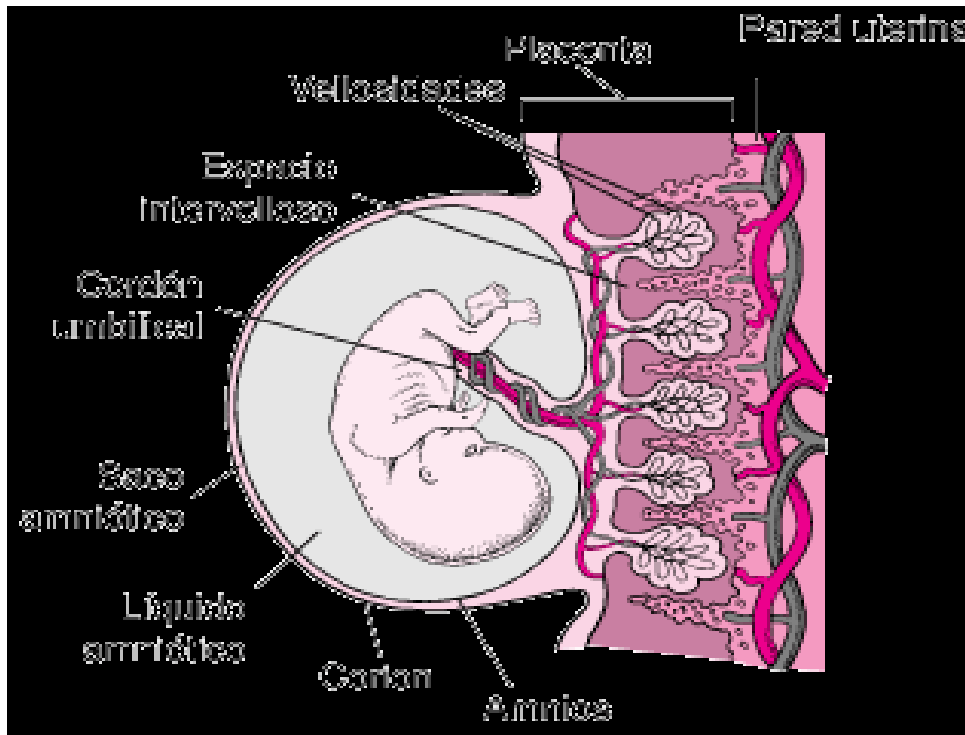


Плацентарные нарушения: легенды и мифы

ФГБУ НИИ ОММ

К.М.Н.,с.н.с. И.В.Данькова

Екатеринбург, 2018



Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п.

Презентация подготовлена при поддержке компании Эбботт

Плацентарные нарушения –МКБ X

- Плацентарные нарушения (O43)

Исключены:

- медицинская помощь матери при слабом росте плода вследствие плацентарной недостаточности ([O36.5](#))
- предлежание плаценты ([O44.-](#))
- преждевременная отслойка плаценты [abruptio placentae] ([O45.-](#))

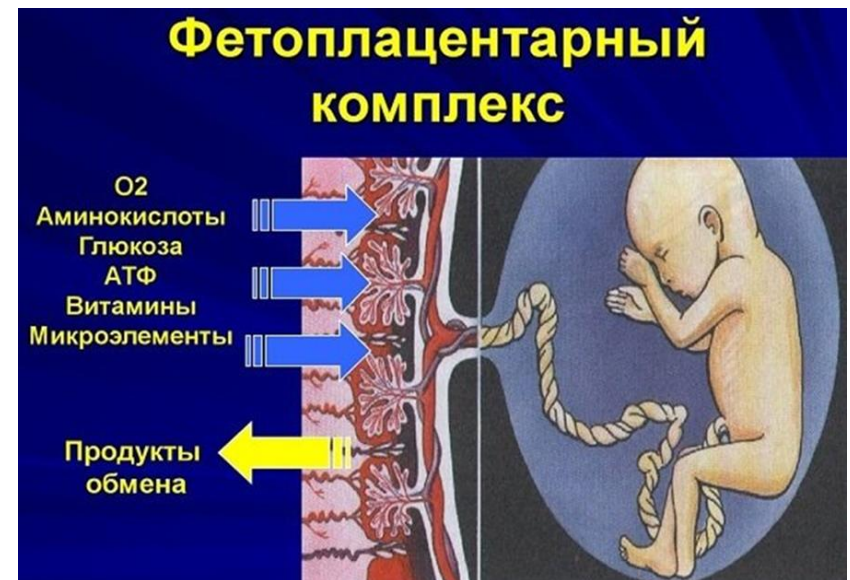
- O43.1 Аномалия плаценты

- O43.2 Приращение плаценты

- O43.8 Другие плацентарные нарушения

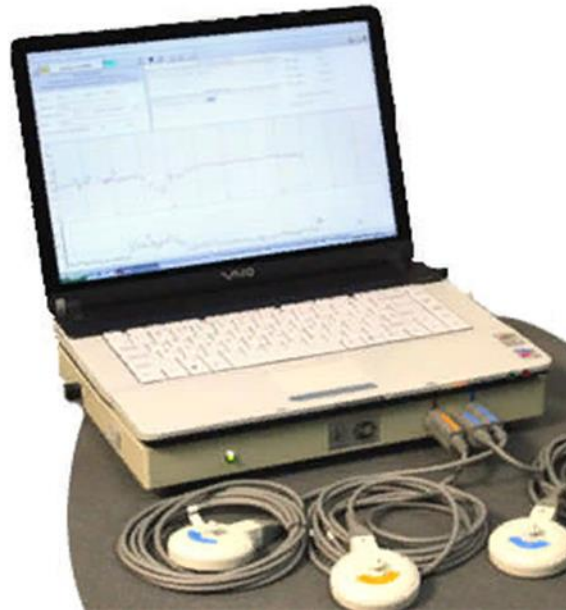
- дисфункция
- инфаркт

- O43.9 Плацентарное нарушение неуточненное



Диагностика плацентарных нарушений

- Осмотр (наружные данные)
- Функциональная диагностика

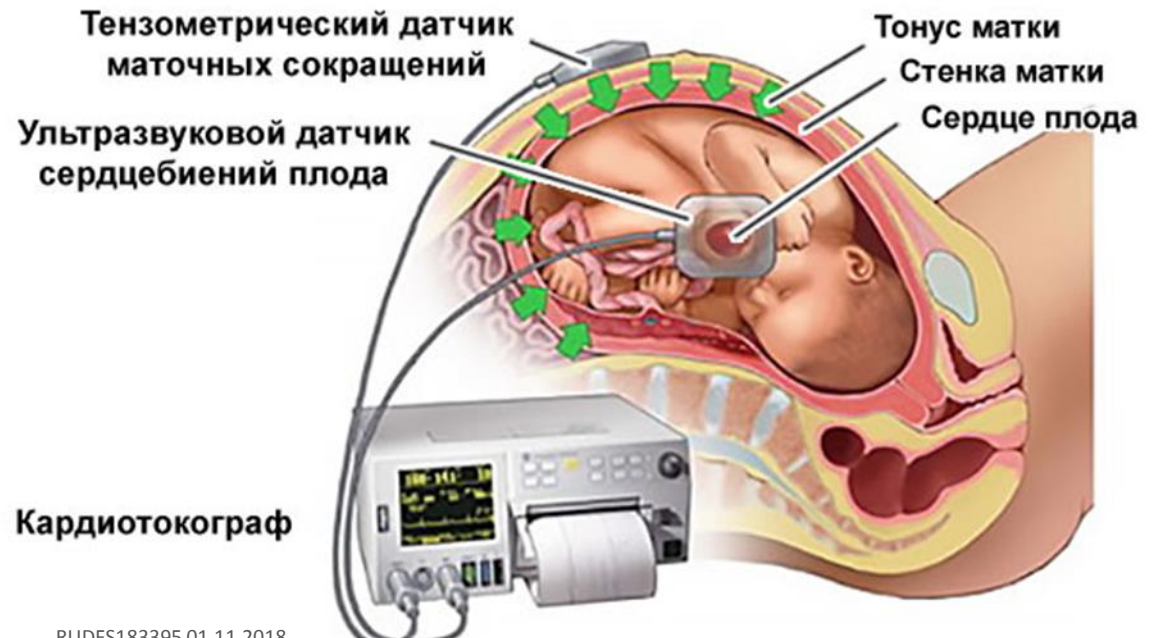


Мифы диагностики

- УЗИ ?????
- КТГ????
- Биофизический профиль плода ????
- Моника???
- Чрезкожное определение тканевого РО плода



Кардиотокография плода



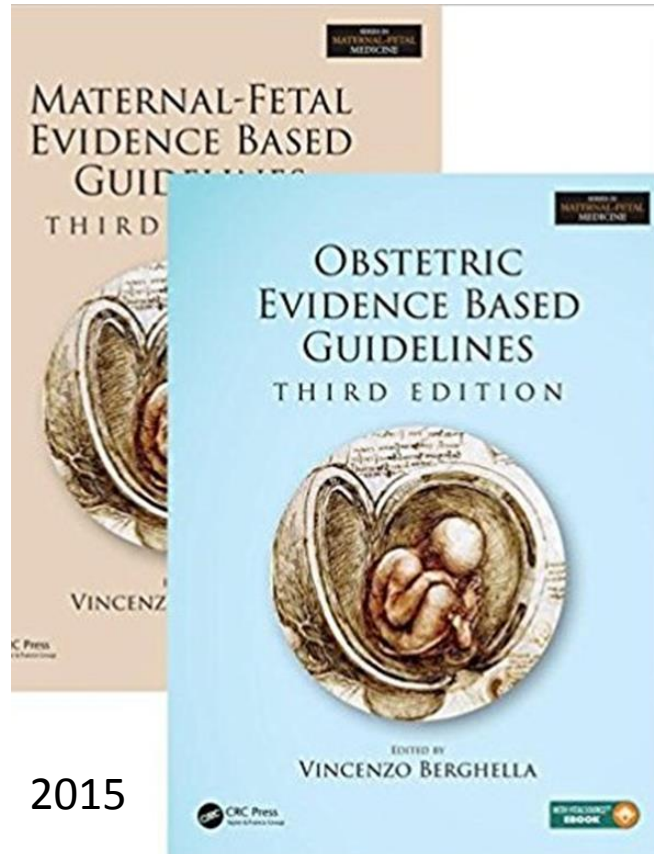
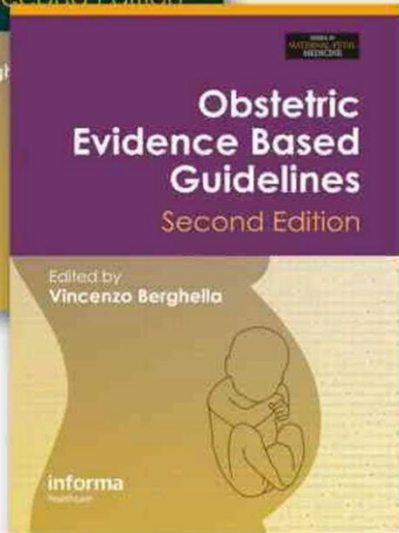
Реалии нашего дня

