\*6-кратное снижение жизнеспособности 17 различных BV-ассоциированных бактерий, не влияя при этом на жизнеспособность четырех влагалищных *Lactobacillus* spp. in vitro. В частности, антимикробная активность молочной кислоты на порядки выше, чем среды, подкисленной до pH 4,5 только HCl или уксусной кислотой, а бактерицидная активность опосредована протонированной формой молочной кислоты, а не анионом лактата. К тому же, in vivo, молочная кислота самостоятельно, без бактериоцинов, эффективна против БВ-микробов (Kevin DeLong).



# Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy.

## EFFPRO, a randomized controlled trial.

Oral L/rhamnosus GR-1 and L reuteri RC-14 ( $10^9$  colony-forming units)

Am J Obstet Gynecol. 2016 Jun 21. pii: S0002-9378(16)30360-X.

Do10.1016/j.ajog.2016.06.021.



[Gille C](#)<sup>1</sup>, [Böer B](#)<sup>2</sup>, [Marschal M](#)<sup>3</sup>, [Urschitz MS](#)<sup>4</sup>, [Heinecke V](#)<sup>5</sup>, [Hund V](#)<sup>6</sup>, [Speidel S](#)<sup>1</sup>,  
[Tarnow I](#)<sup>7</sup>, [Mylonas I](#)<sup>8</sup>, [Franz A](#)<sup>1</sup>, [Engel C](#)<sup>9</sup>, [Poets CF](#)<sup>10</sup>.

*Randomized, placebo-controlled, triple-blind, parallel group trial*

**Probiotics are effective in the treatment of bacterial vaginosis in women who were not pregnant; studies in pregnant woman are missing.**



The proportion of normal vaginal microbiota decreased from 82.6 to 77.8% in the treatment group and from 79.1 to 74.3% in the placebo group, with no significant difference across groups after intervention ( $P=.297$ ).

# The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health



Gilda Tachedjian<sup>abcd</sup> Muriel Aldunate<sup>ab</sup> Catronia S. Bradshaw<sup>ef</sup> Richard A. Cone<sup>g</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>

Lactic acid and not H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is active against bacterial STIs. Lactic acid production by *L. crispatus* and *L. gasseri*, and not H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, inactivates *Chlamydia trachomatis*, and *Neisseria gonorrhoeae* as well as *Escherichia coli* in vitro. Lactic acid, produced by *L. crispatus*, targets the growth of bacteria in living tissue, as demonstrated by inhibition of *N. gonorrhoeae* and *Gardnerella vaginalis*, in a porcine vaginal mucosa model. These in vitro and ex vivo studies suggest that lactic acid either delivered directly or by a **probiotic** strain has the potential to maintain vaginal eubiosis or to reverse dysbiosis and protect against bacterial STIs. The early clinical studies, showing that women with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producing lactobacilli are at reduced risk of dysbiotic microbiota, indirectly suggest that this association might arise from **vaginal microbiota** dominated by *Lactobacillus* spp., such as *L. crispatus*, that can produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> under aerobic conditions.

Молочная кислота, а не H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> активна против бактериальных ИППП. Производство молочной кислоты *L. crispatus* и *L. gasseri*, а не H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, инактивирует *Chlamydia trachomatis*, и *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Escherichia coli* in vitro. Молочная кислота, вырабатываемая *L. crispatus*, нацелена на рост бактерий в живой ткани, о чем свидетельствует ингибирование *N. gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*, в модели слизистой оболочки влагалища свиньи.



# **The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a doubleblind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy**

**Barthow et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2016)**



*Christine Barthow<sup>1\*</sup>, Kristin Wickens<sup>1</sup>, Thorsten Stanley<sup>2</sup>, Edwin A. Mitchell<sup>3</sup>, Robyn Maude<sup>4</sup>, Peter Abels<sup>5</sup>, Gordon Purdie<sup>6</sup>, Rinki Murphy<sup>7</sup>, Peter Stone<sup>8</sup>, Janice Kang<sup>1</sup>, Fiona Hood<sup>1</sup>, Judy Rowden<sup>3</sup>, Phillipa Barnes<sup>1</sup>, Penny Fitzharris<sup>9</sup>, Jeffrey Craig<sup>10</sup>, Rebecca F. Slykerman<sup>3</sup> and Julian Crane<sup>1</sup>*

This includes the different timeframe for the of the intervention (14–16 weeks gestation compared to 36 weeks gestation previously), with only the women receiving the probiotic supplementation (compared to both women and infant previously), and final allergic outcomes will be measured at age 12 months (compared to 24 months previously).

