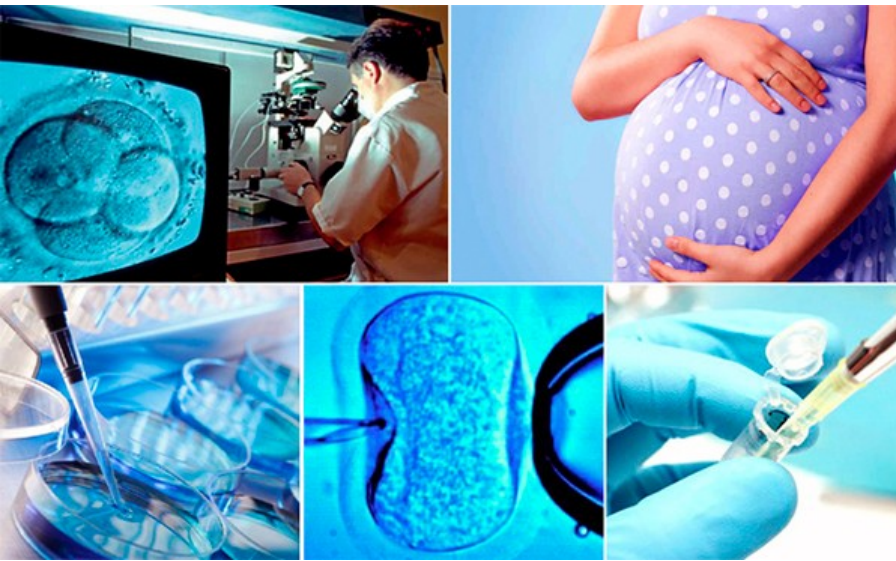




# **Беременность после ЭКО «от прегравидарной подготовки до родоразрешения»**

Гусева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии  
ФПКВ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

# Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

- представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства). К ВРТ относятся методы, в которых производятся манипуляции вне организма либо с яйцеклетками и сперматозоидами, либо с эмбрионами в целях репродукции
- Искусственная инсеминация не относится к ВРТ и не включается в отчеты ВРТ (относится к группе вспомогательной репродукции – ВР).

# Клинические этапы проведения программ ЭКО и ИКСИ идентичны и включают:

- Отбор пациентов
- Овариальную стимуляцию
- Пункцию фолликулов яичника
- Перенос эмбрионов в полость матки
- Поддержку лютеиновой фазы
- Диагностику беременности

# Показания для применения ВРТ:

- отсутствие беременности при лечении бесплодия в течение 12 месяцев при возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте женщины 35 лет и старше,
- вероятность преодоления бесплодия с применением ВРТ выше, чем другими методами,
- абсолютное бесплодие (отсутствие матки, яичников, отсутствие или непроходимость обеих маточных труб, азооспермия и др.).

## При отсутствии бесплодия программы ВРТ могут быть выполнены:

- при наличии показаний к преимплантационному генетическому тестированию (ПГТ),
- при сексуальных нарушениях, препятствующих выполнению полового акта,
- ВИЧ-инфицированным дискордантным парам.

- **В Российской Федерации** ежегодно проводится около 31 тысяч протоколов ЭКО. Больницы имеют разную статистику, но в среднем число удачных процедур составляет 8 300 беременностей за год, а это около 20% от всего количества. Каждый год в нашей стране 0,5% детей рождается именно благодаря экстракорпоральному оплодотворению.
- **США.** По данным 2013 года, в стране было проведено 175 тысяч процедур, успешными из них оказались 63 тысяч, то есть 36 %.
- **Израиль** - процент успешности – около 45.
- **Испания (Барселона)** – процент успешности 43%.
- **Южная Корея** – 40%



**Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N.  
Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive  
technology 2004-2013. Reprod Biol Endocrinol. 2017 Jan 10;15(1):6.**

- Перенос одного эмбриона (ПОЭ) и криопереносы увеличились во всем мире за период исследования. В 2012 году ПОЭ во всех циклах было самым высоким в Японии и Австралии/Новой Зеландии (82,6% и 76,3% соответственно) и самым низким в Латинской Америке (16,0%). Хотя в большинстве регионов наблюдалось постепенное улучшение показателей рождаемости, в некоторых наблюдалось их снижение. К 2012-2013 годам показатели рождаемости в свежем цикле были самыми высокими в США (29%) и самыми низкими в Японии (5%). В Японии наблюдаемое снижение уровня рождаемости в свежем цикле совпало с переходом к минимальным протоколам стимуляции, переносом замороженных, а не свежих эмбрионов. Увеличение рождаемости в циклах замороженных и оттаявших эмбрионов, наблюдаемое во всем мире, частично компенсировало снижение в циклах при переносе свежего эмбриона. В последние годы показатели преждевременных родов во всех регионах колебались между 9,0-16,6% для одноплодной беременности, 53,9-67,3% для Близнецов и 91,4-100% для тройняшек и детей более высокого порядка. Несоответствия в том, как данные о перинатальных исходах представляются различными реестрами, затрудняют сопоставление между регионами.

- К категории «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» могут быть отнесены случаи 3-х неудачных попыток селективного (eSET или eDET) переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет, и 2-х – у женщин 35 лет и старше, при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности.

# Причины «Повторной неудачи имплантации»

- Возраст потенциальных родителей
- ИМТ
- Курение
- Стресс
- Иммунологические причины
- Инфекция
- Тромботические механизмы
- Патология матки и эндометрия
- причины, приведшие к бесплодию
- профессионализм сотрудников;
- вес женщины;
- качество спермы;
- время, которое пара бесплодна;
- операции на яичниках;
- количество яйцеклеток, которые получены в результате пункции;
- эндокринные заболевания.

# Возраст

- Частота имплантации при переносе как свежих, так и замороженных эмбрионов у пациентов < 35 лет (41.3% и 47,1%) были значительно выше, чем у женщин > 44 (1.9% и 16,2%).
- Частота имплантации при использовании донорских ооцитов, на долю всех возрастных категорий составляла 53,6% случаев при переносе свежих эмбрионов и 40,2% случаев после переноса замороженных эмбрионов. Это поддерживает идею о том, что качество эмбриона, включая генетические характеристики ухудшаются с возрастом

Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2017.

# Образ жизни и питание

- Здоровый образ жизни, правильное питание, индекс массы тела (ИМТ) от 19 до 30 кг/м<sup>2</sup> увеличивают вероятность зачатия.
- Время до зачатия увеличивается в 2 раза при ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup> и в 4 раза - при ИМТ <18 кг/м<sup>2</sup>.
- Курение оказывает существенное влияние на возможность зачатия, увеличивая шансы бесплодия в 1,6 раз (ОШ=1,60 95% ДИ=1,34-1,91).
- Потребление алкоголя более 20 г этанола в день увеличивает риск бесплодия на 60%.
- Высокий уровень потребления кофеина (500 мг или более 5 чашек в день) снижает шансы наступления беременности в 1,45 раз (ОШ=1,45, 95% ДИ=1,03-2,04). Во время беременности потребление кофеина более 200-300 мг (2-3 чашки в день) увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода

Baron JA, La Vecchia C, Levi F. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(2):502-14.

Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Fertil Steril. 2004;81(2):379-83.

Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. BMJ. 2007;334(7590):409.

# Иммунологические причины

- Увеличение периферических NK-клеток ( $0,23 \times 10^9 / \text{л} \pm 0,11$  против  $0,20 \times 10^9 / \text{л} \pm 0,13$ ) и в процентах ( $> 18\%$ , пороговое значение) лимфоцитов по сравнению с контролем снижает частоту успешной имплантации (Sacks et al.).
- Th1/Th2 соотношение и уровни TNF- $\alpha$  (иммунодепрессант такролимус)
- АФС. Существует сильная связь между анти- $\beta 2$  гликопротеином 1 и антиядерными антителами и неудачей имплантации.  $\beta 2$  гликопротеин 1 является кофактором для антикардиолипина. Stern et al. установлено, что у 30% пациентов при неуспешной имплантации имели АФС-антитела по сравнению с 16% группы контроля.

# Наследственные тромбофилии

- Azem и соавт. установили, что были более высокие показатели наследственных тромбофилий, таких как MTHFR- дефицит, фактор V Лейдена, мутация гена протромбина и дефицит антитромбина III, были у женщин с неудачами имплантации (44% против 18,2%,  $P = .012$ )

# Инфекция

- Хронический эндометрит
- Частота имплантации пролеченных составила 37%, по сравнению с 17% не получавших антибактериальную терапию.
- При исследовании бактериальных сообществ из парных образцов эндометриальной жидкости и вагинального аспирата у одних и тех же испытуемых были обнаружены различные бактериальные сообщества между полостью матки и влагалищем. По своему составу микробиота в эндометриальной жидкости определялась как микробиота с преобладанием лактобацилл (>90% *Lactobacillus* spp.) или микробиота, в которой доминируют не лактобациллы (<90% *Lactobacillus* spp. с >10% других бактерий). Наличие микробиоты со снижением Лактобацилл, было связано со значительным снижением частоты имплантации [60,7% против 23,1% ( $P = .02$ )], беременности [70,6% против 33,3% ( $P = .03$ )], продолжающейся беременности [58,8% против 13,3% ( $P = .02$ )], и живорождения [58,8% против 6,7% ( $P = .002$ )].

Moreno I, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703.

# Патология матки и эндометрия

- Аномалии развития матки,
- Полипы эндометрия,
- «Тонкий» эндометрий
- Десинхронизация с окном имплантации

# Частота исходов в зависимости от причины бесплодия

| Показатель                        | Мужское | Эндокринное бесплодие | Трубно-перитонеальное |
|-----------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| показатель «take home baby»       | 94,5 %, | 49%                   | 84,1%                 |
| Потери беременности в 1 триместре | 5.4%    | 29%                   | 7.1%                  |
| Преждевременные роды              | 1.1%    | 26,8%                 | 8.2%                  |
| Преэклампсия                      |         | 24.4%                 | 24.7%                 |
| ЗВРП                              | 1.8%    | 23.2%                 | 6%                    |

# Частота ВПР после ЭКО

| Автор                         | Естественное зачатие | ЭКО          | ИКСИ       |
|-------------------------------|----------------------|--------------|------------|
| М. Hansen и соавт., 2002      | 4,2%                 | 9%           | 8,7%       |
| Г.М. Савельева и соавт., 2010 | 5,27%                | 6,6%         |            |
| J.L. Han и соавт., 2010       | 1,08%                | 1,07 – 1,21% | 0,92%      |
| М. Farhangniya и соавт., 2013 | 4,4%                 | 15,9%        | 6,5%       |
| S. Pelkonen и соавт., 2014    | 3,2%                 | 4,2 – 4,5%   |            |
| A.M. Meijerink и соавт., 2015 |                      |              | 5,9 – 6,9% |

# Структура хромосомной патологии при неразвивающейся беременности, наступившей после ЭКО и ПЭ, ИКСИ

Структура ХА                      ЭКО, ИКСИ                      Естественное зачатие

|                       |      |      |
|-----------------------|------|------|
| Трисомии:             |      |      |
| По хромосоме 22       | 23.9 | 19   |
| 16                    | 23.9 | 22   |
| 15                    | 10.9 | 9    |
| 13                    | -    | 6.25 |
| 12                    | -    | 6.25 |
| 10                    | -    | 3    |
| 9                     | 6.5  | -    |
| 8                     | 2.2  | 3    |
| 7                     | 2.2  | -    |
| 3                     | 8.7  | 6.25 |
|                       |      | -    |
| Сочетанная Тр 16 и 21 | 2.2  | 6.25 |
| Триплоидии 69XXY      | 4.3  | 6.25 |
| Тетраплоидия          | 4.3  | 3    |
| 92XXXX                |      |      |
| 92XXXY                |      |      |
| Моносомия 45X0        | 10.9 | 6.5  |

- Выявлено достоверное влияние возраста матери на частоту трисомий по хромосоме 22 у плода.
- В группе ИКСИ с патозооспермией хромосомные аномалии встречались в 1,72 раза чаще, чем в группе ИКСИ без патозооспермии ( $p=0,003$ , OR=1,32, 95% ДИ=1,092—2,141).
- Частота хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности, наступившей с помощью ВРТ, достоверно не превышает аналогичный показатель при самопроизвольной беременности.
- При выраженном нарушении сперматогенеза (при наличии у супругов пациенток выраженной формы патозооспермии) частота аномалий половых хромосом после ИКСИ выше не только по сравнению со спонтанной беременностью, но и по сравнению с группой традиционного ЭКО.

- Всем мужчинам с тяжелой олигозооспермией или азооспермией должно быть проведено генетическое консультирование, кариотипирование с целью выявления хромосомных аномалий, микроделеций Y-хромосомы перед ЭКО с ИКСИ. (II-2A)
- Всем мужчинам с необъяснимой обструктивной азооспермией должно быть предложено генетическое/ клиническое консультирование, генетическое тестирование на предмет кистозного фиброза (муковисцедоза) до ЭКО с ИКСИ. (II-2A)

# Предимплантационная диагностика

- У женщин > 37 лет частота имплантации составляла всего 12,2%.
- Женщины > 37 лет имели самую высокую частоту хромосомных аномалий 21 и 22, женщины < 37 лет имели более высокую частоту ХА 13.
- Генетический скрининг эмбрионов с использованием FISH – метода и последующий перенос отобранных нормальных эмбрионов обуславливает частоту имплантации 24.6%, которая сопоставима с молодыми женщинами - 24.1%.



# Предимплантационная диагностика эмбрионов

Показания:

1. супружеские пары, у которых имеется носительство хромосомной перестройки или моногенного заболевания (муковисцидоз, болезнь Тея-Сакса, серповидноклеточная анемия, гемофилия, миодистрофия Дюшена и др.).
2. супружеские пары с повышенным риском врождённых аномалий у детей, который не связан с носительством мутаций:
  - возраст матери превышает 35 лет;
  - возраст отца выше 39 лет;
  - если у отца наблюдаются тяжёлые нарушения сперматогенеза;
  - супружеские пары с привычным невынашиванием;
  - супружеские пары с повторяющимися неудачными попытками ЭКО.