- НЕТ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ -

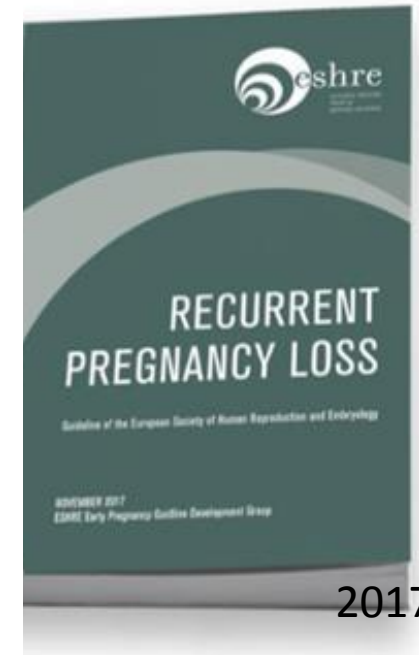
1a



2015



2015



2017

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology
pregnancy-loss.aspx. Дата доступа: 08.08.2018.

"make it easy to do it right"

Реалии нашего дня

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"

Синдром задержки роста плода и плацентарные нарушения О36.5 Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери О43.1 Аномалия плаценты О43.8 Другие плацентарные нарушения О43.9 Плацентарное нарушение неуточненное Р02 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек Р05 Замедленный	1. Обследование в соответствии с рубрикой А1, А2, А3. 2. Обследование в соответствии с рубрикой В (по показаниям). 3. УЗИ контроль динамики развития плода и его жизне-способности. 4. В III триместре УЗИ + доплерометрия, КТГ плода с 33 недель в динамике. 5. Консультация врача-генетика по показаниям (исследование кариотипа супругов).	1. Глюкокортикостероиды слабоактивные (Группа I) при гиперандрогении. 2. Глюкокортикостероиды активные (Группа III). 3. Бета2-адрено-стимуляторы селективные.	1. Для проведения инвазивной пренатальной диагностики. 2. Ухудшение состояния беременной / плода (нарушение маточно-плацентарного кровотока Iб, II, III). 3. Присоединение преэклампсии. 4. Перенашивание беременности. 5. Родоразрешение.	1. См. рубрику «Базовый спектр обследования беременных женщин» (в стационарных условиях). 2. См. объем обследования на амбулаторном этапе. 3. Дополнительно: 1) доплерометрия в динамике 1 раз в неделю (по показаниям - чаще); 2) пренатальная диагностика (по назначению врача-генетика); 3) амниоцентез; 4) кордоцентез; 5) консультация врача-генетика (по показаниям) Иммунологические причины невынашивания и иные аллоиммунные процессы: 1. Исследование уровня бета-тромбоглобулина 2. Исследование антител к тироглобулину.	1. Медикаментозные методы лечения, направленные на сохранения беременности, лечение синдрома задержки роста плода, плацентарных нарушений. 2. Глюкокортикостероиды активные (Группа III). 3. Бета2-адрено-стимуляторы селективные. 4. Проведение инвазивной пренатальной диагностики (биопсия хориона, плаценты, амниоцентез, кордоцентез).	1. Досрочное родоразрешение: ухудшение состояния беременной / плода (нарушение маточно-плацентарного кровотока II, III). 2. Родоразрешение в срок. При отрицательном диастолическом фето-плацентарном кровотоке и индексе состояния плода равном 2,5 или более кесарево сечение под эпидуральной анестезией в интересах плода. При тазовом предлежании и весе менее 2500 и более 3600 кесарево сечение
---	---	---	--	---	--	---

Реалии нашего дня

**Достоверных методов улучшения
маточно-плацентарной циркуляции
НЕТ, кроме поворота тела на левый
бок из положения на спине**

В.Е. Радзинский

**Лечебно – охранительный режим
Рационализация питания (белковая диета,
регуляция деятельности ЖКТ)
Терапия осложнений беременности и
экстрагенитальных заболеваний, приведших
к плацентарной недостаточности**



Тактика Мифы и легенды?



WCRPL 2018

The 3rd World Congress on
Recurrent Pregnancy Loss



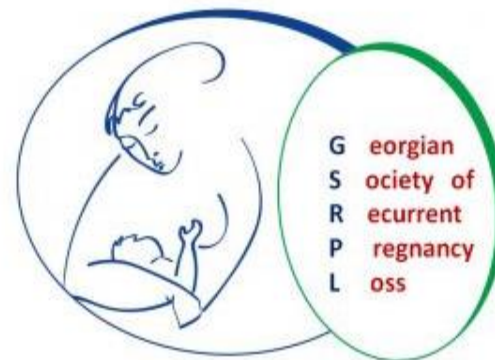
27-29 of June 2018
MADRID

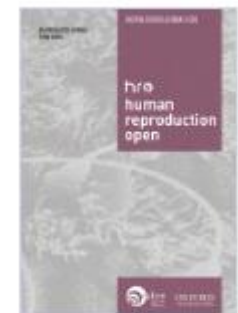
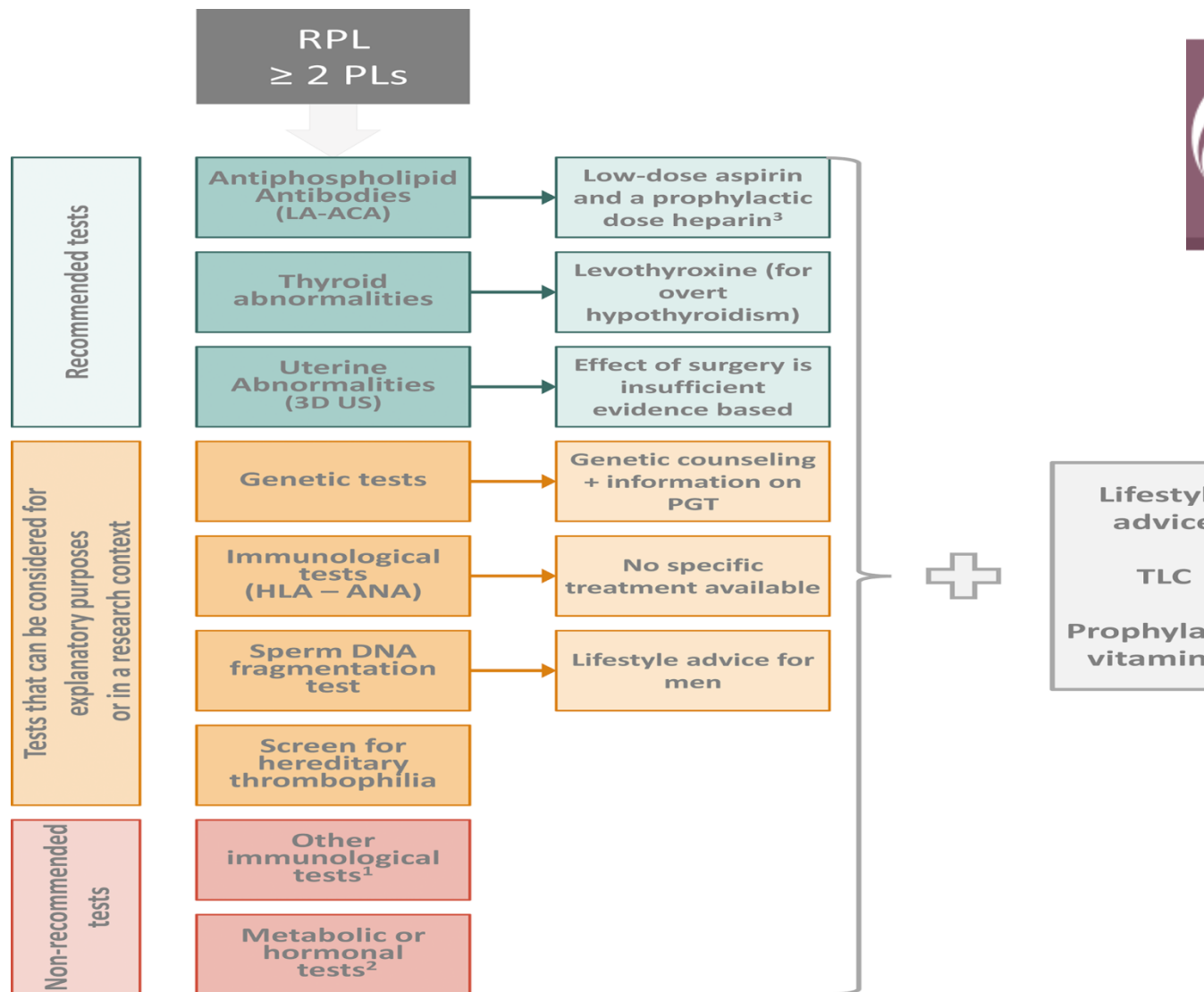


ENDORSED BY:



