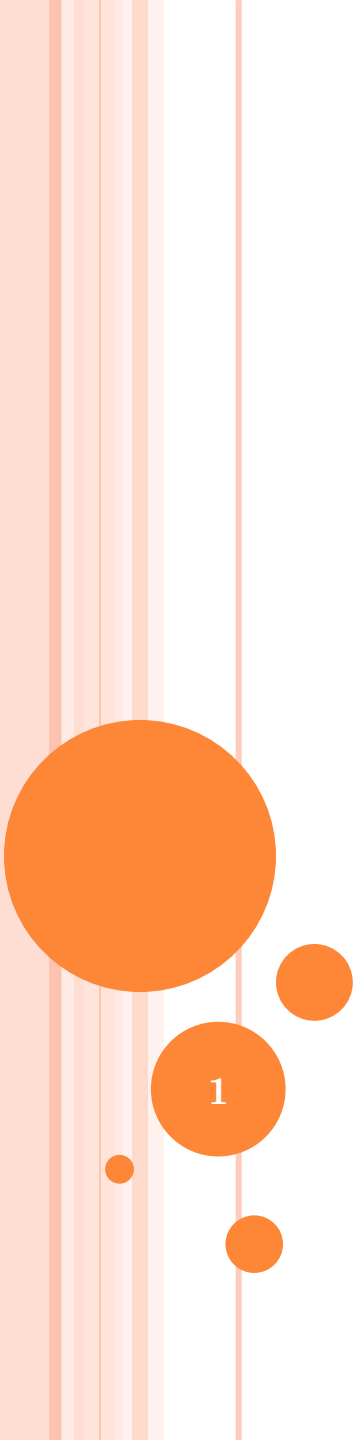




КАК ДАТЬ ЭУПЛОИДНОМУ ЭМБРИОНУ ВСЕ ШАНСЫ СТАТЬ ЗДОРОВЫМ МАЛЫШОМ?

К.м.н., ведущий репродуктолог ГК ЭКО
ПАРТУС DE NOVA

Квашнина Елена Владимировна

Лекция проводится при поддержке компании «Эбботт»
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

- Современный уровень развития позволяет проводить не только морфологическую оценку эмбриона, но и учитывать результат ПГТ-А клеток трофэктодермы для выбора эмбриона для проведения SET
- Проведение SET в криоцикле с учетом данных ПГТ-А современный тренд с целью повышения безопасности и эффективности лечения бесплодия

[Eur J Hum Genet.](#) 2018 Jan;26(1):12-33. doi: 10.1038/s41431-017-0016-z. Epub 2017 Dec 4.
Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications.
[Harper JC](#)¹,



ДА ИЛИ НЕ?Т

ПГТ-А МНЕНИЕ ПАЦИЕНТА

- Перекрестный опрос в академическом медицинском центре 300 испытуемых, инициировавших цикл ЭКО в течение 8 недель, 191 из них завершили опрос
- ДА – 117 (31%):
 - 56% по желанию иметь здорового ребенка
 - 18% для снижения частоты врожденных дефектов
 - 16% нацелены на снижения частоты выкидышей
- НЕТ – 74 (39%):
 - 36% для избежания ситуации, когда нет эмбриона на перенос
 - 31% направлены на снижение стоимости

J Assist Reprod Genet. 2018 Oct 18. doi: 10.1007/s10815-018-1337-8. [Epub ahead of print]

Decision-making surrounding the use of preimplantation genetic testing for aneuploidy reveals misunderstanding regarding its benefit.

Quinn MM¹, Juarez-Hernandez F², Dunn M², Okamura RJ², Cedars MI², Rosen MP².

ЦЕЛЕСООБРАЗНО ЛИ ПГТ-А С ФИНАНСОВОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ?

- Fertil Steril. 2018 Oct;110(5):896-904. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.021.
- Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage.
- Neal SA¹, Morin SJ², Franasiak JM², Goodman LR³, Juneau CR², Forman EJ³, Werner MD², Scott RT Jr².
- включено 8998 пациентов из 74 центров ЭКО до 42 лет
- Для пациентов с > 1 эмбрионом ЭКО с ПГТ-А снижает затраты на здравоохранение, сокращает время лечения и снижает риск неудачного переноса эмбрионов и клинического выкидыша по сравнению с только ЭКО.

ДА ИЛИ НЕ? ПГТ-А МНЕНИЕ ВРАЧА

THE 5TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN GENETICS 1-3 НОЯБРЯ 2018 ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

- Мнения репродуктологов о применении ПГТ-А в рутинной практике расходятся
- Необходимо принимать решения о судьбе мозаичных эмбрионов
- Высокая частота имплантации во всех возрастных группах, но снижение с возрастом
- Тенденция к снижению частоты имплантации euploidных эмбрионов низкого морфологического качества