## Повреждение ДНК сперматозоидов и репродуктивные исходы



- I В процессе ЭКО или при естественном зачатии, ооциты могут быть подвержены «оксидативной атаке» со стороны эякулята, **что может привести к нарушению функциональности ооцита**, в том числе и репаративной способность восстановить нарушенную структуру ДНК сперматозоида<sup>3</sup>
- I Повреждение ДНК связаны с **повышенным риском ранней потери беременности вне зависимости от формы зачатия (ЭКО, ИКСИ, самостоятельная)**<sup>4</sup>

1. Garrido N., Meseguer M., Simon C. et al. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility // Asian J. Androl. 2004. Vol. 6. № 1. P. 9–65.

2. Aktan G., Dogru-Abbasoglu S., Kucukgergin C. et al. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? // Fertil. Steril. 2013. Vol. 99. № 5. P. 1211–1215.

3. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // Reproduction. 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.

# Фрагментация ДНК сперматозоидов

**Фрагментация ДНК сперматозоидов** – нарушение целостности их ДНК, связанное с упаковкой патологического хроматина или дефицита протамина, оказывающее негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах ВРТ.

**Причины:** поздний отцовский возраст, варикоцеле, инфекции мочеполовых путей, травмы спинного мозга, лихорадки, гонадотоксины.

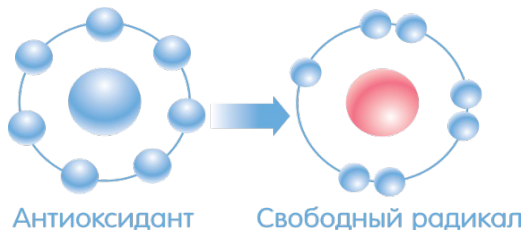
В патогенезе решающее значение играет оксидативный стресс, вызывающий фрагментацию ДНК и окисление оснований ДНК.

**Клиническое значение оценки состояния хроматина и повреждения ДНК сперматозоидов:**

- уменьшение мужского фертильного потенциала
- низкая частота наступления беременности.
- снижение эффективности программ ВРТ
- невынашивание или неразвивающиеся беременности.
- увеличение вероятности возникновения хромосомных нарушений у детей, врожденных дефектов.

# СИНЕРГИН®

## Антиоксидантный комплекс



**Свободные радикалы (оксиданты) – чрезвычайно активные молекулы с большой разрушительной силой.**

Антиоксиданты нейтрализуют свободные радикалы, превращают их в безопасные для организма соединения.

### ШЕСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ УСИЛИВАЮТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА



#### Коэнзим Q<sub>10</sub>

Естественное для каждой живой клетки вещество, которое участвует в производстве энергии и антиоксидантной защите. С возрастом его вырабатывается все меньше. Очень нужен сердцу, коже и органам половой системы.

#### Рутин

«Спутник» витамина С в растительном мире. Главное «место работы» – сосуды и капилляры. Также рутин защищает от разрушения коллаген и восстанавливает «отработанный» витамин С.

#### Ликопин

«Родственник» бета-каротина, придает красный цвет помидорам, мякоти арбуза и другим овощам и фруктам. Сильный антиоксидант, который борется с холестерином и участвует в производстве энергии. Особенно полезен для мужчин.

#### Витамин С

Фундаментальный участник биохимических реакций для выработки энергии, синтеза белков и других соединений. Уничтожает свободные радикалы в сосудах, охраняет клетки крови и иммунной системы. Восстанавливает активность витамина Е.

#### Витамин Е

Вместе с коэнзимом Q<sub>10</sub> участвует в регуляции равновесия оксидантов и антиоксидантов. Предупреждает разрушение свободными радикалами стенок клеточных мембран, половых гормонов, сперматозоидов и яйцеклеток.

#### Бета-каротин

Окрашивает морковь и другие фрукты и овощи в оранжевый цвет. Активно используется организмом, чтобы защитить от свободных радикалов органы репродуктивной системы, кожу, ЖКТ, дыхательные пути и сетчатку глаз.

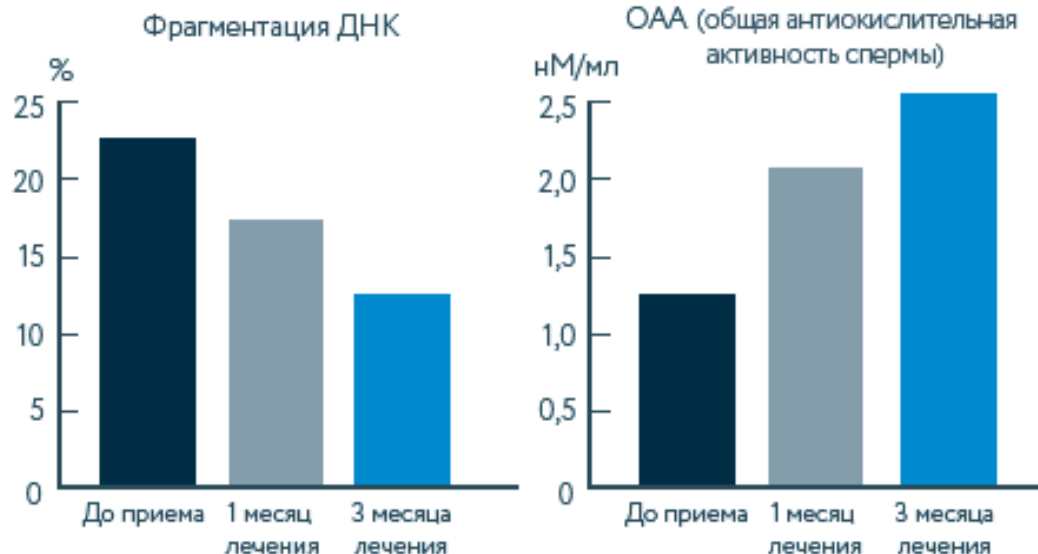
## Компоненты эффективны в комплексной терапии мужского бесплодия<sup>1</sup>:

- Уменьшают фрагментацию ДНК сперматозоидов на 35,9 %.
- Увеличивают общую антиокислительную активность спермы в 2 раза.

Как влияет оксидативный стресс на сперматозоид?



Параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята обследованных мужчин до и после приема СИНЕРГИНА<sup>1</sup>



## Компоненты СИНЕРГИНА также эффективны в комплексной терапии:

### Инфекционных заболеваний мочеполовой системы.

При инфекционных заболеваниях мочеполовой системы происходит снижение антиоксидантного статуса и увеличение перекисного окисления липидов.

Прием антиоксидантов способствует ускорению выздоровления и уменьшению вероятности рецидивов<sup>2</sup>.

### Воспалительных заболеваний половых желез.

При воспалительных заболеваниях половых желез развивается выраженный оксидативный стресс.