Israel Society of
Obstetrics and
Gynecology





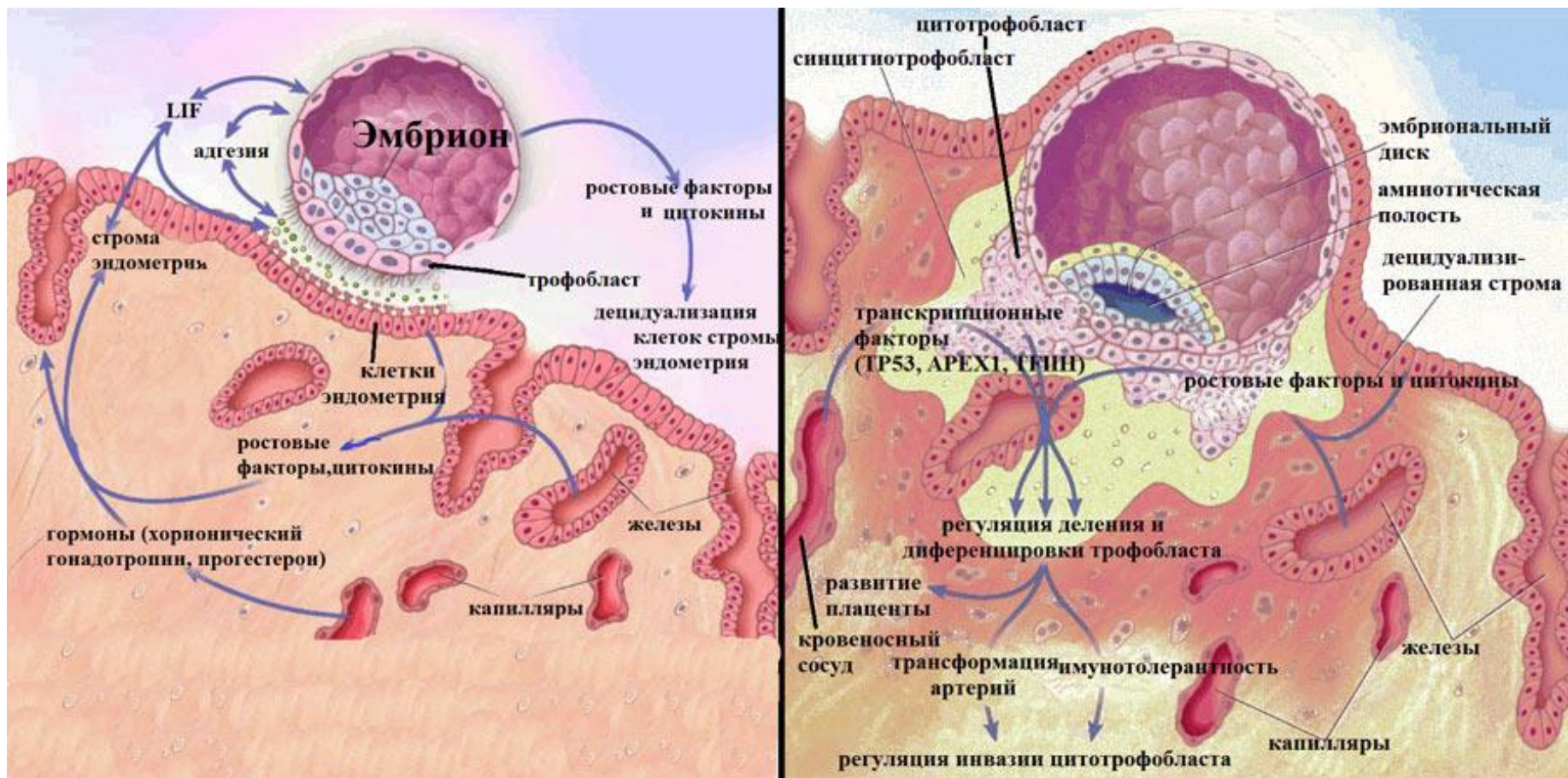
Volume 2018, Issue 2
2018

From: ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss

Hum Reprod Open. 2018;2018(2). doi:10.1093/hropen/hoy004

Hum Reprod Open | © The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Имплантация



Имплантация и ранние сроки не миф, и не легенда.....

- In fact, embryo implantation represents a critical step of the reproductive process consisting of a unique biological phenomenon [Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment, 2015].
- **Successful implantation** requires a receptive endometrium, a functional embryo at the blastocyst stage and a synchronized dialog between maternal and embryonic tissues [Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation, 2000].

Успешная имплантация требует рецептивного эндометрия, нормального и функциональный эмбрион на стадии развития бластоцисты и синхронный диалог между материнскими и эмбриональными тканями.

Основными патогенетическими механизмами эмбриохориальной недостаточности являются:

II-III триместр

I триместр

структурная
несостоятельность
эндометрия,
нарушения его
децидуализации
недостаточность
цитотрофобластическ
ой инвазии -
имплантации
нарушение
гемодинамических
связей, дисрегуляции
ангиогенеза -
нарушения
плацентации

Чрезмерный
воспалительный
ответ на
беременность
(TNF- α , IL -1, IL-6)

Активация
лейкоцитов/тромбоцитов

Активация комплемента

Активация коагуляции
гемореологические
нарушения

Оксидативный стресс
Вторичные изменения
ворсин плаценты
Компенсаторные
реакции
Апоптоз

ПЭ

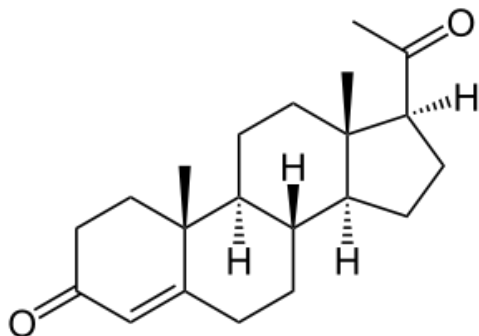
ПН

НБ



MyShared

Прогестерон (Progesterone)



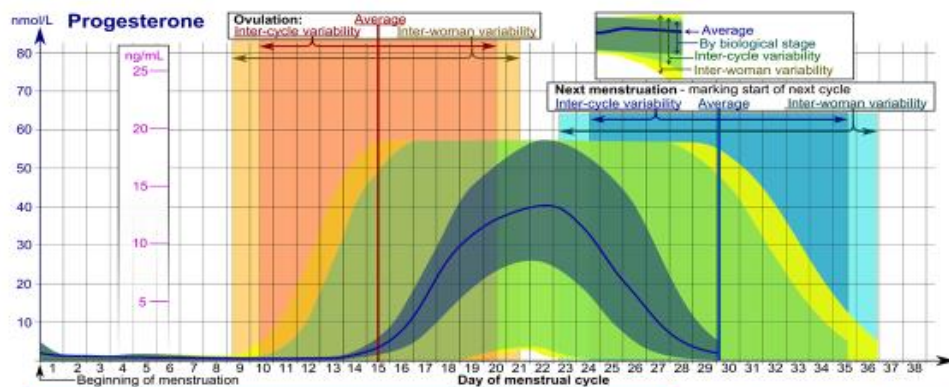
- Естественный стероидный гормон желтого тела, плаценты и коры надпочечников

Историческая справка:

1929 год - G.W. Corner и W.M. Allen

Выделили из желтого тела яичников млекопитающих стероид, названный прогестероном

1934 год - впервые была синтезирована молекула прогестерона



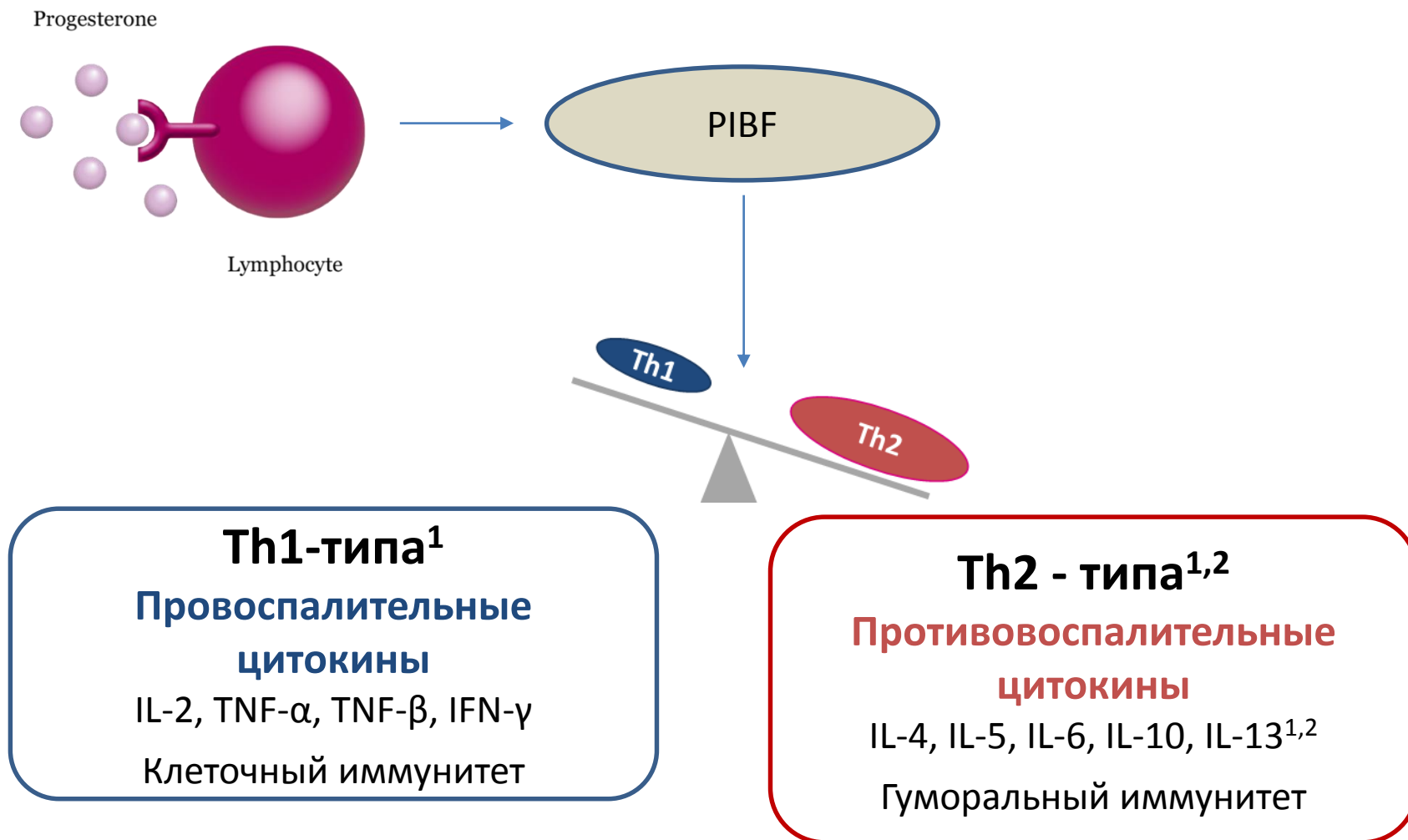
В норме уровень прогестерона в плазме крови имеет большой диапазон значений:

- За 90 минут уровень гормона может колебаться в 8 раз;
- Значительная вариабельность от дня менструального цикла, от цикла к циклу;



Häggström, Mikael. Reference ranges for estradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during the menstrual cycle. 2014. Wikiversity Journal of Medicine 1 (1).