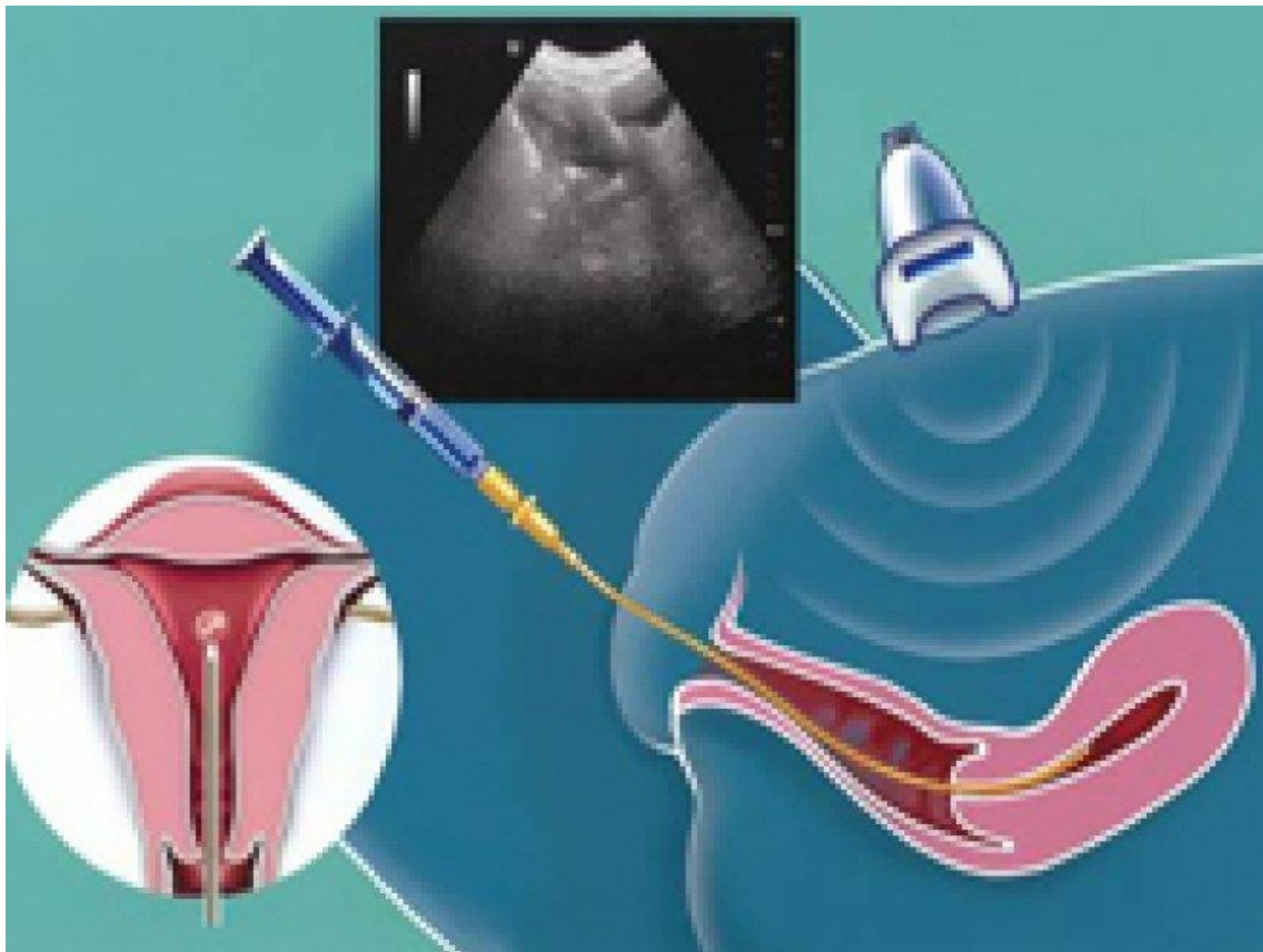
ЧТО МЫ МОЖЕМ ОПТИМИЗИРОВАТЬ?

- Эмбрион с максимальными шансами имплантации по морфологической структуре и результатам ПГТ-А
- Техника переноса эмбриона
- Обследование
- Протокол подготовки эндометрия
- Выбор времени переноса эмбриона
- Гормональная поддержка после переноса эмбриона
- Ведение беременности

ТАКТИКА ВРАЧА ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПЕРЕНОСУ ЭМБРИОНА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

- Выявление факторов риска
- Дополнительный объем обследования
- Подготовка к беременности
- Особенности ведения беременности

АТРАВМАТИЧНОСТЬ И УЗИ КОНТРОЛЬ



RUDFS183343 26.10.2018



Определение

Выкидыш - самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока.¹

В соответствии с определением ВОЗ и РОАГ: **выкидыш** - самопроизвольное изгнание или экстракция эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует гестационному возрасту **до 22 нед беременности**.¹





Российские рекомендации

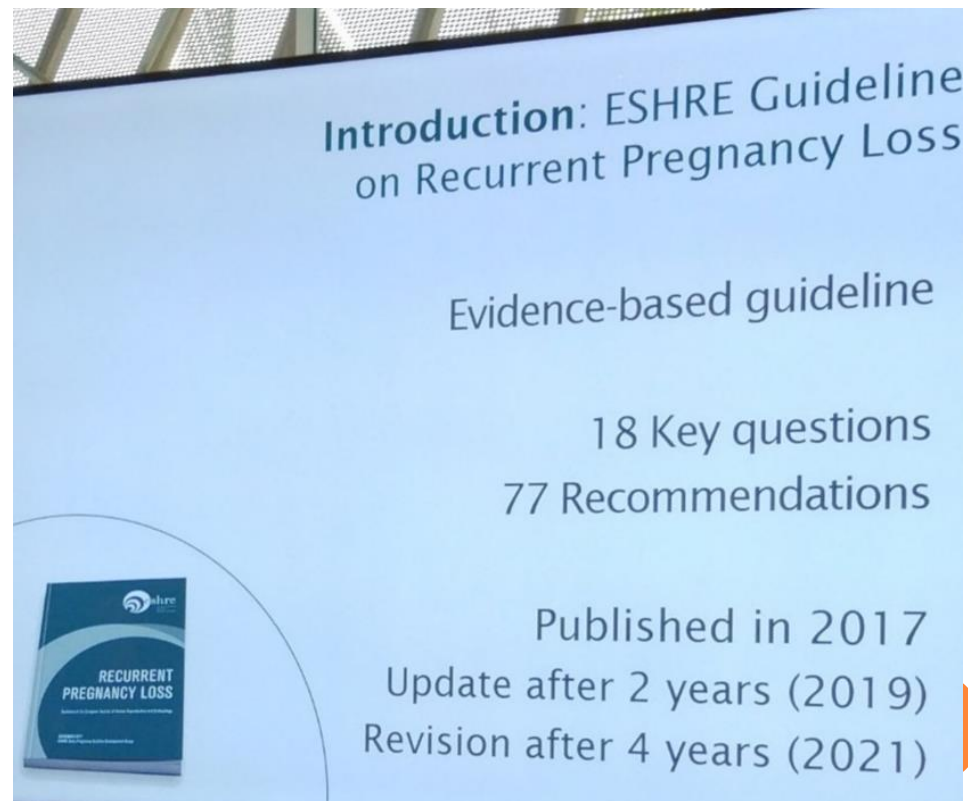
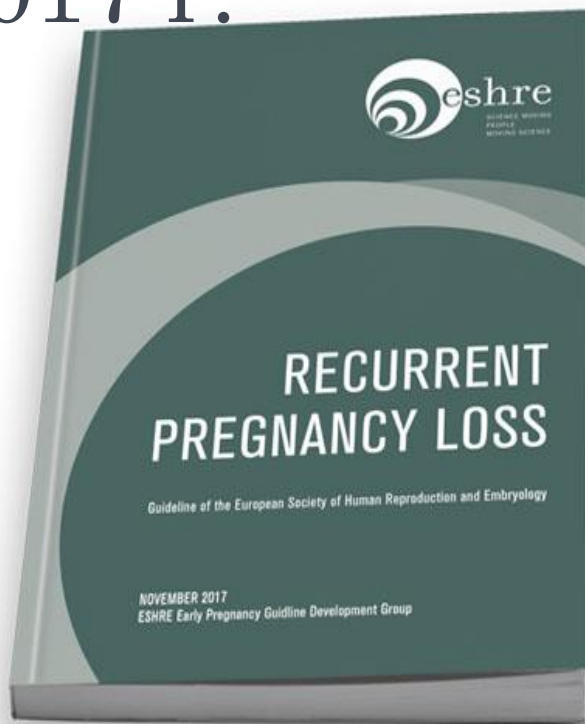
Российское общество акушеров-гинекологов
в 2016 г. обновило и утвердило клинические
рекомендации «**Выкидыш в ранние сроки
беременности: диагностика и тактика
ведения**».¹