Прием антиоксидантов снижает пероксидный стресс и способствует облегчению симптоматики<sup>3</sup>.

### Доброкачественной гиперплазии простаты<sup>4</sup>.

Динамика уровня ПСА\* в сыворотке крови (мкг/л) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) на фоне применения ликопина<sup>4</sup>



<sup>1</sup> Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. 2016. К московской урологической школе: 68–71.

<sup>2</sup> De Luca C., Kharaeva Z., Raskovic D., Pastore P., Luci A., Korkina L. Coenzyme Q(10), vitamin E, selenium, and methionine in the treatment of chronic recurrent viral mucocutaneous infections // Nutrition. 2012. May; 28(5): 509–514.

<sup>3</sup> Zhou J.F., Xiao W.Q., Zhang Y.C., Dong J., Zhang S.M. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis // Asian J Androl. 2006. May; 8(3): 317–323.

<sup>4</sup> Schwarz S., Obermüller-Javic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H.K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia // J Nutr. 2008 Jan; 138(1): 49–53.

# Прегравидарная подготовка

- Комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку супружеской пары к полноценному зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка.
- Синоним: преконцепционная подготовка



# Как повысить результативность ЭКО и ПЭ

- Подготовка к беременности это как «подготовка почвы».



## Успех наступления беременности после ЭКО:

- ❖ Полноценный ооцит и эмбрион
- ❖ Полноценное своевременное созревание эндометрия
- ❖ Адекватная иммунная реакция эндометрия на перенесенный эмбрион

# Подготовка к ВРТ



- Коррекция образа жизни
- Восстановление вагинального микробиоценоза. Бактериальный вагиноз является фактором риска преждевременных родов (OR = 5-7), послеродового эндометрита.
- Дотация витаминов и микроэлементов
- Восстановление эндометрия
- Восстановление полноценного двухфазного менструального цикла.

Восстановление нормального биоценоза

Комбинация компонентов в препарате **Нео-пенотран** перекрывает спектр возможных возбудителей вагинальных инфекций<sup>1-3</sup>

Метронидазол

**Активен**<sup>1-3</sup> в отношении:

Анаэробные бактерии

Трихомонады



Миконазол

**Активен**<sup>1-3</sup> в отношении:

Дерматофиты

Патогенные грибы (Candida albicans)

**Не активен:**<sup>1-3</sup>

Аэробные бактерии

Грибы

***Грамположительные бактерии***

(например, стафилококки, стрептококки)

действующие компоненты – Метронидазол 500 мг и Миконазола нитрат 100 мг,

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-пенотран Форте ЛСР-006559/09
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-пенотран № П N014405/01
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-пенотран Форте Л N°ЛП-000486

- Препарат Нео-Пенотран Форте дает хорошие результаты лечения бактериального вагиноза <sup>1</sup>
- Способствует улучшению состава вагинальной микрофлоры путем эрадикации патогенных микроорганизмов <sup>1</sup>
- Положительный эффект применения препарата **Нео-Пенотран Форте** сохраняется на протяжении длительного периода <sup>1</sup>

Микронизированный метронидазол – 750 мг.

Микронизированный нитрат миконазола – 200 мг

**Все вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат Нео-Пенотран Форте для широкого применения в лечении бактериального вагиноза**

# ПРЕГНОТОН®

Препарат для прегравидарной  
подготовки женского организма

Содержание активных компонентов в 1 саше:

| КОМПОНЕНТ                                               | КОЛИЧЕСТВО | % ОТ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ |
|---------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Фолиевая кислота                                        | 520 мкг    | 260*                    |
| Витамин Е                                               | 15 мг      | 150*                    |
| Витамин С                                               | 90 мг      | 150*                    |
| Витамин В <sub>6</sub>                                  | 2 мг       | 100                     |
| Йод                                                     | 150 мкг    | 100                     |
| Цинк                                                    | 12 мг      | 80                      |
| Селен                                                   | 55 мкг     | 79                      |
| Витамин В <sub>2</sub>                                  | 1 мг       | 63                      |
| Магний                                                  | 80 мг      | 20                      |
| L-аргинин                                               | 915 мг     | 15                      |
| Экстракт витекса священного (содержит иридоиды) – 40 мг |            |                         |

\* – не превышает верхний допустимый уровень потребления.



Рекомендации  
по применению:

Продолжительность:

Противопоказания:

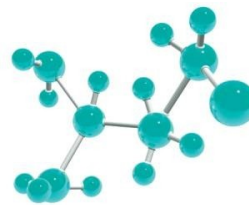
Взрослым 1 раз в день во время еды, растворив содержимое саше-пакета в 1 стакане (200–300 мл) воды.

1 месяц. При необходимости прием можно повторить. Исследования показали, что оптимальная продолжительность приема составляет 3 месяца.

Индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью, нарушения углеводного обмена.



**ЭКСТРАКТ ВИТЕКСА  
СВЯЩЕННОГО** – способствует  
нормализации менструального  
цикла, снижает повышенный  
уровень пролактина



**L-АРГИНИН** – улучшает  
кровообращение

## Аргинин

Участвует в  
синтезе белков,

- образовании оксида азота, который способствует расширению сосудов и **улучшает кровообращение и насыщение тканей кислородом, в т.ч. в органах малого таза.**
- **нормализует уровень гормона пролактина** (который повышается при стрессовых ситуациях и может препятствовать наступлению беременности);
- **способствует регуляции баланса эстрогенов и прогестерона, нормализации менструального цикла.**

## Экстракт витекса



**Создают благоприятные условия для  
наступления беременности.**



# ДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ

6

## Фолиевая кислота

Принимаемая перед зачатием и во время беременности, на 75% снижает риск преждевременного прерывания беременности, кровотечений, появления дефектов нервной трубки у новорожденных.

## Витамин С

Стимулирует образование фолликула в 1-й фазе МЦ, способствует секреции эстрогенов. При дефиците витамина С может формироваться дефицит соединительной ткани у плода.

## Витамин Е

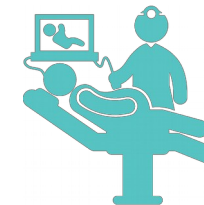
При гиповитаминозе возможен непроизвольный аборт.

## Витамин В<sub>6</sub>

Обеспечивает правильное развитие мозга и нервной системы ребенка. Уменьшает проявление токсикозов в первой половине беременности.



**Способствуют профилактике патологий развития плода на ранних стадиях беременности.**



# ДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ

7

## Магний

Дефицит во время беременности может сопровождаться замедлением роста плода, выкидышами, эклампсией.

## Цинк

Дефицит может привести к задержкам внутриутробного развития, врожденным порокам развития, осложненному течению родов.

## Селен

Дефицит может приводить к нарушению клеточной целостности, усилению токсического действия тяжелых металлов, повышению концентрации свободных радикалов в крови и тканях.



**Способствуют профилактике патологий развития плода на ранних стадиях беременности.**





Нормализуется уровень пролактина при функциональной гиперпролактинемии после 3 месяцев приема<sup>1</sup>.