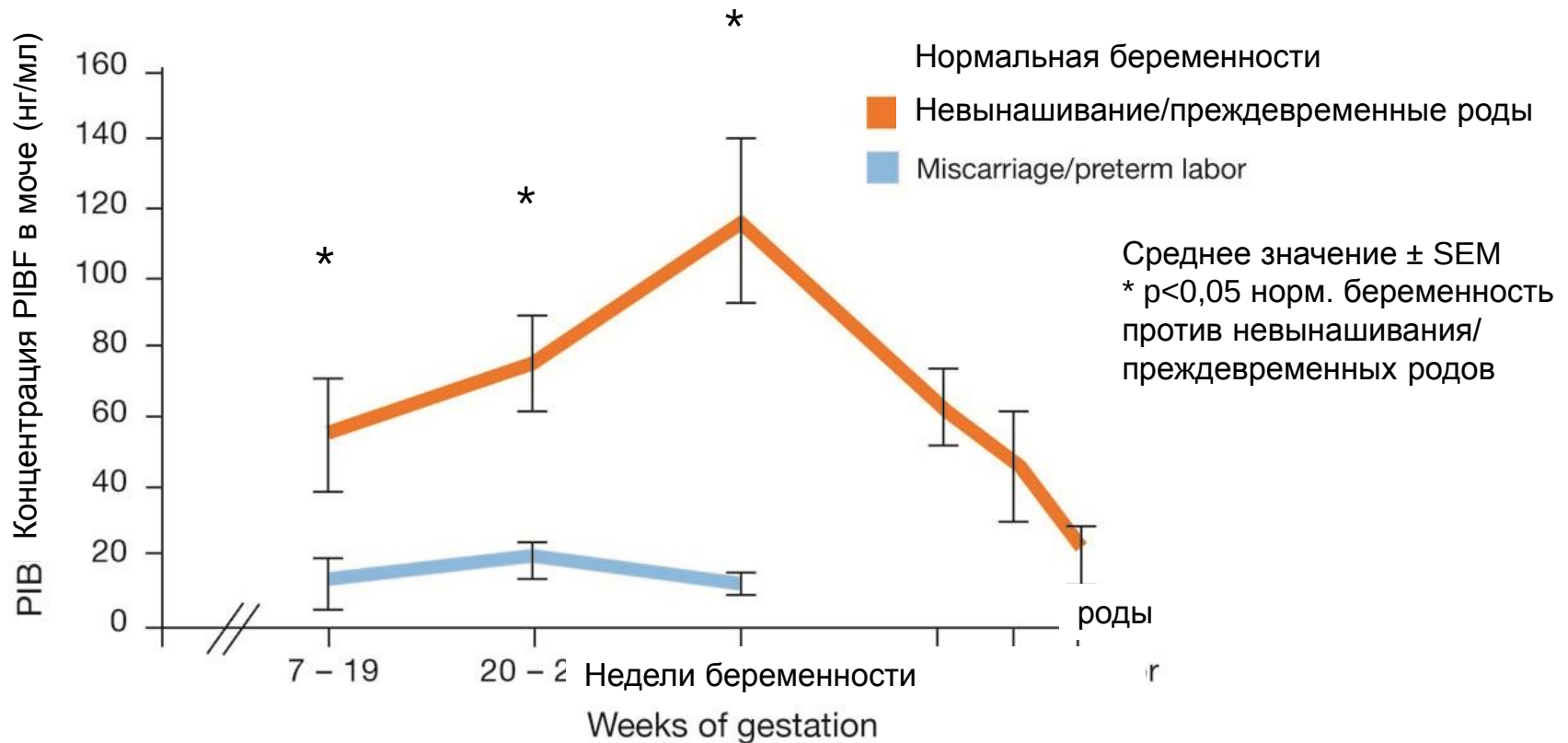
Иммуномодулирующий эффект прогестерона



1. BD Biosciences. 2016 <http://www.bdbiosciences.com/research/tcell/about/helper.jsp>. Доступ 21 June 2016;
2. Raghupathy R, *et al.* Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG* 2005;112(8):1096–1101.

При невынашивании и преждевременных родах концентрация PIBF значительно ниже, чем при нормальной беременности

Концентрация PIBF в моче при нормальном течении беременности и невынашивании/преждевременных родах



PIBF: прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; SEM: стандартная ошибка среднего

Из работы: Polgar B et al. Biol Reprod. 2004; 71:1699-1705.



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

Материалы FIGO
World Congress 2006

- Повреждение рецепторного аппарата эндометрия вследствие длительной персистенции инфекционного агента
- Активация локальных факторов роста (EGF, TGF α , β , 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

Хронический эндометрит

Инфекционный фактор



1. Элиминация патогена
2. Восстановление морфологического потенциала эндометрия:
 - прогестины
 - противовоспалительная терапия
 - метаболитическая терапия

Аутоиммунный характер



1. Противовоспалительная терапия НПВС
2. Восстановление рецептивности и иммунного ответа эндометрия:
 - эстрогены
 - прогестины

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



МАРС
«Междисциплинарная
ассоциация специалистов
репродуктивной медицины»

Восстановление нормальной структуры эндометрия

- Антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам
- Восстановление микрофлоры влагалища после лечения
- Контроль состояния эндометрия по данным УЗИ в первой и второй фазе менструального цикла, доплерометрия, пайпель-биопсия



MARCS
«Междисциплинарная
ассоциация специалистов
репродуктивной медицины»

Восстановление нормальной структуры эндометрия

- Гормональная терапия
эстрогены и прогестерон (дидрогестерон по 10 мг 2 раза с 14 по 25 день цикла)
- Витаминотерапия
- Ультразвуковая кавитация полости матки



MARC
«Междисциплинарная
ассоциация специалистов
репродуктивной медицины»



«Фотек АК100-25»

Почему дидрогестерон?

Кому дидрогестерон? Доимплантационный период

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

Пациентки с аутоиммунными заболеваниями: АИТ, РА, бронхиальная астма, атопиями и др.

Пациентки группы риска (невынашивание, перинатальные потери, ПЭ в анамнезе, неэффективные попытки ВРТ и др.)

Пациентки с гинекологическими заболеваниями
(НМЦ, эндометриоз, аденомиоз, миома матки, патологией эндометрия и др.)

Исследование : «Привычная потеря беременности и несоответствующий локальный иммунный ответ к гормонам»

ORIGINAL ARTICLE

AJRI American Journal of
Reproductive Immunology

Recurrent Pregnancy Loss and Inappropriate Local Immune Response to Sex Hormones

Alek M. Itsekson¹, Daniel S. Seidman¹, Matityahu Zolti¹, Anneta Lazarov², Howard J.A. Carp¹

¹Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

²Dermatology Clinic Meir Hospital, Sapir Medical Center, Kfar Saba, Israel

68,9% пациенток с
привычным
невынашиванием имели
сенсibilизацию к
прогестерону

В контрольной группе
случаев сенсibilизации
выявлено не было

Антитела к прогестерону играют негативную роль в патогенезе невынашивания беременности

1. Itsekson AM. Et al. Recurrent Pregnancy Loss and Inappropriate Local Immune Response to Sex Hormones. American Journal of Reproductive Immunology. 2007;57:160-165

Исследование: «Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial», 2014



Kumar A¹, Begum N^{et all}

OBJECTIVE: To study the impact of administration of dydrogesterone in early pregnancy on pregnancy outcome and its correlation with Th1 and Th2 cytokine levels.

RESULT(S): Occurrence of another abortion after 3 consecutive abortions was significantly higher (29 of 173; 16.76%) in women with RPL compared with healthy pregnant controls (6 of 174; 3.45%). Risk of occurrence of miscarriage after 3 abortions was 2.4 times higher in the placebo group vs. the treatment group (risk ratio=2.4, 95% CI=1.3-5.9). Mean gestational age at delivery (excluding those aborted before 20 weeks of gestation) increased significantly in the dydrogesterone group (38.01±1.96 weeks) compared with the placebo group (37.23±2.41 weeks). Baby weight was significantly lower in the placebo group (2421.4±321.6 g) compared with the healthy pregnant controls (2545.3±554.3 g).

Риск возникновения выкидыша после 3 абортс был в 2,4 раза ниже в группе дидрогестерона (отношение риска = 2,4, 95% ДИ = 1,3-5,9). Срок гестации при родах значительно увеличился в группе дидрогестерона (38,01 ± 1,96 недель) по сравнению с группой плацебо (37,23 ± 2,41 недели).

Исследование: «Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells» 2006



[Simoncini T¹](#), [Caruso A](#), [Giretti MS](#), [Scorticati C](#), [Fu XD](#), [Garibaldi S](#), [Baldacci](#)

Введение DYD отдельно или в сочетании с эстрогеном в эндотелиальные клетки приводит к усилению синтеза NO, а также активности и экспрессии eNOS. Параллельно стабильный метаболит DHD действует аналогично природному Р, усиливая экспрессию eNOS и индуцируя быструю активацию фермента посредством регуляции каскада белков-киназ, активированного митогеном ERK 1/2. 20-альфа-дигидродидрогестерон и Р также потенцируют индукцию eNOS по E2.

Дидрогестерон повышает синтез оксида азота (NO)

Оксид азота действует как мощный вазодилататор и играет важную роль в увеличении маточного кровотока во время лютеиновой фазы и на ранних сроках беременности ¹



**Основной метаболит дидрогестерона
(20-alpha-dihydrodydrogesterone)**

**повышает синтез оксида азота в клетках
эндотелия *in vitro*²**



- ✓ Расслабляющее действие на миометрий³
- ✓ Улучшение маточно- плацентарного кровотока³

1. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, *et al.* Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 4):1235–1242
2. Abdel-Razik M, El-Berry S, Mostafa A. The Effects of Nitric Oxide Donors on Uterine Artery and Sub-endometrial Blood Flow in Patients with Unexplained Recurrent Abortion. *J Reprod Infertil* 2014;15(3):142–146.
3. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Aug 1;27(2):55-62.