New Zealand, 2016



## 2.7. Коррекция вагинального микробиоценоза



**MARC**

«Междисциплинарная  
ассоциация специалистов  
репродуктивной медицины»

- **Этап 0.** Устранение экзогенных и эндогенных факторов, провоцирующих нарушение микро- биоценоза, в том числе дефектов мышечной основы тазового дна («зияющий» вход во влагалище).
- **Этап I.** Антимикробная терапия для уничтожения условно-патогенных микроорганизмов. Оптимально использовать антисептические средства, не вызывающие, в отличие от антибиотиков, формирования полимикробной резистентности; предпочтительны антисептики, сохраняющие функциональную активность лактобактерий (например, хлоргексидин).
- **Этап II.** Восстановление пула нормальной лактофлоры с помощью органических кислот (например, препаратов молочной кислоты, аскорбиновой кислоты для интравагинального применения), пребиотических и/или пробиотических средств.



# Антибактериальная терапия всегда должна сопровождаться восполнением интимной микрофлоры

Антибактериальная терапия с учетом чувствительности



Восполнение нормальной микрофлоры влагалища



# Лактожиналь – единственный пробиотик с зарегистрированным показанием – профилактика рецидивов ВВК

## Показания к применению

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии бактериального вагиноза; при подготовке к проведению плановых гинекологических операций; при предродовой подготовке беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза.

Профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза (включая обострения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза) после местной и/или системной терапии противогрибковыми препаратами.

Разрешен при  
беременности!

*Инструкция по применению лекарственного  
препарата для медицинского применения  
Лактожиналь®*

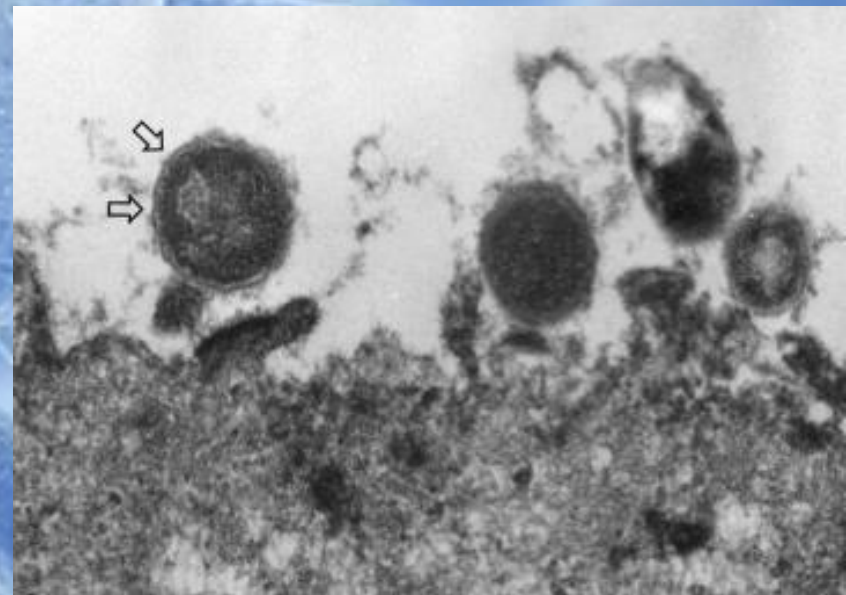


## Состав микробиоценоза влагалища клинически здоровой женщины

---

### Вагинальная микроэкосистема:

- Постоянно обитающие микроорганизмы (индигенная микрофлора);
- Транзиторная (аллохтонная) микрофлора (3-5 %).



# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ



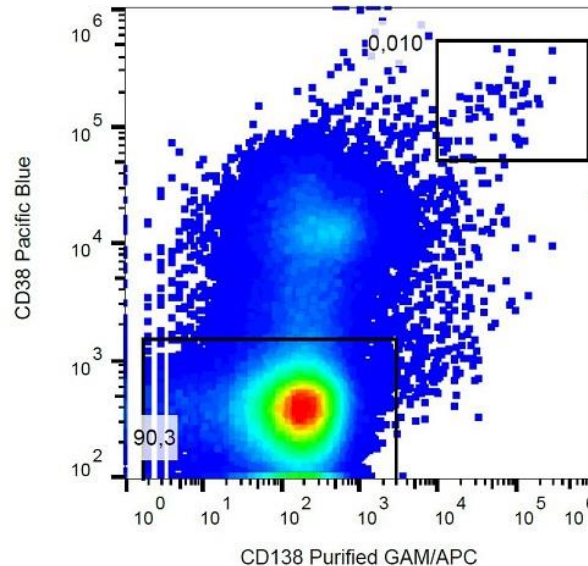
## Ключевые рекомендации

- **Выявление и лечение гинекологических заболеваний.** Гинекологические заболевания снижают вероятность зачатия, повышают гестационные риски для матери и плода, поэтому необходимо провести адекватное лечение женщины до наступления беременности<sup>A</sup>.
- **Контрацепция в период лечения.** В рамках ПП пациенткам с гинекологическими заболеваниями необходима временная контрацепция в течение всего периода лечения<sup>A</sup>.
- **Устранение дефицита прогестерона.** Разнообразие физиологических эффектов эндогенного прогестерона обуславливает необходимость коррекции прогестеронодефицита, а также восстановления двухфазности менструального цикла при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ)<sup>A</sup>.

# 3.1. Восстановление эндометрия

## Ключевые рекомендации

- Диагноз хронического эндометрита после завершения неразвивающейся беременности устанавливают по факту наличия в анамнезе замершей беременности — **дополнительные диагностические мероприятия в виде гистероскопии с пайпель-биопсией проводят для установления этиологии хронического эндометрита** (см. раздел 3.4.3 «Хронический эндометрит»).
- При отсутствии других органических заболеваний эндометрия и причинно-значимого инфекта, вызвавшего изменения эндометрия (см. раздел 3.4.3 «Хронический эндометрит»), следует говорить об **аутоиммунном хроническом эндометрите**, наиболее часто сопровождающемся недостаточной секреторной трансформацией эндометрия во второй фазе менструального цикла (толщина не превышает 8 мм).



CD-138

(плазматические  
клетки)

## 3.1. Восстановление эндометрия



### Ключевые рекомендации

**Программа лечения тонкого эндометрия** у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности или неудачными попытками ЭКО, а также после проведения гистероскопии с разрушением внутриматочных синехий, перегородки или удаления миоматозного узла на этапе прегравидарной подготовки должна включать восстановление секреторной трансформации слизистой оболочки матки и её рецептивности. В российской практике при выявлении эндометрия толщиной менее 8 мм на 21–24-й день цикла получила распространение циклическая гормональная терапия двумя средствами — **эстрогеном и прогестероном. Препарат эстрадиола рекомендуют назначать трансдермально в дозе 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки, причём не только в первую, но и во вторую половину цикла.** С 14–16-го дня к лечению добавляют препарат прогестерона по схеме, совпадающей с терапией НЛФ (см. ниже раздел 3.2 «Коррекция НЛФ»).





Материалы FIGO  
World Congress 2006

**Каждый случай неразвивающейся беременности следует считать ассоциированным с хроническим эндометритом (как на уровне причины, так и неизбежного следствия)».**



«Междисциплинарная  
ассоциация специалистов  
репродуктивной медицины»



- Повреждение рецепторного аппарата эндометрия вследствие длительной персистенции инфекционного агента
- Активация локальных факторов роста (EGF, TGF $\alpha$ , $\beta$ , VEGF)
- Локальная гиперэстрогения
- Снижение числа рецепторов к прогестерону
- Неполноценность секреторной трансформации эндометрия
- Снижение синтеза в эндометрии иммуносупрессорных белков (АМГФ, ПАМГ)
- Аномальная инвазия и повреждение трофобласта на ранних сроках беременности.

*Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Погорелко Д.В. 2015*





# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИENTOK C МАТОЧНЫМ ФАКТОРОМ В ГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ



## ГИСТЕРОСКОПИЯ, ПО ПОКАЗАНИЯМ ВНУТРИМАТОЧНАЯ ХИРУРГИЯ

- Предпочтение «холодной» энергии
- Бережное воздействие на эндометрий



## СНИЖЕНИЕ СТРОМАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА СИНЕХИЙ

- Внутриматочное введение препаратов гиалуроновой кислоты



## ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

- Циклическая гормональная терапия с пролонгированным введением



## КОНТРОЛЬНАЯ ГИСТЕРОСКОПИЯ ЧЕРЕЗ 3 -4 МЕС.



# Восстановление нормальной структуры эндометрия

- Гормональная терапия:

**эстрогены** (1-4 мг/сут, трансдермально/перорально) и **прогестерон** ( дидрогестерон 20мг 10-14 дней, **микронизированный 200-300 мкг/сут**)

- Витаминотерапия
- Ультразвуковая кавитация полости матки

Контроль состояния эндометрия по данным УЗИ в первой и второй фазе

менструального цикла, доплерометрия, пайпель-биопсия



«Фотек АК100-25»



**МАРС**  
«Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины»



# Дефицит эстрогенов как дополнительный негативный фактор неудач

Снижение уровня эстрогенов



Прямые эффекты в отношении сосудов

- Активация ренин-ангиотензиновой системы
- Повышение уровня ангиотензина-II
- Повышение уровня эндотелина 1
- Снижение активности NO-синтазы



- Окислительный стресс
- Пролиферация сосудистых клеток
- Воспаление стенки сосудов
- Ригидность артерий
- Эндотелиальная дисфункция

**Дополнительные факторы риска неудач при привычном невынашивании, перинатальных потерях, бесплодии, в программах ВРТ**

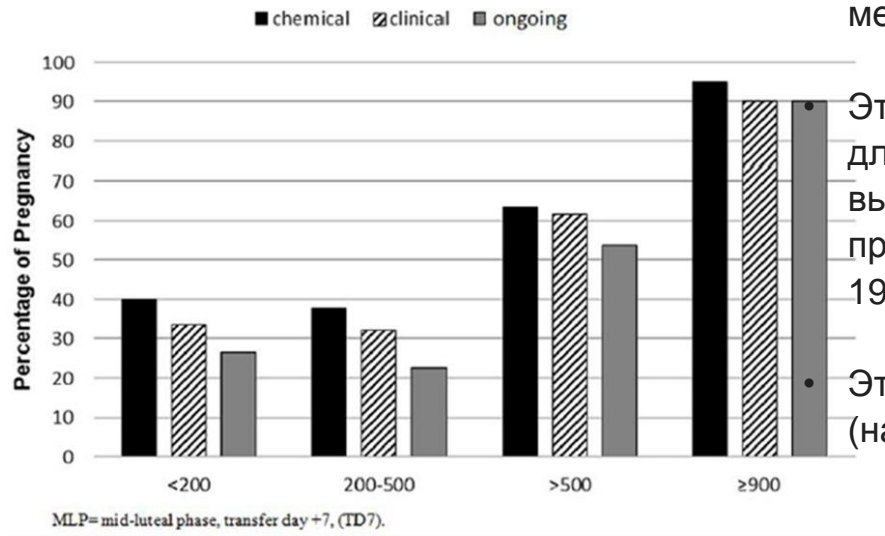


# «Тонкий эндометрий»

У пациенток с бесплодием при выявлении недостаточности эндометрия («тонкий эндометрий»), одним из первых подходов к терапии является применение препаратов эстрадиола



- Применение перорального эстрадиола оказывает влияние на метаболизм печени, что вызывает изменения в синтезе ренина, липопротеинов высокой и низкой плотности и факторов свертывания крови и, следовательно, увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.
- Однако эти изменения не происходят с парентеральным или трансдермальным введением (Basdevant et al., 1983, Lignieres et al, 1986), поскольку не происходит первичного метаболизма в печени



Это обеспечивает лучший профиль безопасности с более длительным средним периодом полувыведения и более высоким соотношением эстрадиол/эстрон, которое может принести пользу репродуктивному процессу (Feinman et al., 1993).

• Это следует учитывать у пациентов высокого риска (например, поздний репродуктивный период)



## 3.2. Коррекция недостаточности лютеиновой фазы



### Ключевые рекомендации

Для профилактики первичной плацентарной недостаточности и предупреждения невынашивания беременности необходима своевременная диагностика нмц в том числе **НЛФ**. Под этим термином понимают нарушение образования или функции жёлтого тела, сопровождающееся снижением выработки прогестерона и формированием неполноценного эндометрия.

В качестве причин НЛФ отмечают неблагоприятное воздействие лекарственных средств, радиации, алкоголя, курения, употребления наркотиков, может иметь идиопатический характер.