## Причины функциональной гиперпролактинемии:

- повышенные эмоциональные и физические нагрузки, стрессы,
- прием определенных лекарственных препаратов (например, эстрогенсодержащих оральных контрацептивов),
- эндокринные заболевания.



Если исходный уровень пролактина в норме, прием ПРЕГНОТОНА не будет оказывать отрицательного влияния на содержание пролактина, менструальный цикл и организм в целом.

Прием ПРЕГНОТОНА целесообразен в случае сложно диагностируемой транзиторной гиперпролактинемии (до 1000 мЕд/л). Данное состояние предполагает трехмесячный курс терапии и динамический контроль уровня пролактина в крови.

Улучшаются результаты в программах вспомогательных репродуктивных технологий<sup>1</sup>:



Количество зрелых ооцитов увеличивается **на 37 %**.



Количество полученных эмбрионов увеличивается **в 3 раза**.



Восстанавливается структура эндометрия и увеличивается его толщина до оптимальных значений (**10,8 мм**).



Частота наступления беременности возрастает **в 2 раза**.

Количество зрелых ооцитов и эмбрионов при переносе



Оценка толщины эндометрия по данным М-эхо в разные периоды менструального цикла, М±m



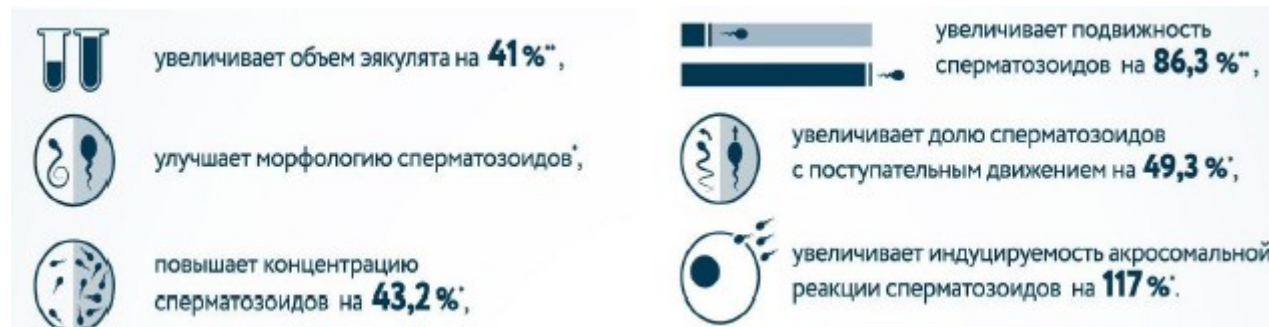
Частота наступления беременности в программах ВРТ



<sup>1</sup> Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3.

# СПЕРОТОН

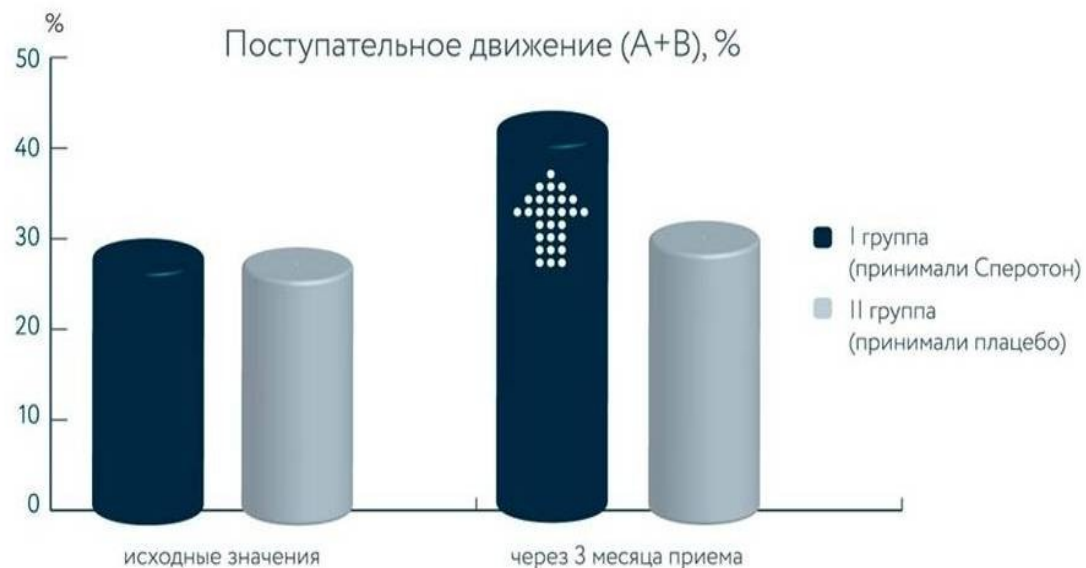
- **цинк:** участвует в синтезе основного мужского полового гормона – тестостерона, а также ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), отвечающих за продукцию спермы;
- **L-карнитин:** стимулирует созревание, усиливает рост и повышает подвижность сперматозоидов, способствуя снижению количества их патологических (атипичных) форм;
- **селен:** активный антиоксидант (при поступлении в организм с витамином Е его действие усиливается), необходимый для нормального функционирования половой системы, повышает подвижность сперматозоидов и содействует росту в эякуляте их количества; при недостатке селена ухудшается качество спермы и снижается либидо;
- **токоферол** (витамин Е): потенцирует жизнеспособность сперматозоидов, повышая их концентрацию в сперме и увеличивая подвижность; эффективен при олигоастенозооспермии и астенозооспермии;
- **фолиевая кислота** (витамин В9): в процессе сперматогенеза увеличивает объем эякулята и улучшает качество спермы, уменьшая количество патологических сперматозоидов, тем самым снижая вероятность зачатия ребенка с генными аномалиями.



Клинически доказана эффективность СПЕРОТОНА после 3-месячного приема:



Увеличилась доля  
сперматозоидов  
с поступательным  
движением (A+B)  
на **49,3%<sup>2</sup>**



Концентрация  
сперматозоидов увеличилась  
на **43,2%<sup>2</sup>**



# Витамин D и репродукция



## женская репродуктивная система

- Рецепторы Витамина D (VDR) в эндометрии, миометрии, яичниках, цервикальном канале<sup>1</sup>
- Женщины с нормальным уровнем вит D в крови и в фолликулярной жидкости имеют более высокие шансы на успех ЭКО по сравнению с женщинами, у которых есть дефицит или недостаточность вит D<sup>4</sup>
- Витамин D улучшает структуру эндометрия, повышает фертильность<sup>5</sup>
- Витамин D воздействует на синтез гормонов (эстрогена, прогестерона), которые необходимы для правильного созревания фолликулов и для нормального течения беременности<sup>2</sup>
- Витамин D участвует в регуляции сахара в крови, дисбаланс которого отрицательно воздействует на овуляцию, вызывая сбои в менструальном цикле



## мужская репродуктивная система

- Рецепторы Витамина D (VDR) в гладких мышцах придатка яичка, семенных канальцах, предстательной железе<sup>2</sup>
- Витамин D повышает активность сперматозоидов, улучшает выработку тестостерона и оказывает воздействие на сперматогенез<sup>3</sup>

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency. New Eng J Med 2007; 357: 266–281.

2. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014;26(3):145-150.

3. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L, Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):E2372-6.

4. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Hum Reprod. 2012 Nov;27(11):3321-7.

5. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. Fertil Steril. 2014;101(2):447-452.

# Доказано положительное влияние уровня Витамина D на женскую фертильность и результаты ЭКО\*

В клиниках ЭКО Милана проводилось многоцентровое сравнительное исследование зависимости качества и количества эмбрионов и процента беременностей от уровня витамина D

длительность исследования - январь 2012 г. - декабрь 2012 г.

**335 женщин** в возрасте - 18-42 лет, ИМТ - 21 кг/м<sup>2</sup>



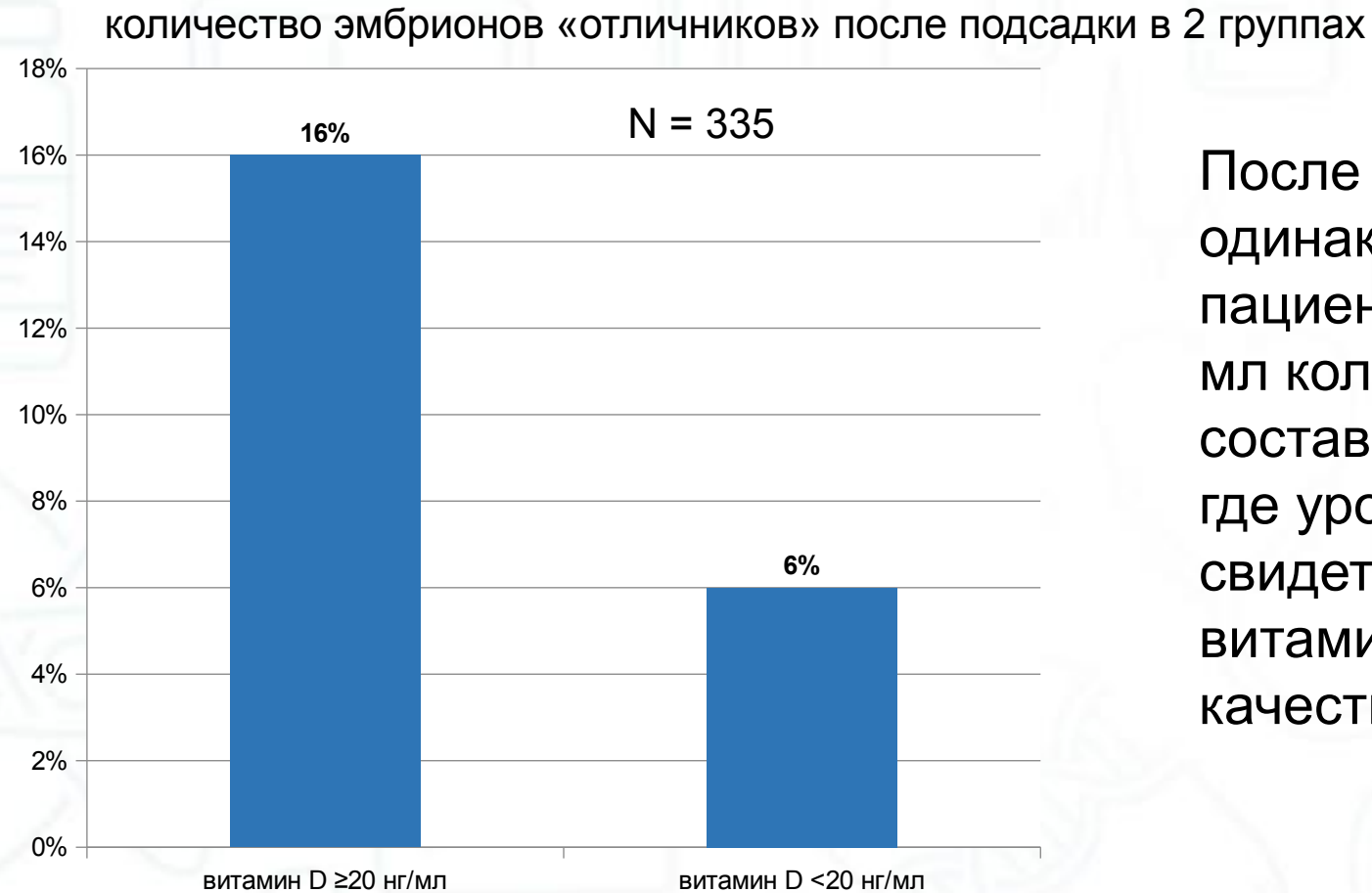
25 (ОН) D сыворотки <20 нг/мл – 154 чел.



25 (ОН) D сыворотки ≥20 нг/мл – 181 чел.

Все пациентки прошли УЗИ до начала контролируемой гиперстимуляции яичников; измеряли 25 (ОН) D в сыворотке.

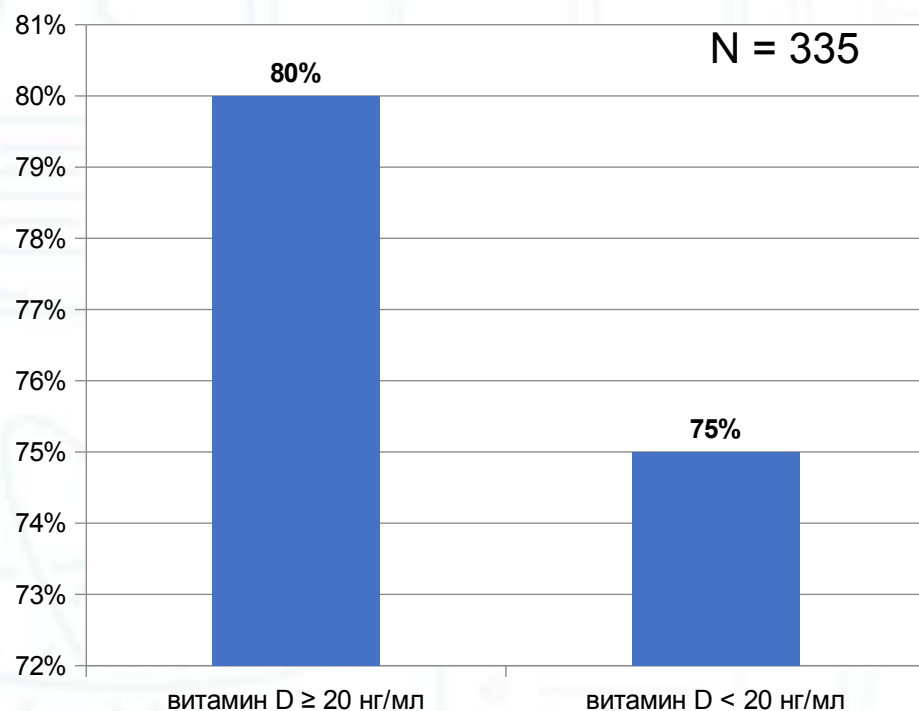
# Достаточность витамина Д в сыворотке имеет решающее значение для качества эмбриона и успеха ЭКО