**Assessment of sub-endometrial blood flow parameters
following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone
administration in women with idiopathic recurrent miscarriage:
a pilot study, 2014**

[Ghosh S¹](#), [Chattopadhyay R](#), [Goswami](#)



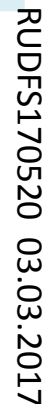
Применение прогестерона, по-видимому, снижает
сосудистое сопротивление у женщин с IRSM.
Оральный дидрогестерон, эффективен в улучшении
кровотока эндометрия по сравнению с
микронизированным прогестероном.

CONCLUSION:

Progesterone supplementation appears to lower vascular resistance in women with IRSM.
Oral dydrogesterone appears to be equally effective in improving endometrial blood flow
as compared with micronized progesterone.

Исследование Маточно-плацентарного кровотока на фоне терапии дидрогестероном

- Проспективное рандомизированное простое слепое сравнительное исследование с участием женщин привычным невынашиванием беременности в анамнезе
- 4-недельное лечение начиналось после подтверждения беременности на 7–8 нед. и продолжалось до 12 нед. беременности



Ghosh S et al. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40(7):1871–1876

Маточно-плацентарный кровоток



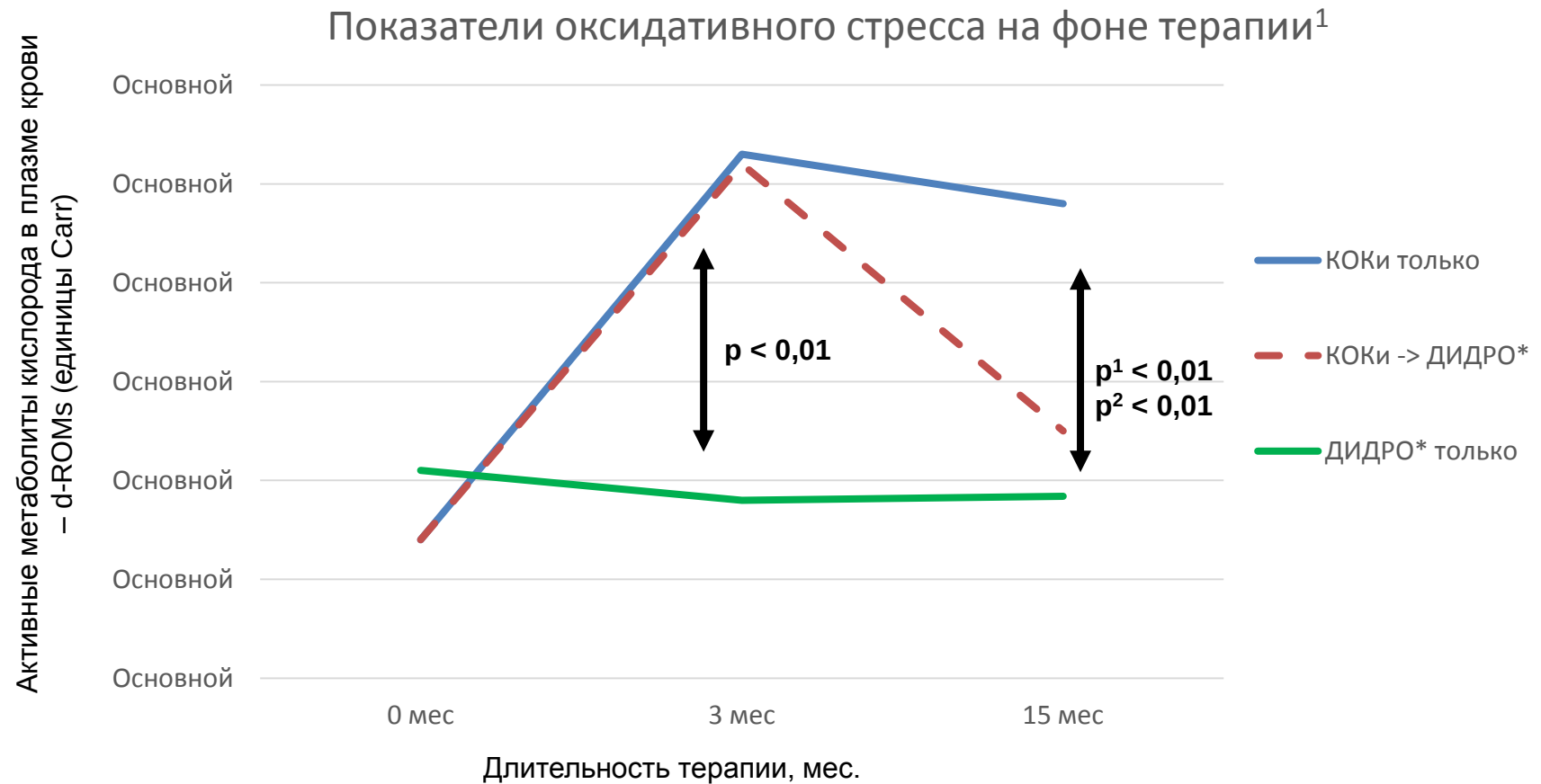
Показатель	Беременные
Маточный кровоток (МК)	600-1000 мл/мин* (10-20% СВ)
Распределение МК	80% - плацента, 20% - миометрий
Кровоток у плода	75-300 мл/кг/мин

* - Не беременные - 50 мл/мин

Кокрановский обзор 2016г сообщил, что прогестагены эффективны для лечения угрожаемого выкидыша без каких-либо вредных воздействий на мать или плод. **Progestogens in the prevention of miscarriage, 2016** [Howard Carp](#)

Different Effects of Oral Contraceptive and Dydrogesterone Treatment on Oxidative Stress Levels in Premenopausal Women , 2018

Chen J.-T., Kotani K.



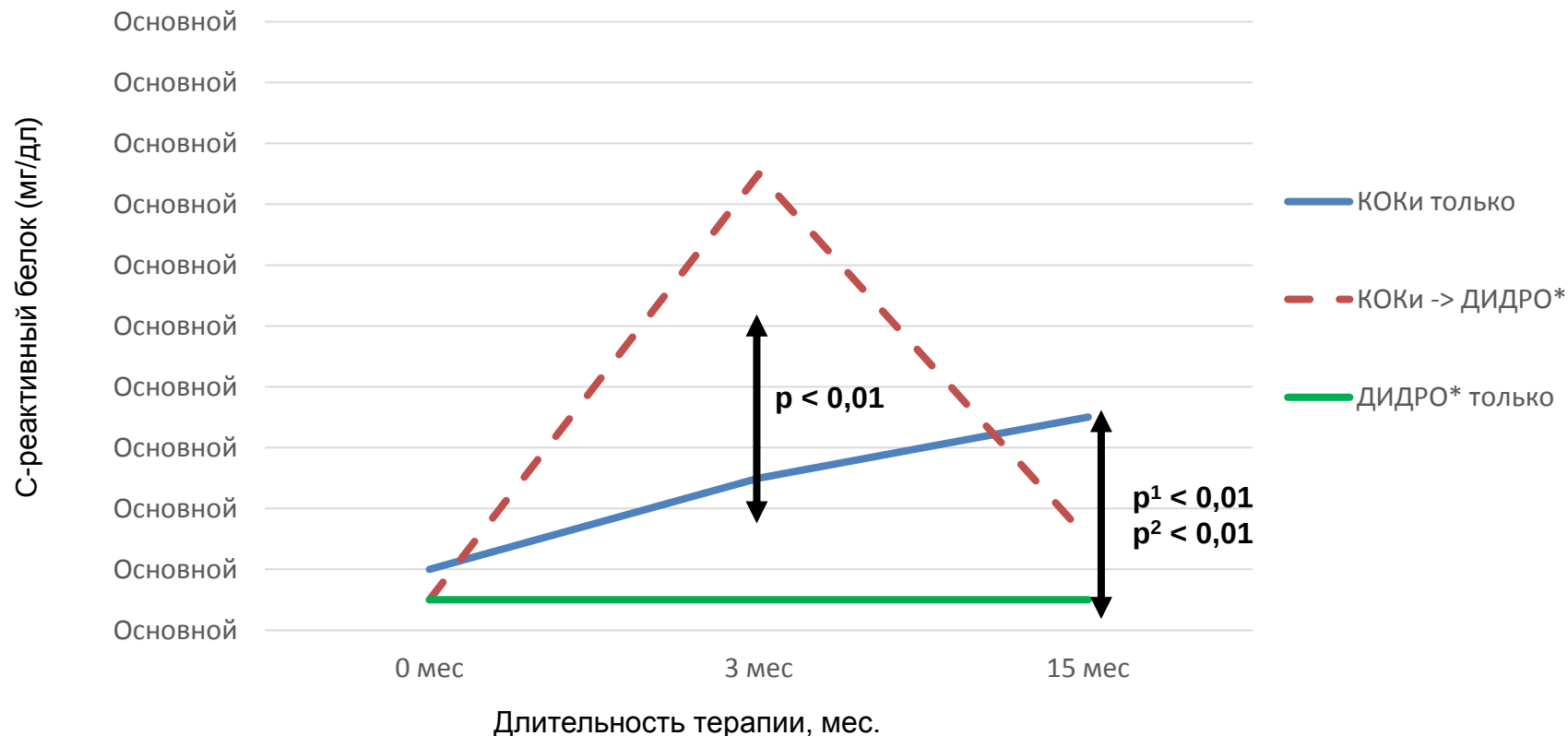
Дидрогестерон не вызывает оксидативный стресс, в отличие от КОКов¹

Different Effects of Oral Contraceptive and Dydrogesterone Treatment on Oxidative Stress Levels in Premenopausal Women , 2018

Chen J.-T., Kotani K.



Концентрация С-реактивный белка на фоне терапии¹



* Дидрогестерон не провоцирует системное воспаление, в отличие от КОКов¹

Dydrogesterone and the immunology of pregnancy, 2016

[Raghupathy R](#), [Szekeres-Bartho J](#).



Progesterone is indispensable for the maintenance of pregnancy, both via its endocrine effects and its role in creating a favorable immunological environment for the fetus. This review focuses on the immunological effects of progesterone. **Progestogens have been shown to have very interesting effects on cytokine production and decidual natural killer (NK) cell activity. The orally-administered progestogen, dydrogesterone, has the ability to modulate cytokine production patterns in a manner that could be conducive to successful pregnancy.** The adverse effects of progesterone deficiency and the beneficial effects of progesterone supplementation in pregnancy pathologies will be discussed.