При разработке клинических рекомендаций
использовались все доступные материалы
ведущих мировых организаций – ВОЗ, FIGO,
кохрановского сообщества и др.¹

Однако на момент разработки рекомендаций и
до 2017 г. не было ни одних международных
рекомендаций по выкидышу.

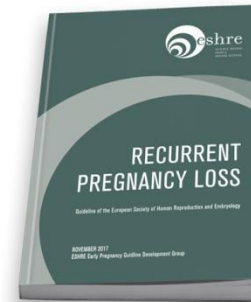


Первые международные рекомендации по привычному выкидышу – впервые в истории разработаны ESHRE и представлены в ноябре 2017 г.



RUDFS183343 26.10.2018

ПРЕДЛОЖЕНО 2, А НЕ 3 ВЫКИДЫША



Рабочая группа по разработке рекомендаций ESHRE утвердила рекомендуемый термин:¹

«привычное невынашивание беременности».

Диагноз привычного невынашивания беременности (ПНБ) может быть установлен при самопроизвольном прерывании **2 беременности и более.**

Клинические рекомендации МЗ РФ

Терминология, рекомендуемая для использования [15]



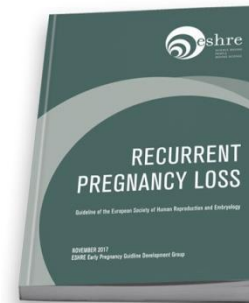
RUDFS183343 26.10.2018

СТИКА

Рекомендуемый термин	Ранее используемый термин	Определение
Привычный выкидыш	Привычное невынашивание беременности	3 или более выкидышей подряд у одной и той же женщины

1. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017. [updated November 2017]. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>. Дата доступа: 08.08.2018. 2. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо МЗ от №15-4/10/2-3482 от 07 июня 2016г

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПНБ



✓

Антифосфолипидные антитела (LA-ACA)

Щитовидная железа (ТТГ и антитела к ТПО)

Аномалии матки (3D-УЗИ)

±

Генетическая диагностика

Иммунологические тесты

ДНК-фрагментация сперматозоидов

Поиск наследственных тромбофилий

✗

Метаболические/гормональные тесты

Недостаточность лютеиновой фазы

Овариальный резерв

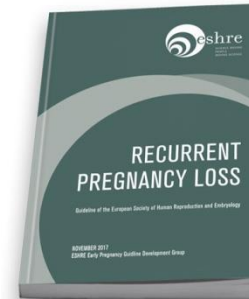
НО



Метаболические/гормональные
тесты
Недостаточность лютеиновой фазы
Овариальный резерв

- НВБ может быть связана с бесплодием
- АМГ общепризнанный фактор оценки прогноза в лечении методами ВРТ
- Снижение овариального резерва со снижением АМГ особенно до 35 лет сопряжено с повышенным риском анэуплоидии плода и соответственно риском прерывания беременности
- Решение вопроса о сроках планирования лечения зависит от уровня АМГ с учетом рекомендаций о снижении времени (ESHRE)

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПНБ: НЕЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ



СПОРОНО?

Глюкокортикоиды
Гранулоцитарный
колониестимулирующий
фактор

- Хорионической гонадотропин
- ИКСИ и/или предимплантационная диагностика при анеуплоидии
- Интралипидная терапия
- Внутривенный иммуноглобулин

неэффектив



опасно

- Вспомогательные репродуктивные технологии
- Вагинальный прогестерон

- Народная медицина травами
- Высокие дозы фолиевой кислоты
- Лимфоцитотерапия

НО

неэффективн

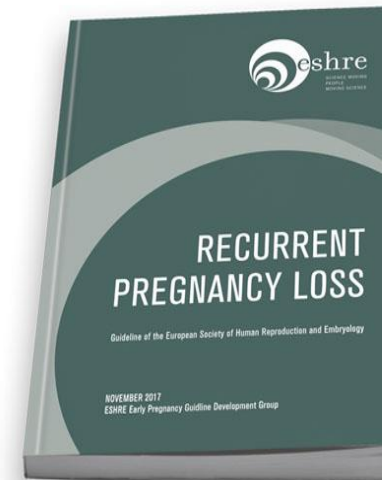
о



• Вспомогательные
репродуктивные
технологии

9. Рутинное **генетическое исследование ткани плода не рекомендуется**, но может быть выполнено с целью последующего анализа.
10. **Кариотипирование родителей в парах с ПНБ** обычно не рекомендуется. Оно может быть проведено **после индивидуальной оценки риска**.
41. Все пары, у которых выявлены аномалии кариотипа у плода или у родителей, следует направлять на консультацию к генетику.
42. Все пары с аномалиями кариотипа у плода или у родителей должны быть проинформированы о возможных вариантах лечения, в том числе, об их преимуществах и недостатках.