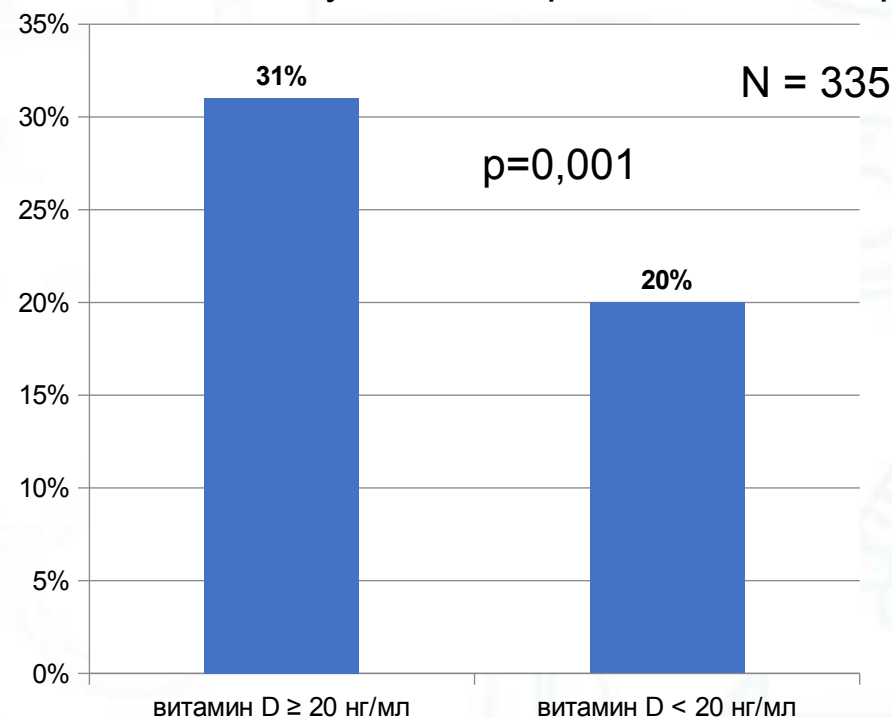
После подсадки всем женщинам одинакового количества эмбрионов, у пациенток с уровнем витамина D  $\geq 20$  нг/мл количество эмбрионов «отличников» составило 16% по сравнению с группой, где уровень витамина D  $< 20$  нг/мл, что свидетельствует о том, что уровень витамина D оказывает влияние на качество эмбрионов.

# Частота наступления беременности и скорость имплантации достоверно выше в группе пациенток с уровнем витамина D в сыворотке $\geq 20$ нг/мл

Скорость имплантации в 2 группах



Частота наступления беременности в 2 группах



Доказана статистически значимая зависимость скорости имплантации и частоты наступления беременностей от уровня витамина D. Женщины с высоким уровнем витамина D с большей вероятностью могут забеременеть в результате ЭКО.

# Доказано положительное влияние уровня Витамина D на повышение уровня тестостерона\*

В Рурском университете (Германия) и Медицинском университете Граца (Австрия) проводилось многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование влияния витамина D на уровень тестостерона у мужчин

длительность исследования – один год

**54 мужчин**, возраст - 20-49 лет



Получали витамин D – 31 чел.



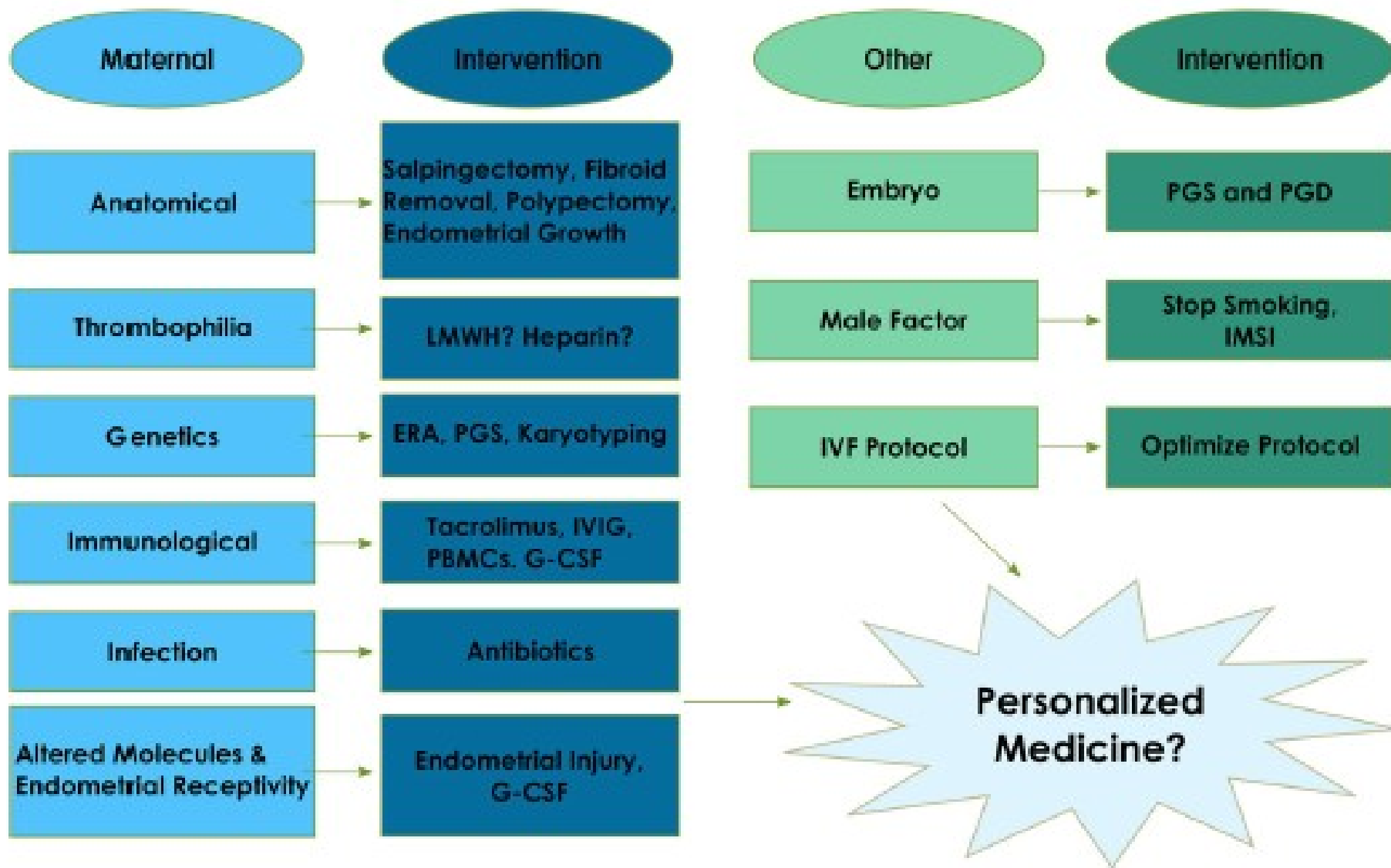
Группа плацебо – 23 чел.