Орально вводимый прогестоген, дидрогестерон, обладает способностью модулировать образцы продуцирования цитокинов таким образом, который мог бы способствовать успешной беременности.

Метаанализ исследований применения прогестагенов при угрожающем выкидыше, 2016 год.



Метаанализ исследований применения **прогестагенов при угрожающем выкидыше** по сравнению с плацебо или отсутствием лечения:

- 5 исследований по дидрогестерону ,
- 2 исследования по микронизированному прогестерону(интравагинальное применение),
- 1 исследование по прогестерону (масляный раствор).

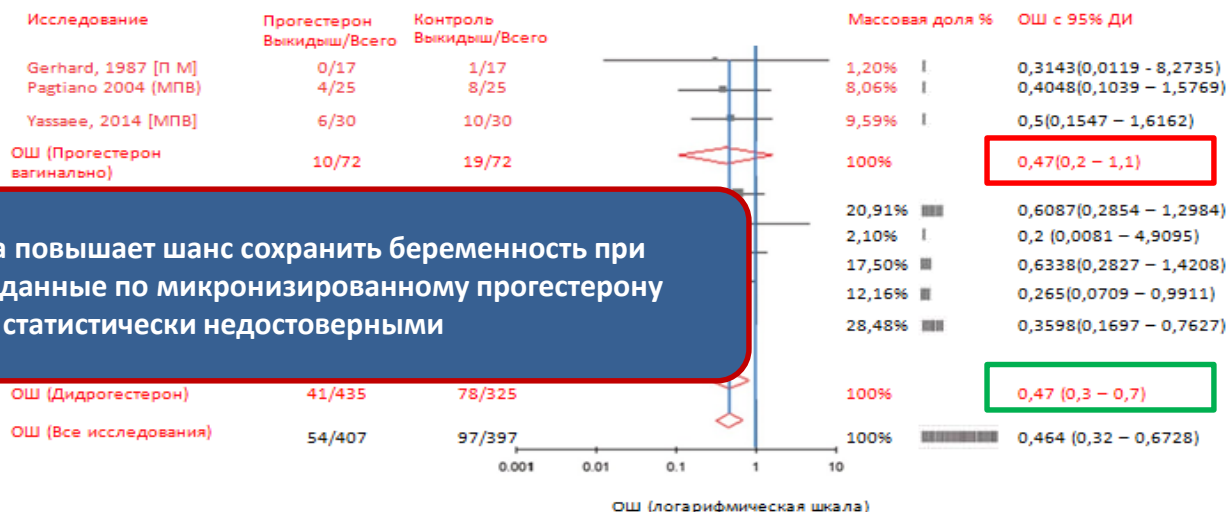
Вывод: отношение шансов показывает сокращение числа выкидышей на фоне применения прогестагенов.

Причем применение дидрогестерона достоверно снижает риск выкидыша ОШ 0,47 (ДИ 0,3-0,7),

в то время как данные по применению микронизированного прогестерона оказались статистически недостоверными ОШ 0,47(ДИ 0.2- 1,1)

Уровень доказательности
1a

Сокращения: ПМ- Прогестерон масляный раствор; МПВ -микронизированный прогестерон вагинальное применение; ДИД- дидрогестерон



Дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при угрожающем выкидыше, данные по микронизированному прогестерону оказались статистически недостоверными

The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion:



A Systematic Review and Meta-Analysis, 2017

[Hee Joong Lee](#),¹ [Tae Chul Park](#),¹ [Jae Hoon Kim](#),²

Results

The incidence of miscarriage was significantly lower in the total progesterone group than in the control group (13.0% versus 21.7%; odds ratio, 0.53; 95% confidence interval (CI), 0.36 to 0.78; $P = 0.001$; I^2 , 0%). Moreover, the incidence of miscarriage was significantly lower in the oral dydrogesterone group than in the control group (11.7% versus 22.6%; odds ratio, 0.43; 95% CI, 0.26 to 0.71; $P = 0.001$; I^2 , 0%) and was lower in the vaginal progesterone group than in the control group, although this difference was nonsignificant (15.4% versus 20.3%; odds ratio, 0.72; 95% CI, 0.39 to 1.34; $P = 0.30$; I^2 , 0%). However, the incidence of miscarriage was not different between the oral dydrogesterone and vaginal progesterone groups.

Прогестеронная терапия, особенно оральный дидрогестерон, может эффективно предотвращать выкидыш у беременных женщин, которым угрожает аборт.

Дидрогестерон в ВРТ

Дидрогестерон - эффективный вклад в создание новой жизни*

- больше успешных ЭКО циклов¹
(на 4,7% больше, чем в группе микронизированного прогестерона)
- больше здоровых доношенных детей¹
(на 4,9% больше, чем в группе микронизированного прогестерона)



1.Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G.A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization.Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027.

**при бесплодии, обусловленном недостаточностью лютеиновой фазы*



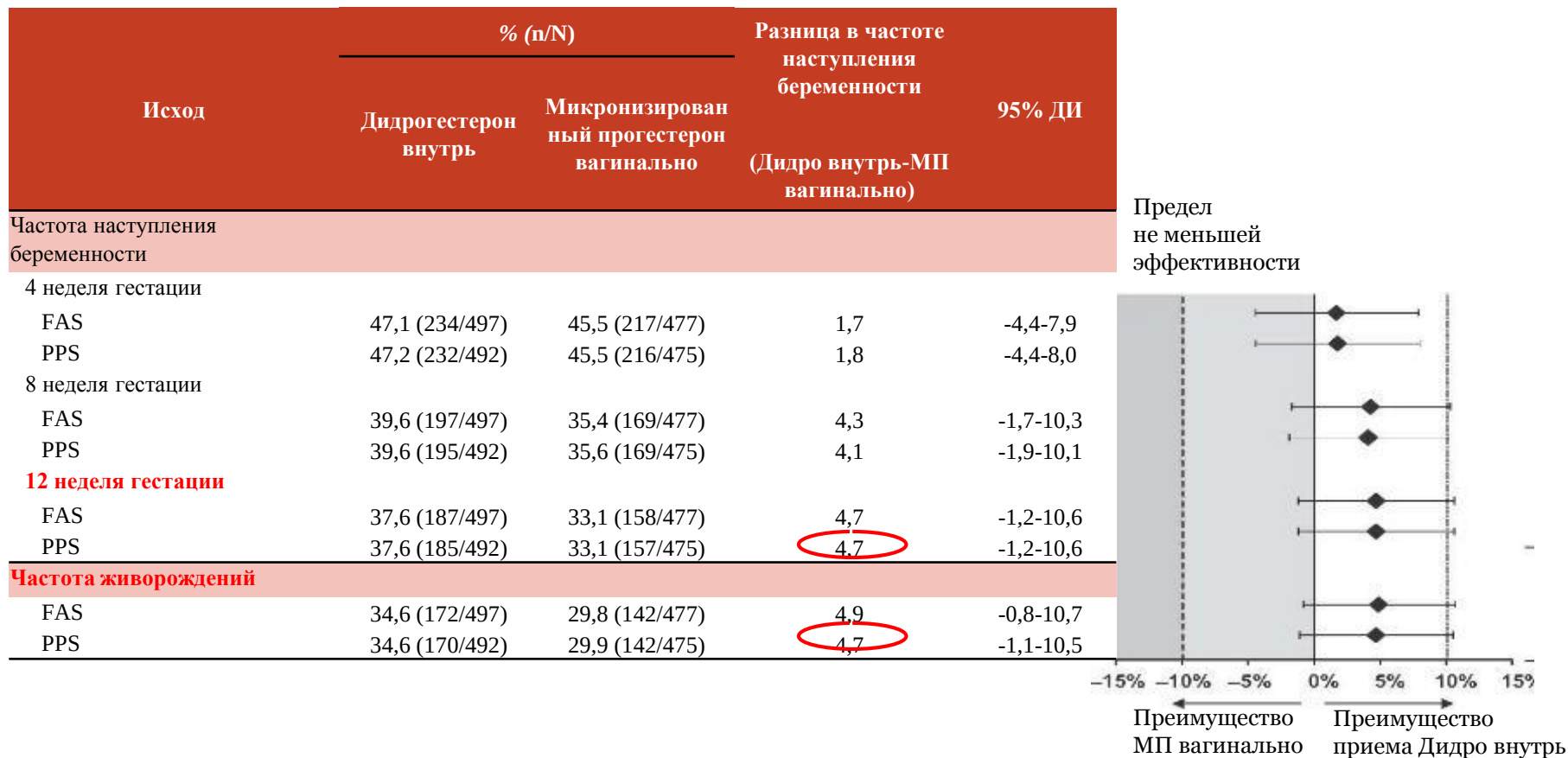
Международное рандомизированное исследование LOTUS I (2017)

Исследование LOTUS I

- ▶ Двойное слепое с использованием двойной имитации
- ▶ Сравнения эффективности, безопасности и переносимости дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона
- ▶ 7 стран: Австрия, Бельгия, Финляндия, Германия, Израиль, Российская Федерация, Испания
- ▶ 38 исследовательских центров
- ▶ 1031 пациентка

Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2017;32(5):1019-27

LOTUS I: ПАРАМЕТРЫ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ (ГЛОБАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)