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОСТЬ – ФОКУС НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ



Время

**Доверительные
отношения**

Честность

Уважение



**Совместное
планирование**

**Разговор на
понятном
пациенту языке**

**Поддержка
беременности**

Доброта

RUDFS183343 26.10.2018

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПНБ: (ТРОМБОФИЛИИ)

ОТДЕЛЬНОЕ СПАСИБО



43. У женщин с наследственной тромбофилией и наличием ПНБ в анамнезе **не следует назначать профилактическую антитромботическую терапию**, за исключением профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

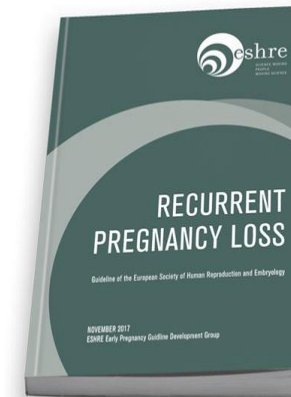
44. Женщинам с лабораторными критериям АФС и **три и более случаями потери беременности следует назначать низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) до зачатия и профилактические дозы гепарина с даты получения положительного результата теста на беременность (и ничего более).**

45. Назначать антикоагулянтную терапию женщинам с привычным выкидышем и АФС можно только в рамках клинических исследований.

RUDFS183343 26.10.2018

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПНБ:

ЧАСТЬ 10 (ГЕСТАГЕНЫ) ^{1,2}



73. Интравагинальное применение прогестерона не увеличивает частоту живорождений у женщин с неуточненным ПНБ.

- **Вагинальный прогестерон**, назначаемый на ранних сроках беременности, не имеет положительного эффекта
- **Дидрогестерон** имеет доказательную базу и может быть назначен на ранних сроках беременности женщинам с привычным невынашиванием

Recommendation

Vaginal progesterone does not improve live birth rates in women with unexplained RPL

Conditional ⊕⊕⊕○

20

1. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017. [updated November 2017]. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>. Дата доступа: 08.08.2018.

2. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, Human Reproduction Open, Volume 2018, Issue 2, 1 February 2018, hoy004, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>

КЛЮЧЕВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПРИМЕНЯЕМЫХ ГЕСТАГЕНОВ¹⁻²

- Дидрогестерон не распознаётся антипрогестероновыми антителами, в отличие от прогестерона
- Дидрогестерон действует даже в условиях частично нарушенного рецепторного аппарата, так как имеет в 1,5 раза выше сродство к прогестероновым рецепторам, чем обычный прогестерон
- При пероральном применении дидрогестерон начинает действовать в 2-4 раза быстрее

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М., 2011. – 536 с. 2. Ших Е.В., Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. Акушерство, гинекология, репродукция, 2010, том 4, №2, с.6 - 9.

ИССЛЕДОВАНИЯ С НАИБОЛЬШЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬЮ ПРИ ПРИВЫЧНОМ

	PROMISE , исследование Coomarasamy с соавт. 2015 ¹	Исследование Kumar с соавт. 2014 ²
Активный препарат	Утрожестан® (МВП)	Дидрогестерон
Дозировка	400 мг 2 p/сут. (800 мг в сутки)	10 мг 2 p/сут. (20 мг в сутки)
Форма выпуска	Капсулы интравагинально	Таблетки перорально
Начало лечения	После получения положительного результата анализа мочи на беременность, но не позже, чем на 6 неделе беременности	Подтверждение беременности на 4–8 нед. (включение после положительного ХГЧ и затем смотрели сердцебиения плода) (средний срок начала = 6,5 нед беременности)
Прекращение лечения	Терапия прекращалась на 12 неделе беременности	Терапия прекращалась на 20 неделе беременности
Количество пациенток	Всего: 836 участниц - МВП: N=404 - Плацебо: N=432 2 p/сут. – 2 раза в сутки; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон	Всего: 522 участницы - Дидрогестерон: N=175 - Плацебо: N=173 - Контроль (здоровые): N=174

1. Coomarasamy A et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2141–2148.

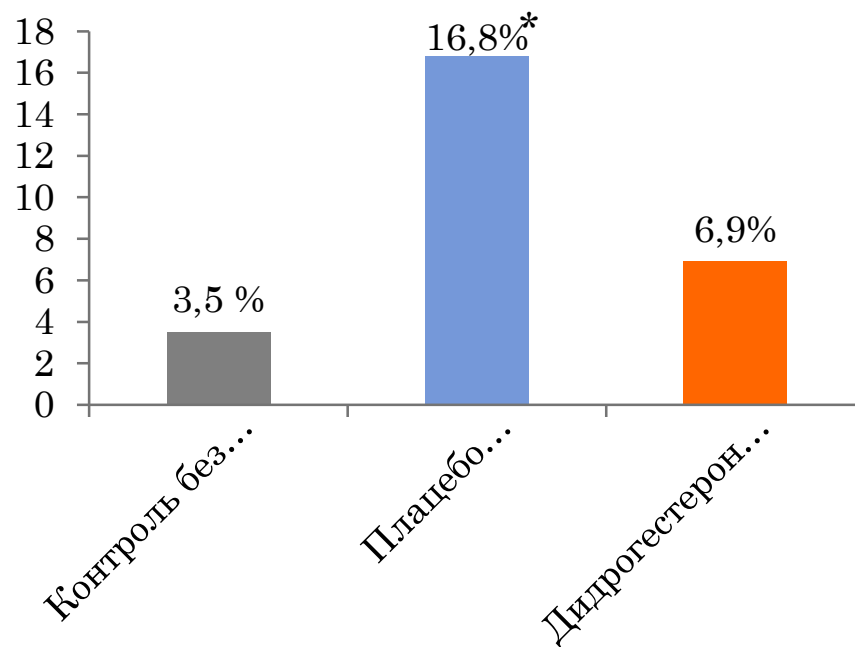
2. Kumar A et al. *Fertil Steril* 2014; 102(5):1357–1363.