# 3.8. Общие принципы амбулаторного лечения бесплодия

## Ключевые рекомендации



- Диагноз бесплодия устанавливают при отсутствии зачатия при регулярной половой жизни без какой-либо контрацепции у женщин до 35 лет в течение 1 года или на протяжении 6 мес — в возрасте 35 лет и старше.
- Для преодоления бесплодия необходимы детальное обследование и этиопатогенетическое лечение с соблюдением принципа минимализации сроков.
- Врач первичного звена обязан провести грамотное обследование (не дольше 3 мес), найти причины инфертильности, поставить клинический диагноз, провести патогенетическую терапию и при её неэффективности в течение 6 мес направить в клинику репродукции.
- Общая продолжительность амбулаторного этапа у пациенток моложе 30 лет — не более 1 года; пациенткам старше 35 лет направление в клинику репродукции необходимо сразу после завершения полноценного обследования и формулировки диагноза.

# 5 ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ



## • Ключевые рекомендации

- Комплексный подход. ПП — единственный метод для комплексного снижения риска хромосомных нарушений у плода (в том числе анэуплоидии) и гестационных рисков, ассоциированных с наследственными тромбофилиями.
- Коррекция нутритивного статуса и заместительная терапия препаратами прогестерона в рамках ПП женщин с привычным невынашиванием достоверно снижают риск невынашивания и преждевременных родов.
- Генетические исследования. Начиная со второго выкидыша, необходимо проводить кариотипирование остатков плодного яйца при условии получения клеток путём эмбриоскопии во избежание исследования смешанного материала (материнского и плодового) в сочетании с медико-генетическим консультированием половых партнёров.
- Рутинное назначение препаратов прогестерона. Всем женщинам с привычным невынашиванием беременности необходим рутинный приём препаратов прогестерона во вторую фазу каждого менструального цикла до зачатия и на протяжении гестации для улучшения репродуктивных исходов.

# Методические рекомендации «Неразвивающаяся беременность» Реабилитация

- Важнейший и обязательный компонент реабилитации — гормональная терапия, позволяющая восстановить структуру, секреторную функцию и рецептивность эндометрия. С этой целью успешно применяют комбинированные эстроген-гестагенные средства или препараты прогестерона на протяжении как минимум 3–6 мес.
- Указанные средства обладают как профилактическим, так и терапевтическим действием в отношении ВЗОМТ\*.



# 5.3. Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов



Анатомические нарушения женских репродуктивных органов — причина 10–15% невынашиваний беременности.

Для их исключения проводятся УЗИ, гистеросальпингография и/или гистероскопия.

Хирургическое вмешательство по поводу перегородки в матке, внутриматочных синехий, полипов и миом, деформирующих полость матки, значительно улучшает исход последующей беременности.

Хирургического вмешательства требуют также диагнозы гидросальпинкса и межмышечной миомы более 4 см в диаметре; в последнем случае показана консервативная миомэктомия.

# 5.5. Мероприятия, рекомендуем пациенткам с наследственными тромбофилиями



Генетическое обследование для выявления наследственных тромбофилий рекомендуют пройти женщинам, имеющим в анамнезе:

- идиопатический артериальный тромбоз (в молодом возрасте);
- идиопатическую ВТЭ необычной локализации (тромбозы вен ЖКТ, почек, головного мозга, венозного синуса);
- эпизод ВТЭ, ассоциированный с воздействием факторов умеренного риска (операции небольшого объёма, непродолжительная иммобилизация или путешествия на незначительные расстояния, приём эстрогенсодержащих контрацептивов);
- идиопатическую ВТЭ в сочетании с отнесением пациентки к группе риска по кровотечению или с наличием противопоказаний для антикоагулянтной терапии;



# 5.5. Мероприятия, рекомендуемые пациенткам с наследственными тромбофилиями



- Мутации в генах фолатного цикла MTHFR (5-метилтетрагидрофолатредуктазы), MTR (метионинсинтазы), MTRR (метионинсинтазы-редуктазы) напрямую не связаны с риском тромбозов у беременных.
- Мутации в генах фолатного цикла ассоциированы с нарушением метаболизма фолатов (дефицитом фолиевой кислоты, витамина B6 и/или B12), повышением вероятности развития гипергомоцистеинемии, и именно это состояние может повышать риск тромбозов и акушерских осложнений.
- **Указанным обусловлена целесообразность назначения пациенткам с мутациями в генах фолатного цикла фолатов в форме метафолина (левомефолата) и в составе поливитаминовых комплексов, содержащих B6 и B12.**