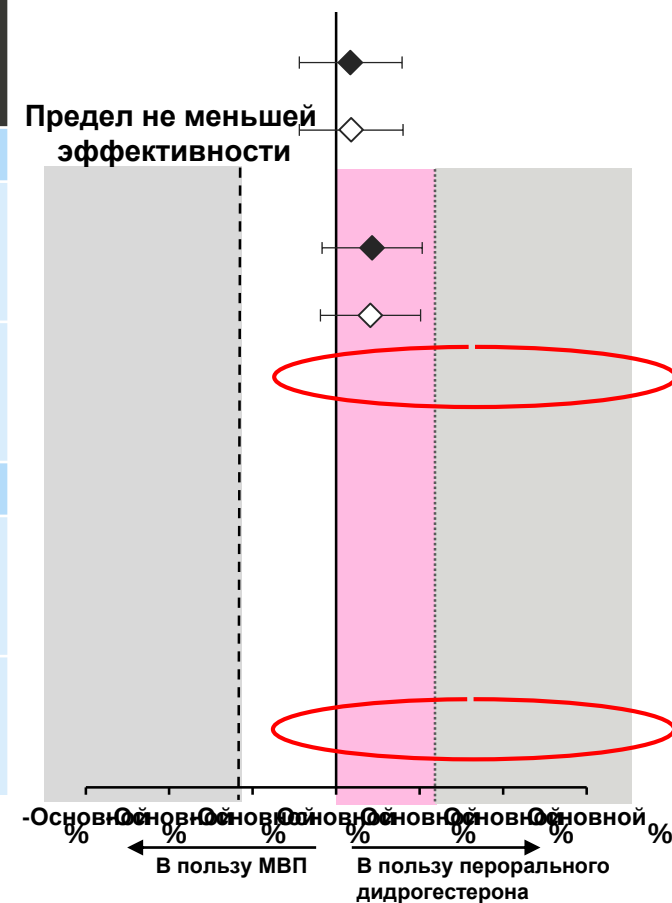
ДИ – доверительный интервал; Дидро – дидрогестерон; FAS (full analysis sample) – полная выборка, предназначенная полного анализа; МП – интравагинальный микронизированный прогестерон; PPS (per protocol sample) – выборка участниц, выполнивших требования протокола

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ: ДАННЫЕ РОССИЙСКОЙ СУБПОПУЛЯЦИИ^{1,2}



Исход	% (n/N)		Различие в частоте наступления беременности (пероральный дидрогестерон - МВП)	95% ДИ
	Пероральный дидрогестерон	МВП		
Частота наступления беременности				
Общая популяция ¹	37,6 (187/497)	33,1 (158/477)	4,7	От -1,2 до 10,6
Российская субпопуляция ²	48,1 (51/106)	34,0 (35/103)	14,2	От 1,1 до 27,2
Частота живорождений				
Общая популяция ¹	34,6 (172/497)	29,8 (142/477)	4,9	От -0,8 до 10,7
Российская субпопуляция ²	44,3 (47/106)	31,1 (32/103)	13,3	От 0,4 до 26,2



ДИ, доверительный интервал; МВП, микронизированный вагинальный прогестерон

1. Adapted from Herman Tournaye *et al.* A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human Reproduction* 2017;32(5):1019–1027.

Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human R

2. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блюкилл К., Гринингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2017; 7: 75–95. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7-75-95>

RUDFS183395 01.11.2018

LOTUS II: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ОТКРЫТОЕ, МНОГОЦЕНТРОВОЕ, СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

LOTUS II: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ДИДРОГЕСТЕРОНА 30 МГ В СУТКИ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРОГЕСТЕРОНОМ 90 МГ В ВИДЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ 8% В СУТКИ В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ^{1,2}



	Дюфастон® vs. Крайнон® Открытое, рандомизированное исследование
Популяция пациентов	Пациентки с бесплодием, которым показано ЭКО N= 1033
Страны	Россия, Бельгия, Германия, Гонконг, Сингапур, Китай, Индия, Таиланд, Украина
Цель исследования	Доказать не меньшую эффективность препарата Дюфастон®
Две группы сравнения	Дюфастон®, таб. 10 мг x 3 р/сут vs Крайнон® 8%, ваг. гель 90 мг x 1 р/сут

Исследование завершено. Публикация результатов ожидается в IV квартале 2018 года. Абстракт опубликован и представлен на ESHRE-2018 (1-4 июля 2018).

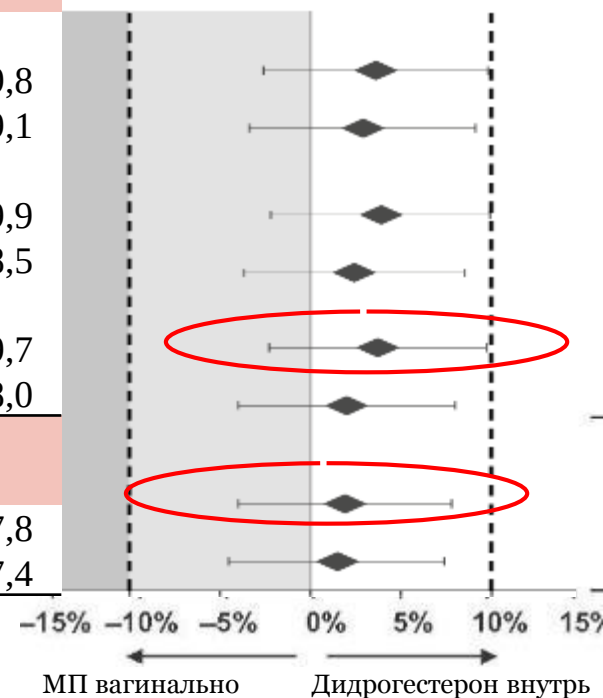
1. Adapted from G. Griesinger, C. Blockeel et al. Georg Griesinger. Oral dydrogesterone is an efficacious and safe alternative to intravaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized, open-label, multicenter, phase III study // Abstracts of the 34rd Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain 1 to 4 July 2018. – 1110-1; 2. Планируемая публикация по результатам исследования NCT02491437

LOTUS II: ПАРАМЕТРЫ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ (ГЛОБАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)^{1,2}



Исход	% (n/N)		Разница в частоте наступления беременности (Дидро внутрь-МП вагинально)	95% ДИ
	Дидрогестерон внутри	Микронизированный прогестерон вагинально		
Частота наступления беременности				
4 неделя гестации				
FAS	47,4 (234/494)	43,8 (214/489)	3,6	-2,6-9,8
PPS	46,9 (230/490)	44,1 (212/481)	2,9	-3,4-9,1
8 неделя гестации				
FAS	40,7 (201/494)	36,8 (180/489)	3,9	-2,2-9,9
PPS	39,0 (191/490)	36,6 (176/481)	2,4	-3,7-8,5
12 неделя гестации				
FAS	38,7 (191/494)	35,0 (171/489)	3,7	-2,3-9,7
PPS	36,7 (180/490)	34,7 (167/481)	2,0	-4,0-8,0
Частота живорождений				
FAS	34,4 (170/494)	32,5 (159/489)	1,9	-4,0-7,8
PPS	34,3 (168/490)	32,9 (158/481)	1,5	-4,5-7,4

Предел не меньшей эффективности



ДИ – доверительный интервал; Дидро – дидрогестерон; FAS (full analysis sample) – полная выборка, предназначенная полного анализа; МП – интравагинальный микронизированный прогестерон; PPS (per protocol sample) – выборка участниц, выполнивших требования протокола

1. Adapted from G. Griesinger, C. Blockeel et al. Georg Griesinger. Oral dydrogesterone is an efficacious and safe alternative to intravaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized, open-label, multicenter, phase III study // Abstracts of the 34rd Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain 1 to 4 July 2018. – i110-1; 2. Планируемая публикация по результатам исследования NCT02491437

A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae, 2014

[Zainul Rashid MR¹](#), [Lim JF](#)



METHOD:

A prospective cross-sectional comparative study was undertaken in 2010 on 116 primigravidae (study group) who conceived following ART or IUI and supplemented with dydrogesterone up to 16 weeks gestation. They were matched for age and race at 16 weeks gestation with a control patient from the early pregnancy clinic who were primigravidae (n = 116) who conceived spontaneously without dydrogesterone supplementation.

ДОБАВКА ДИДРОГЕСТЕРОНА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА ЗНАЧИТЕЛЬНО УМЕНЬШАЛА ЧАСТОТУ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ И ДИСТРЕСС ПЛОДА У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВРТ.

Обзор: «Review on role of progestogen (dydrogesterone) in the prevention of gestational hypertension», 2016

Mohamad Razi ZR, Schindler AE.



The progestogen, dydrogesterone, has similar molecular structure and properties to natural progesterone. A pilot study was undertaken on primigravidae, who have higher risk of developing gestational hypertension. They were supplemented with dydrogesterone in the first trimester (Study Group) and compared with a similar number of primigravidae (Control Group) without supplementation with the progestogen. The incidence of gestational hypertension was significantly lower in the Study Group as compared to the Control Group (1.7% vs. 12.9%, respectively, $p < 0.001$). The incidence of foetal distress was also significantly lower in the Study Group compared to the Control Group (4.3% vs. 18.1%, respectively, $p < 0.001$).

Назначение прогестогена, дидрогестерона, в первом триместре у первородящих показало большой потенциал в снижении или предотвращении случаев гестационной гипертензии (преэклампсия).

Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: an outlook, 2016

Schindler AE.



Со временем стало очевидным, что использование прогестерона, и дидрогестерона эффективно для лечения осложнений беременности, таких как угроза выкидыша, привычный выкидыш, преждевременные роды или преэклампсия. Результаты, полученные до настоящего времени, будут очерчены, и предлагаются концепции профилактики и лечения, чтобы получить не только преимущества для матери и плода, а так же преимущества для жизни человека, для семьи и, наконец, для общества.