KUMAR 2014 – ДИДРОГЕСТЕРОН СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ВЫКИДЫША ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ¹

Исход беременности

- Частота невынашивания на 20 неделе **существенно снижалась на фоне терапии дидрогестероном** (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%, $P=0,004$)
- Срок беременности на момент родов **существенно увеличивался при применении дидрогестерона** (38,0 +/- 2,0 недели) по сравнению с плацебо (37,2 +/- 2,4 недели; $P=0,002$)
- Не выявлено корреляции между уровнем Th1 и Th2 цитокинов в плазме и исходом беременности

Частота невынашивания



*Риск невынашивания был в 2.4 раза выше в группе плацебо по сравнению с группой дидрогестерона (отношение рисков [OR] = 2,4, 95% ДИ = 1,3–5,9; $P<0,001$)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ PROMISE STUDY COOMARASAMY С СОАВТ. 2015

Частота живорождения

Частота живорождения значимо не отличалась между группами

**65,8% (МВП) и 63,3% (плацебо)
RR 1,04 (95% ДИ 0,94-1,15)**

Конечные точки

Не выявлено значимой разницы между группами с точки зрения:

- срока беременности на момент родов
- клинической беременности (на 6–8 нед.)
- продолжающейся беременности (на 12 нед.)
- эктопической беременности
- выкидыша
- мертворождения
- неонатальных исходов

Распределение сроков беременности

Исходы беременности среди женщин с живорождением В пользу плацебо В пользу прогестерона

Живорождение до:

28 нед.

1,03 (0,06-16,49)

34 нед.

1,03 (0,44-2,45)

37 нед.

1,12 (0,67-1,87)

Относительный риск (95 % ДИ) для прогестерона в сравнении с плацебо

Прогестерон не увеличивал значимо срок беременности на момент родов в сравнении с плацебо

ДИ – доверительный интервал; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; RR – относительная частота

Coomarasamy A et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2141–2148.

Систематический обзор по применению прогестагенов для профилактики выкидышей у пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии¹

Высший уровень соблюдения всех требований к метаанализу

Объем данных

- 10 исследований (n=1586) с участием женщин с привычным невынашиванием
- 8/10 исследований - двойные слепые, плацебоконтролируемые (ДСПК)
 - 3 x 17-гидроксипрогестерона капроат (все ДСПК)
 - 3 x дидрогестерон (2/3 ДСПК)
 - 2 x натуральный прогестерон (1/2 ДСПК)
 - 1 x медроксипрогестерон (ДСПК)
 - 1 x эфир прогестерона (ДСПК)

ORIGINAL ARTICLE: EARLY PREGNANCY



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

Gabriele Saccone, M.D.,^a Corina Schoen, M.D.,^b Jason M. Franasiak, M.D.,^c Richard T. Scott, Jr., M.D., H.C.L.D.,^d and Vincenzo Berghella, M.D.^e

Метаанализ Saccone G et al. выводы ¹

ORIGINAL ARTICLE: EARLY PREGNANCY



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

Gabriele Saccone, M.D.,^a Corina Schoen, M.D.,^b Jason M. Franasiak, M.D.,^c Richard T. Scott, Jr., M.D., H.C.L.D.,^d and Vincenzo Berghella, M.D.^e

- Снижение частоты выкидышей при применении прогестагенов
- Применение прогестагенов в первом триместре и до 16 нед. беременности:
 - **Снижает риск привычного невынашивания** (ОР 0,72, 95% ДИ 0,53–0,97)
 - **Повышает частоту живорождений** (ОР 1,07, 95% ДИ 1,02–1,15)
- Отсутствие статистической разницы с точки зрения преждевременных родов, неонатальной смертности и аномалий половых органов плода

Метаанализ Saccone G et al. выводы ¹

ORIGINAL ARTICLE: EARLY PREGNANCY



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

Gabriele Saccone, M.D.,^a Corina Schoen, M.D.,^b Jason M. Franasiak, M.D.,^c Richard T. Scott, Jr., M.D., H.C.L.D.,^d and Vincenzo Berghella, M.D.^e

Анализ по подгруппам

Выявлены статистически значимые различия при применении:

➤ **Дидрогестерона (ОР 0,47, 95% ДИ 0,30–0,73)**

➤ **в/м 17-ОН ПК* (ОР 0,69, 95% ДИ 0,35–0,88)**

Отсутствуют статистически значимые различия при применении:

➤ **Натурального прогестерона (ОР 0,94, 95% ДИ 0,77–1,13)**

➤ **Вагинального прогестерона (ОР 0,96, 95% ДИ 0,79–1,17)**

*17-ОН ПК - 17-гидроксипрогестерона капроат

ВЛИЯНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ESHRE: ПЕРЕСМОТР ПРОГЕСТЕРОНОТЕРАПИИ В НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ВЕДУЩИХ СТРАН МИРА

Привычное невынашивание - официальные рекомендации трёх стран (2018 г.)¹:

- **Германия**, German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG);
- **Австрия**, Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGGG);
- **Швейцария**, Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG).

Рекомендация, сформулированная на основе консенсуса экспертов 3-9.Е40

Консенсус экспертов	Степень согласованности
++	
Назначение биоидентичного микронизированного прогестерона женщинам с идиопатическим ПВ в первом триместре беременности с целью профилактики выкидыша не рекомендуется.	

Рекомендация, сформулированная на основе консенсуса экспертов 3-9.Е40

Консенсус экспертов	Степень согласованности
++	
Женщинам с идиопатическим ПВ в первом триместре беременности с целью профилактики выкидыша могут быть назначены синтетические (полусинтетические) прогестины.	

1. B.Toth, W.Würfel, M.Bohlmann et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, ÖEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 364–381

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ LOTUS II ПРИНЯТЫ К ПУБЛИКАЦИИ В 2018 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ HUMAN REPRODUCTION И ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА ESHRE- MEETING 4 ИЮЛЯ 2018 Г.

Abstract Details

Session title: Session 64: Novel insights for IVF protocols

Session type: Selected oral communications

Presentation number: O-244

★ Abstract title:

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

G. Griesinger¹, C. Blockeel², A. Patki³, D. Yang⁴, Z. Chen⁵, E. Kahler⁶, C. Pexman-Fieth⁷, H. Tournaye².

¹University Hospital of Schleswig-Holstein, Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Lübeck, Germany.