# Мелкозерова О.А. et al, 2018

## Программа индивидуализации лечебной тактики при гипопластических процессах эндометрия

ИГХ	Бесплодие + LBW		Бесплодие + NBW		Привычное невынашивание + LBW		Привычное невынашивание + NBW	
	CD138+	CD138-	CD138+	CD138-	CD138+	CD138-	CD138+	CD138-
Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия при наличии патогенного возбудителя в титре более чем $10^5$ КОЕ/мл по чувствительности микробного агента							
Циклическая гормональная терапия 3-4 мес	Трансдермально эстрадиол 2-4 мг/сут Дидрогестерон 20 мг/сут либо микронизированный прогестерон 200-400мг		Трансдермально эстрадиол 1-2 мг/сут Дидрогестерон 20 мг/сут либо микронизированный прогестерон 200-400мг		Трансдермально эстрадиол 1-4 мг/сут Дидрогестерон 30-40 мг/сут либо микронизированный прогестерон 400-600мг		Трансдермально эстрадиол 1-4 мг/сут Дидрогестерон 30-40 мг/сут либо микронизированный прогестерон 400-600мг	
НУЗО: физ.раствор	+	+	+	+	+	+	+	+
НУЗО: антисептик			+				+	
НУЗО: физ.раствор + INFγ	+				+			
НУЗО: глюкоза 5% + G-CSF		+		+		+		+
Молекулярное исследование	Наличие полиморфных генотипов PAI 675 4G>5G, NOS3 786 T>C, VEGF-A 2578 C>A					Низкий генетический риск тромбофилии и эндотелиальной дисфункции		
Гепариноиды ± НМГ/дезагреганты	Сулодексид 500-1000 мг/сутки под контролем коагулограммы и ИПК: 3-4 мес до зачатия, при неэффективности (ИПК>1) – в сочетании с НМГ и/или дезагрегантами							



# Так почему прегравидарная нужна?

Успешная имплантация



Успешная беременность



# Все чудесатее и чудесатее... «Алиса в стране чудес» Люис Кэррол





# Пример

## Пациентка Васечкина А.А., 27 лет

Регресс в январе 2018г

- **«Фемофлор»** - условный нормоценоз (Candida alb -10<sup>3</sup>; Gardnerella vaginalis – 10<sup>3</sup>; st. epidermidis 10<sup>4</sup>; Ureaplasma Parvum -10<sup>4</sup>)
- **Посев цервикального канала** – Candida alb – 10<sup>4</sup>
- **Мазок** - L 25-50 в поле зрения. Флора смешанная кокковая+палочковая. Нити мицелия.



# Пример

Пациентка Баранкина Ю.А., 38 г  
(привычное невынашивание)



- УЗИ – на 20 д.ц.

Матка 50\*45\*49 мм, М-эхо 5,6мм

Яичники: правый 20\*23\*26 мм, фолликулы 4-7 мм числом 8

левый 22\*28\*20 мм, фолликулы 4-5 мм числом 8-10

## Ответ:

- 1) Кавитационные орошения
- 2) Контроль УЗИ+пайпель
- 3) Циклическая гормональная терапия (эстрогены+прогестерон)
- 4) КОС по показаниям
- 5) Спермограмма +фрагментация ДНК по показаниям

**В плане:** гомоцистеин, АФА, генетические маркеры тромбофилии, уровень витамина Д, ферритин

# Нормативно-правовая база

uploads/Женское%20бесплодие.pdf

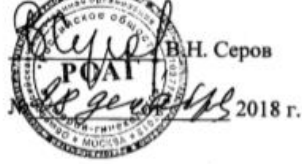
СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист  
Минздрава России по акушерству  
и гинекологии  
академик РАН



УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского общества  
акушеров-гинекологов  
академик РАН



В.Н. Серов

28 декабря 2018 г.

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российской ассоциации  
репродуктивной медицины человека



В.С. Корсак

28 декабря 2018 г.

**ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ  
(СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ)**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
(протокол лечения)**

**МАРС**

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

**Нерезвивающаяся беременность**

Методические рекомендации МАРС

Версия 1.0



**МАРС**

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

**ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА  
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**

Утвержден Протоколом №411-16 Президиума Правления  
Междисциплинарной ассоциации специалистов  
репродуктивной медицины (МАРС)  
от 28 июня 2016 года

Для специалистов в области  
репродуктивной медицины

Москва 2016

StatusPraesens  
Profimedia

# Мы ждем!!!!



- Бесплодие
- Пациентки с маточным фактором
- Привычное невынашивание
- Неэффективные ЭКО в анамнезе