Важные этапы формирования полноценной плаценты идут под контролем прогестерона

Имплантация

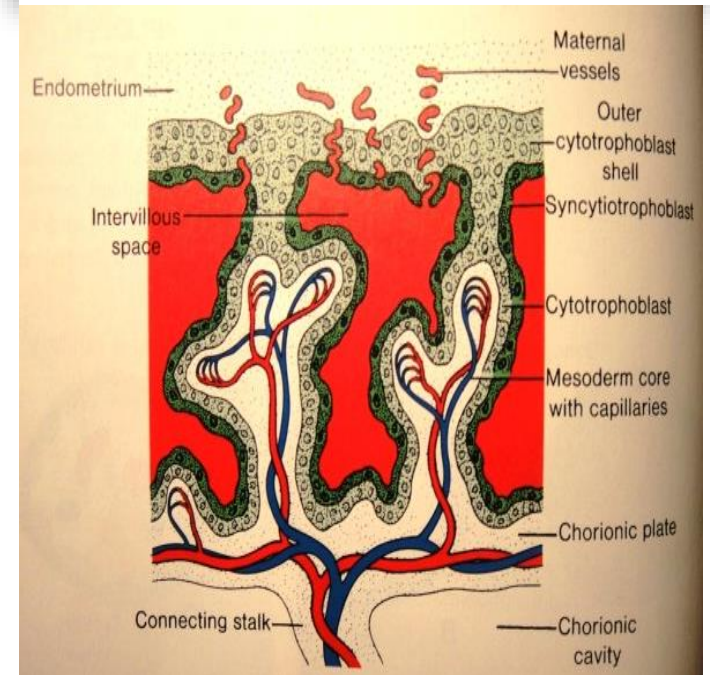
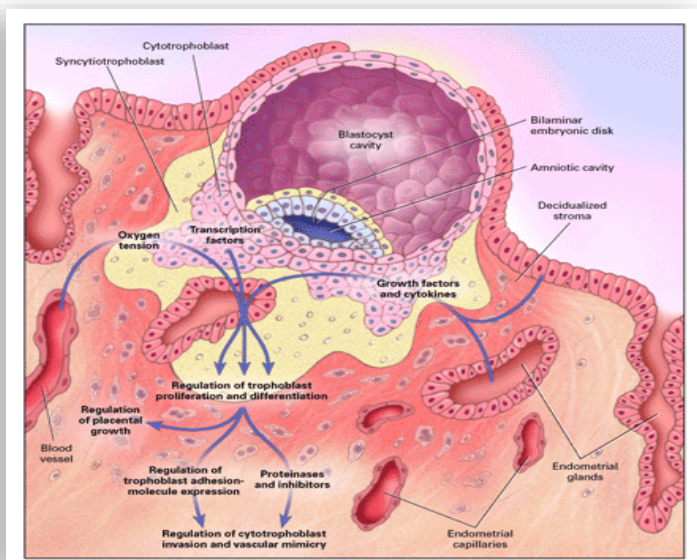
Начальный этап формирования МПО
(8-17 сутки п.о.)

Первая волна цитотрофобластической инвазии

Последовательное нарушение целостности эпителия и собственной пластинки эндометрия. Формирование первичных и вторичных ворсин.

Вторая волна цитотрофобластической инвазии (16-18 недель)

- Реализуется на уровне миометриальных сегментов спиральных артерий (верхняя треть миометрия)
- Завершение гестационной перестройки спиральных артерий, **трансформация спиральных артерий в маточно-плацентарные**



Нарушение физиологической трансформации спиральных артерий, активации эндотелиальных и трофобластных клеток и острого атероза в базальной пластинке плаценты.

[Labarrere CA](#)¹, [DiCarlo HL](#)², [Bammerlin E](#)³, [Hardin JW](#)⁴, [Kim YM](#)⁵, [Chaemsaihong P](#)⁶, [Haas DM](#)⁷, [Kassab GS](#)⁸, [Romero R](#)⁹.

⊕ Информация об авторе

FREE
text

Аннотация

ФОН: Сообщается об отсутствии физиологической трансформации спиральных артерий в преэклампсии, ограничении роста плода, смерти плода и спонтанном преждевременном родах с неповрежденными или поврежденными мембранами. Спиральные артерии с провалом физиологической трансформации склонны к развитию атеросклеротических поражений атероза. Имеются поразительные параллели между преэклампсией и атеросклеротической болезнью, а также между поражениями атероза и атеросклерозом.

Эндотелиальная активация, идентифицированная экспрессией молекулы-1 межклеточной адгезии, присутствует в атеросклеротических поражениях трансплантации сердца и считается проявлением отторжения. Аналогично, активация / дисфункция эндотелия была вовлечена в патофизиологию атеросклероза и преэклампсии.

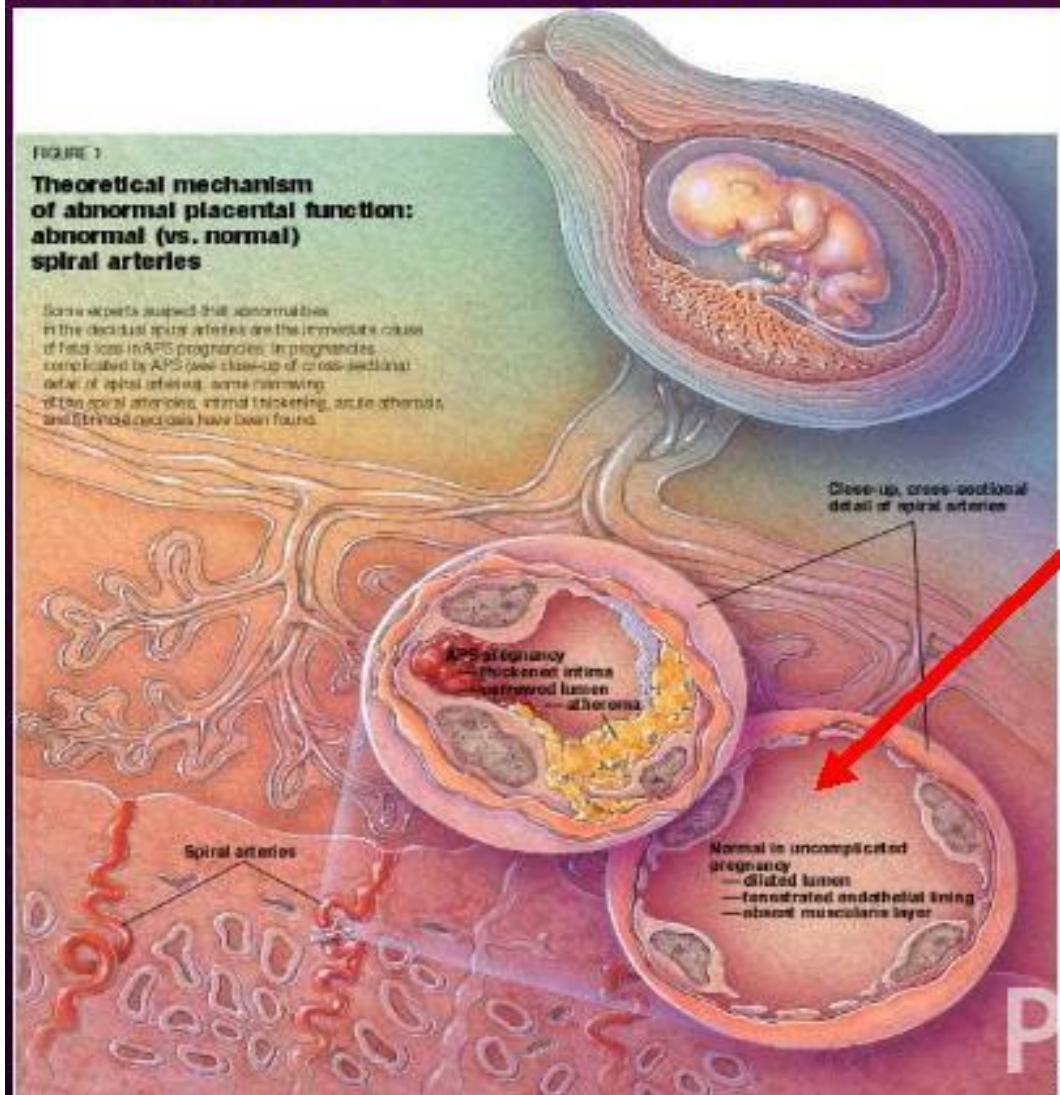
ЗАДАЧА: Мы стремились определить, была ли неудача физиологической трансформации спиральной артерии связана с активацией интерстициальных экстравирусных трофобластов и / или эндотелия спиральной артерии и наличием острого атероза в плацентарной базальной пластинке.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: Проведено поперечное исследование 123 плаценты (19-42 недели), полученных при нормальных беременностях (n = 22), преждевременном разрыве мембран (n = 26), преждевременных родах (n = 23), преэклампсии (n = 27), внутриутробная гибель плода (n = 15) и малая для гестационного возраста (n = 10). Отказ от физиологической трансформации спиральной артерии и наличие активации клеток определяли с использованием иммуногистохимии плацентарных базальных пластинок, содержащих медиану из 4 (минимум: 1, максимум: 9) сосудов на плаценту. Энтеролиальную / трофобластную активацию клеток определяли экспрессией молекулы межклеточной адгезии-1. Исследователи, изучающие микроскопические разделы, были ослеплены клиническим диагнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Риск мертворождения, ПТВ или SGA умеренно повышен у женщин, при наличии одного эпизода неудачи и увеличивался в 2-3 при наличии 2 предшествующих неблагоприятных исходов.

Клинические рекомендации должны учитывать взаимосвязь мертворождения, РТВ и SGA и что каждое условие является независимым фактором риска для других условий.

Роль состояния дистальных отделов спиральных артерий в обеспечении гестационного процесса



Неосложненная беременность:

- Расширение просветов спиральных артерий
- Отсутствие мышечного спазма
- Атромботическое состояние эндотелия + отсутствие гиперкоагуляции

Наилучшие условия для циркуляции крови и газообмена в фетоплацентарной системе

Pt4WEB.ru

Так почему дидрогестерон?

Успешная имплантация



Успешная беременность

Почему дидрогестерон ?

Дидрогестерон

- Уникальная молекула¹
- Низкая доза, высокая биодоступность²
- Высокий профиль безопасности^{3,4}
- Проверен временем^{3,4}
- Убедительная доказательная база^{3,4,5}
- Используется в акушерстве, гинекологии и ВРТ⁶



1. Schindler AE. Dydrogesterone-a unique progestogen. Maturitas. 2009 Dec;65 Suppl 1:S1.

2. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3-S11

3. Saccone G1, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Fertil Steril. 2017 Feb;107(2):430-438.

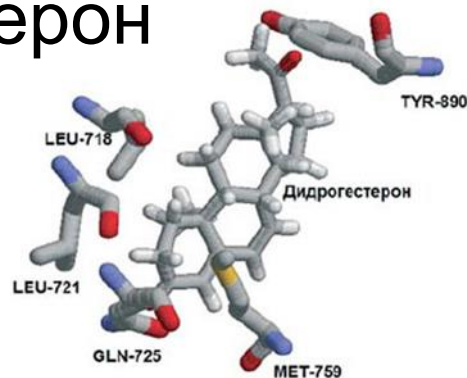
4. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016 Aug 1;27(2):55-62.

5. Tourayne H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027.

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 17.07.2017.

Условия успеха

- Анамнез
- Соматическое здоровье супругов
- Витаминный статус
- Условия жизни
- Врачебный опыт, протоколы и прогестерон



Успешная беременность



*«Успех полностью зависит
от проделанной подготовки»*

Конфуций



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

RUDFS170520 03.03.2017