²University Hospital of the Brussels Free University, Center for Reproductive Medicine, Brussels, Belgium.

³Fertility Associates, Mumbai, India.

⁴Sun Yat-Sen University, Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou, China.

⁵Shandong University, Department of Obstetrics and Gynecology, Shandong, China.

⁶Abbott Laboratories GmbH, Clinical Development, Hannover, Germany.

⁷Abbott GmbH & Co. KG, Women's Health Medical Affairs and Clinical Development, Wiesbaden, Germany.

Study question:

Is oral dydrogesterone 30 mg daily non-inferior to 8% intravaginal micronized progesterone gel 90 mg daily for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF)?

Summary answer:

Oral dydrogesterone demonstrated non-inferiority to intravaginal micronized progesterone gel for the presence of fetal heart beats at 12 weeks of gestation (non-inferiority margin 10%).

LOTUS I И II. СРАВНЕНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА С МВП. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В ЭКО

Разница в частоте наступления беременности на дидрогестероне составляет +4,7% в сравнении с препаратом Утрожестан® и +3,7% с препаратом Крайнон®.

Разница в частоте живорождений на дидрогестероне составляет +4,9% в сравнении с препаратом Утрожестан® и +1,9% с препаратом Крайнон®.

Исход	%		Различие в частоте наступления беременности (пероральный дидрогестерон - МВП)	95% ДИ
	Пероральный дидрогестерон	МВП		
Частота наступления беременности на 12-й нед				
LOTUS I (vs Утрожестан®) ¹	37,6%	33,1%	4,7	От -1,2 до 10,6
LOTUS II (vs Крайнон®) ²	38,7%	35,0%	3,7	От -2,3 до 9,7
Частота живорождений				
LOTUS I (vs Утрожестан®) ¹	34,6%	29,8%	4,9	От -0,8 до 10,7
LOTUS II (vs Крайнон®) ²	34,4%	32,5%	1,9	От -4,0 до 7,8

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 vitro fertilization. *Human Reproduction* 2017;32(5):1019–1027. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) online at: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/5/1019/2993661/A-Phase-III-randomized-controlled-trial-comparing?searchresult=1>; 2. 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

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИДРОГЕСТЕРОНА И МВП ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ЭКО

ПО ОБЪЕДИНЁННЫМ ДАННЫМ LOTUS I&II

При применении перорального дидрогестерона частота живорождений достоверно выше, чем при применении вагинального микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО



Среднее число пациенток, у которых была зарегистрирована клиническая беременность:
на каждую 1000 женщин - 381 на дидрогестероне против 341 на МВП ($p < 0,05$)

Среднее число пациенток, у которых было достигнуто живорождение:
на каждую 1000 женщин - 344 на дидрогестероне против 312 на МВП ($p < 0,05$)

МВП - микронизированный вагинальный прогестерон

НО

- Привычное невынашивание повышает риск внутриматочных вмешательств, травмы эндометрия и может приводить к появлению проблем с имплантацией и присоединению бесплодия
- Весь вопрос в рациональности и интерпретации результатов
- Лучше работает диогестерон лучше средство к рецепторам

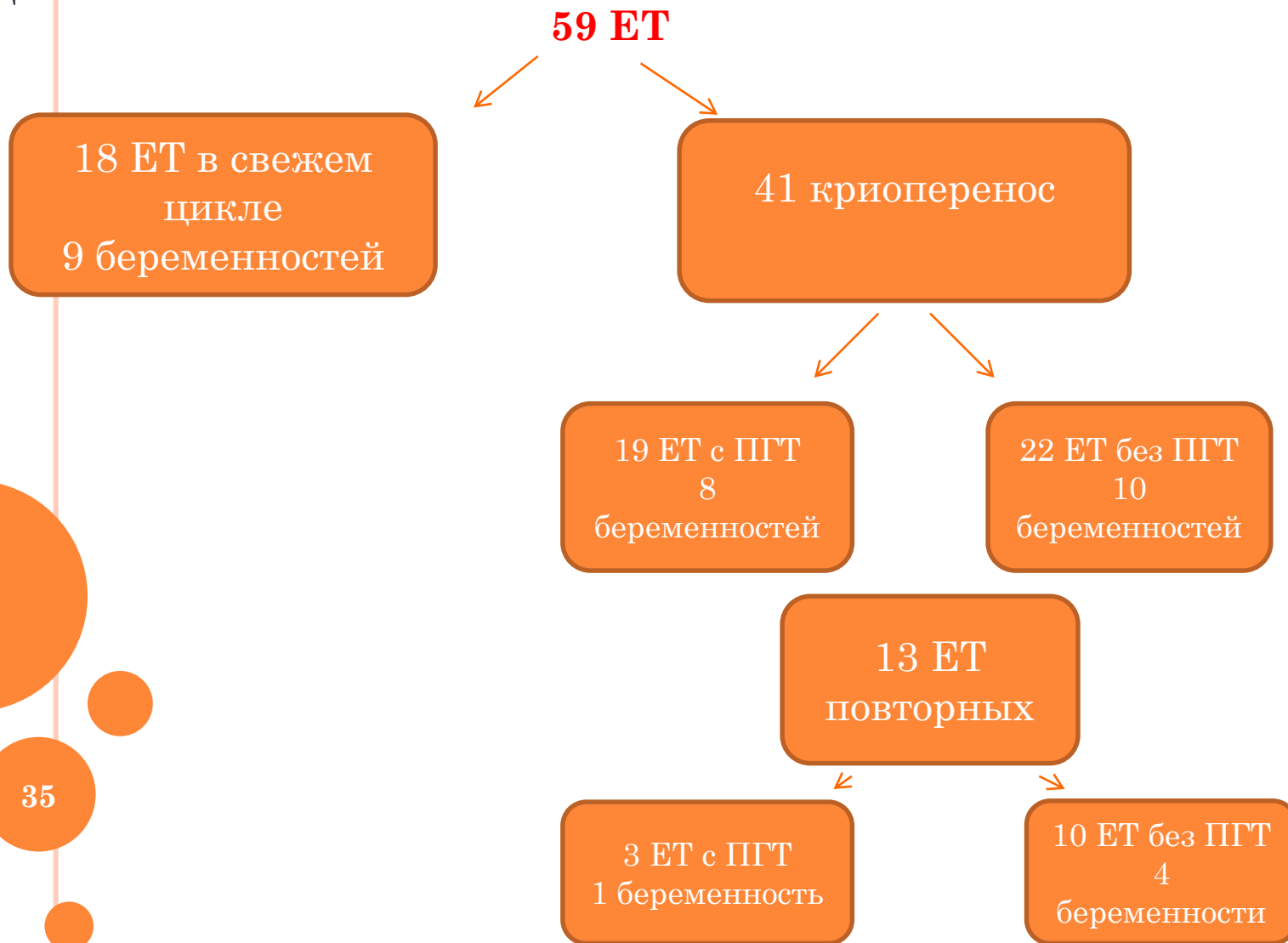
76. Отсутствуют доказательства, позволяющие рекомендовать проведение Пайпель-биопсии эндометрия.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭНДОМЕТРИЯ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ

- Толщина и структура эндометрия с учетом яичникового цикла или принимаемых препаратов эстрогена и прогестерона
- Гистероскопия с визуализацией канала и полости матки
- Гистологическое исследование эндометрия по фазам цикла
- Иммуногистохимическое исследование эндометрия по фазам цикла

МКБ 10 Бесплодие связанное с маточным фактором

ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ ДЕЛАТЬ АСПИРАТ ЭНДОМЕТРИЯ?

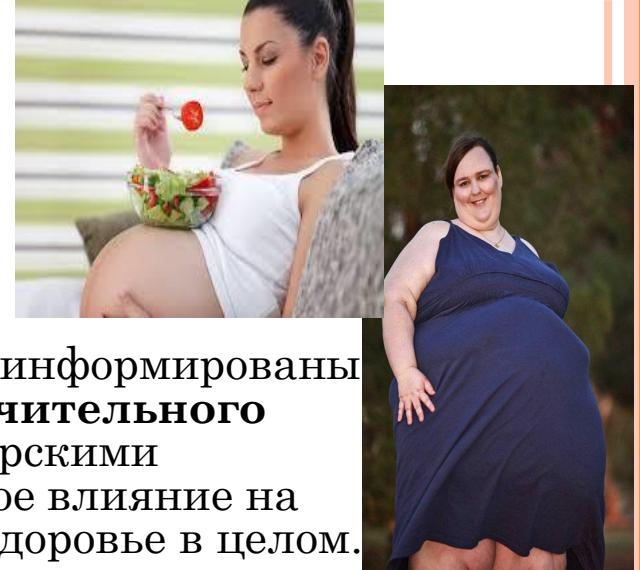


ЧЕЙ МАЛЫШ БУДЕТ ЗДОРОВЕЕ?



RUDFS183343 26.10.2018

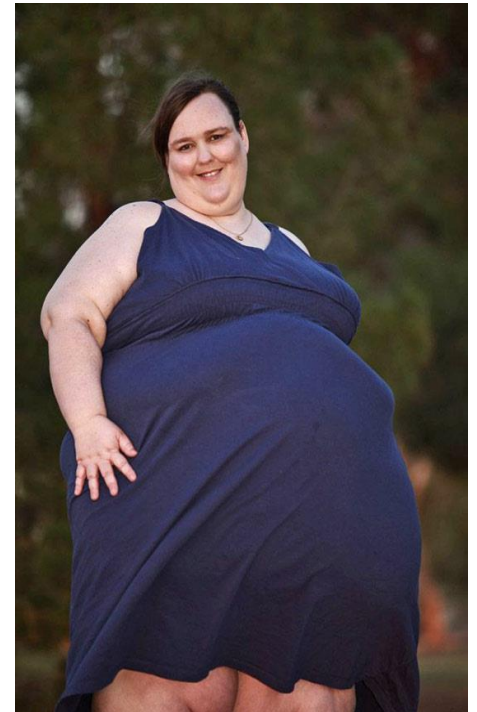
НО



5. Пары, столкнувшиеся с ПНБ, должны быть проинформированы том, что наличие у матери **ожирения или значительного дефицита массы тела** ассоциировано с акушерскими осложнениями и может оказать неблагоприятное влияние на вероятность рождения живого ребенка и на ее здоровье в целом.
6. Рекомендуется стремиться к достижению нормального диапазона значений индекса массы тела (ИМТ).
26. Не рекомендуется проводить обследование, направленное на выявление синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), а также определять уровни инсулина и глюкозы натощак у женщин с ПНБ с целью улучшения прогноза в отношении следующей беременности.
53. **Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение метформина** во время беременности с целью профилактики НБ у женщин с ПНБ и нарушениями метаболизма глюкозы.

ОЖИРЕНИЕ

- Системный воспалительный процесс
- Повышенное гликилирование белка
- Нарушение рецептивной активности
- Риск артериальной гипертензии
- Нарушение микробиота и процесса всасывания/выведения
- Оксидативный стресс
- Нутритивный дефицит



RUDFS183343 26.10.2018

27. Не рекомендуется определять уровень пролактина у женщин с ПНБ при отсутствии клинических симптомов гиперпролактинемии (олиго/аменорея).

НО

54. С целью увеличения частоты живорождений у женщин с ПНБ и гиперпролактинемией может рассматриваться терапия бромокриптином.
55. Предгравидарное консультирование женщин с ПНБ **может включать** общие рекомендации по обсуждению профилактического применения **препаратов витамина D.**

НО У нас может быть много дефицитов!

- [Hum Reprod.](#) 2016 Sep;31(9):2090-7. doi: 10.1093/humrep/dew181. Epub 2016 Jul 17.
- **Obesity-induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co-enzyme Q10 in a mouse model.**
- [Boots CE](#)¹, [Boudoures A](#)¹, [Zhang W](#)¹, [Drury A](#)¹, [Moley KH](#)².
- Ожирение ухудшает качество ооцитов. Ооциты от мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров / с высоким содержанием сахара (HF / HS), имеют аномалии в распределении и функционировании митохондрий и в мейотической прогрессии.
- Улучшение распределения митохондрий ооцитов и функции нормальных мышей, получавших чау-чау, и мышей, получавших HF / HS, демонстрируют важность CoQ10 и эффективность митохондриальной дыхательной цепи в компетенции ооцитов. Клинические исследования теперь необходимы для оценки терапевтического потенциала CoQ10 в репродуктивном здоровье женщин.

- Eur J Hum Genet. 2018 Jan;26(1):12-33. doi: 10.1038/s41431-017-0016-z. Epub 2017 Dec 4.
- **Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications.**
- Harper JC¹, Aittomäki K², Borry P³, Cornel MC⁴, de Wert G⁵, Dondorp W⁵, Geraedts J⁶, Gianaroli L⁷, Ketterson K⁸, Liebaers I^{9,10}, Lundin K¹¹, Mertes H¹², Morris M¹³, Pennings G¹², Sermon K¹⁰, Spits C¹⁰, Soini S¹⁴, van Montfoort APA¹⁵, Veiga A^{16,17}, Vermeesch JR¹⁸, Viville S^{19,20}, Macek M Jr²¹; European Society of Human Reproduction and Embryology and European Society of Human Genetic

- Европейское общество генетики человека и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии работали вместе с 2004 года для оценки воздействия быстрых научных исследований на интерфейс вспомогательной репродукции и генетики
- В последнее время было высказано предположение о том, что существует межличностная вариабельность восприимчивости к экологически обусловленным эпигенетическим изменениям у людей [[210](#)].

НЕВЫНАШИВАНИЕ И БЕСПЛОДИЕ

- 65. Пары, столкнувшиеся с ПНБ, должны быть проинформированы, что курение, употребление алкоголя, ожирение и избыточные физические нагрузки могут оказывать неблагоприятное влияние на вероятность рождения живого ребенка, в этой связи рекомендуется **отказаться от курения, нормализовать массу тела, ограничить употребление алкоголя и соблюдать режим обычных**



- Antioxidants (Basel). 2018 Oct 13;7(10). pii: E141. doi: 10.3390/antiox7100141.
- **CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVF-ET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity.**
- Giannubilo SR¹, Orlando P², Silvestri S³, Cirilli I⁴, Marcheggiani F⁵, Ciavattini A⁶, Tiano L⁷.

HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/
24166595

- Hum Reprod. 2014 Feb;29(2):315-23. doi: 10.1093/humrep/det378. Epub 2013 Oct 27.
- **Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes.**
- Da Broi MG¹, Malvezzi H, Paz CC, Ferriani RA, Navarro PA.
- Всего было обработано 1324 комплекса кумулюс-ооцитов in vitro. Из них 1128 фиксировали и 1048 анализировали конфокальной микроскопией. Процент мейотических аномалий был значительно выше когда ооциты созревали с помощью ME-FF (55)

HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/
28185121

- J Assist Reprod Genet. 2017 May;34(5):599-605. doi: 10.1007/s10815-017-0882-x. Epub 2017 Feb 9.
- **The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques.**
- Akarsu S¹, Gode F², Isik AZ¹, Dikmen ZG³, Tekindal MA⁴.
- Уровни фолликулярной жидкости CoQ10 были значительно выше в классах А и В, чем у С и D эмбрионов ($p < 0,05$). Концентрация уровней CoQ10 была значительно выше у беременной группы ($p < 0,05$).

HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/
29587861

- Reprod Biol Endocrinol. 2018 Mar 27;16(1):29.
doi: 10.1186/s12958-018-0343-0.
- Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial.
- Xu Y^{1,2,3}, Nisenblat V^{2,3}, Lu C^{2,3}, Li R^{2,3}, Qiao J^{2,3}, Zhen X^{4,5}, Wang S⁶.

- **МЕТОДЫ:**

- Это проспективное рандомизированное контролируемое исследование включало 186 последовательных пациентов с ПОР, стратифицированным в соответствии с классификационной группой POSEIDON 3 (возраст <35, плохие параметры запаса яичников). Участники были рандомизированы на предварительную обработку CoQ10 в течение 60 дней, предшествующих циклу IVF -ICSI, или без предварительной обработки. Количество эмбрионов высокого качества было основной мерой результата.

- **РЕЗУЛЬТАТЫ:**

- Было оценено в общей сложности 169 участников (76 обработанных CoQ10 и 93 контроля); 17 женщин были исключены из-за низкого соответствия администрации CoQ10. Базовые демографические и клинические характеристики были сопоставимы между группами. Предварительная обработка CoQ10 приводила к значительно более низким требованиям к гонадотропину и более высоким пиковым уровням E2. Женщины в группе CoQ10 увеличили количество извлеченных ооцитов (4, IQR 2-5), более высокий уровень оплодотворения (67,49%) и более высококачественные эмбрионы (1, IQR 0-2); $p < 0,05$. Значительно меньше женщин, получавших CoQ10, отменили перенос эмбрионов из-за плохого развития эмбриона, чем контрольные (8,33% против 22,89%, $p = 0,04$), а у женщин из группы лечения были доступны криоконсервированные эмбрионы (18,42% против 4,3%, $p = 0,012$).

- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

- Предварительная обработка CoQ10 улучшает реакцию яичников на стимуляцию и эмбриологические параметры у молодых женщин с белым овариальным резервом в циклах IVF -ICSI. Требуется дальнейшая работа, чтобы определить, оказывает ли влияние на конечные точки клинического лечения.

НО

- На приеме репродуктолога при обследовании пациентов с анамнезом невынашивания беременности ПОМНИТЬ о включении в обследование рекомендуемых ESHRE при НВБ.
- Требования к репродуктологу повышены, так как проблемы течения беременности могут быть связаны с коррекцией до ВРТ
- Отсутствие имплантации при переносах зуплодиных эмбрионов может рассматриваться как фактор риска НВБ и определять тактику ведения пациентки

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ. УДАЧИ В РАБОТЕ.



RUDFS183343 26.10.2018