Все пациенты прошли исследование уровня тестостерона и 25 (ОН) D в сыворотке.

# Поддержка лютеиновой фазы

- Преимущества сочетанного назначения микронизированного прогестерона и дидрогестерона для ПЛФ не доказаны.
- Дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон одинаково эффективны для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ.
- Препараты ХГЧ не рекомендуется использовать для ПЛФ из-за повышения риска развития СГЯ, связанного с механизмом их действия.
- Дополнительное применение эстрогенов для ПЛФ рекомендовано при толщине эндометрия на момент переноса эмбриона менее 8 мм





# Осложнения беременности после ЭКО и ПЭ

| Угроза прерывания         | 75%   |
|---------------------------|-------|
| Многоплодная беременность | 32.1% |
| анемия                    | 28.6% |
| ФПН                       | 14.3% |
| Преэклампсия              | 50%   |
| Преждевременные роды      | 30.4% |

Н.Ю. Каткова, И.А. Черемушкина, 2004 г.

# Осложнения многоплодной беременности после ЭКО

- Преждевременный разрыв плодных оболочек – ОР = 1.20, (15%);
- Гипертензия, индуцированная беременностью ОР= 1.11, ( 6%);
- Гестационный диабет ОР = 1.78, (42%);
- Преждевременные роды ОР = 1.08, (83%);
- Очень ранние преждевременные роды ОР = 1.18, (79%);
- Низкий вес при рождении ОР = 1.04, (47%);
- Врожденные пороки развития ОР = 1.11, (30%)



# Перинатальные исходы при одноплодной беременности после ЭКО и ПЭ и при естественном зачатии

| Исходы                    | ЭКО и ПЭ | Естественное зачатие | ОР   |
|---------------------------|----------|----------------------|------|
| Перинатальная смертность  | 2        | 0.7                  | 2.9  |
| Преждевременные роды      | 11.5     | 5.3                  | 1.95 |
| Вес при рождении < 2500 г | 9.5      | 3.8                  | 1.77 |
| Вес при рождении < 1500 г | 2.5      | 1.0                  | 2.7  |
| Маловесный плод           | 14.6     | 8.9                  | 1.6  |

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2004;103;551-63,

# Перинатальные исходы при одноплодной беременности после ЭКО и ПЭ и при естественном зачатии

| Исходы                                | ЭКО и ПЭ           | Естественное зачатие |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Срок родоразрешения                   | 38.13 +/- 1.72 нед | 38.65 +/- 1.79       |
| Гестационный сахарный диабет          | 11.82%             | 8,35%                |
| Преждевременные роды                  | 9,3%               | 5,85%                |
| Кесарево сечение                      | 80,75%             | 31.38%               |
| Перинатальная смертность, частота ЗРП | Нет отличий        |                      |

Stojnic J, Radunovic N, Jeremic K, Kotlica BK, Mitrovic M, Tulic I. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(2):277-83.

Di Tommaso M, Sisti G, Colombi I et al. Influence of assisted reproductive technologies on maternal and neonatal outcomes in early preterm deliveries J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 Mar 18. pii: S2468-7847(18)30573-7.

Проанализированы исходы беременности у 71 пациентки после ВРТ. Мы не обнаружили различий в весе при рождении, pH пупочной артерии, Апгар на 1 и 5 мин и гестационном возрасте при родах между группами ВРТ и естественного зачатия. Частота кесарева сечения, предлежания плаценты и гипертензии индуцированной беременностью были выше в группе ВРТ. Более высокая распространенность кесарева сечения в группе ВРТ не была статистически значимой после корректировки по возрасту и паритету во всей популяции, но приводила к существенным различиям при анализе подгруппы пациентов со спонтанным началом родов

# Предрасполагающие факторы повышения частоты невынашивания беременности после применения ЭКО

**применение препаратов** – индукторов суперовуляции, которые создают предпосылки для прерывания беременности наряду с высоким уровнем содержания фолликулостимулирующего гормона;

– **изменение гормонального фона** в результате проведения мероприятий, направленных на созревание фолликулов, гиперстимуляция яичников;

– агрессивный способ получения гамет, временное пребывание гамет и эмбрионов вне организма женщины, микроманипуляции с ними, перенос эмбрионов в матку;

– **многоплодие;**

– **иммуногенетические факторы:**

- наличие антител (АТ) к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ);

- антифосфолипидный синдром (АФС);

- несовместимость по системе HLA;

- «малые формы» хромосомных нарушений у супругов вследствие их полиморфизма;

– **эндокринные нарушения**, сопровождающиеся недостаточностью желтого тела;

– **инфекционно-воспалительные факторы**

# Сравнение перинатальных исходов при многоплодной беременности, наступившей после ВРТ и в естественном цикле

- Не установлено достоверных отличий в частоте основных акушерских осложнений.
- Преждевременное излитие околоплодных вод: 22.09% (ВРТ) и 10.48% (ЕЦ), /Li J. et al., 2015/
- Более высокая частота родоразрешения путем операции кесарева сечения (ОР 2.35) /Geisler M.E. et al., 2014/



# Тромбозы при беременности после ЭКО и ПЭ

- Общая частота тромбозов при беременности после ВРТ была 28.6 на 10 000 беременностей/лет, в при беременности в естественном цикле 10.7 на 10 000.
- В послеродовом периоде частота тромбозов была 27.9 на 10 000 женщин/лет (ВРТ) и 17.5 на 10 000 (ЕЗ).
- ОР тромбозов при одноплодной беременности 2.8 (ЭКО) и 4,4 при многоплодной (ЭКО).
- В послеродовом периоде ОР тромбозов - 1.2 (одноплодная беременности после ЭКО) и 3.9 (многоплодная).
- Не установлено взаимосвязи между возрастом матери, курением, паритетом и риском тромбоза. Гиперстимуляция яичников и СПКЯ повышали риск тромбозов при беременности. В послеродовом периоде риск тромбозов был выше после операции кесарева сечения.

# Протокол МАРС: особое внимание следует уделять обеспечению женщины фолатами, железом и витамином Д

- Дотация фолатов



- Профилактика железодефицита

- Коррекция дефицита витамина  
Д



L.RU.MKT.CC.10.2016.1510

PREGNOTON 

ПРЕГНОТОН® МАМА

для женщин до, во время  
и после беременности

  
Всего 1 капсула  
в день!

## Всего 1 капсула в день!

| ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ                                                                   | КОЛИЧЕСТВО |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты<br>(в пересчете на докозагексаеновую кислоту) | 200 мг     |
| Фолаты:                                                                               | 400 мкг    |
| • Фолиевая кислота                                                                    | 200 мкг    |
| • L-метилфолат кальция (Extrafolate™),<br>в пересчете на фолиевую кислоту             | 200 мкг    |
| Железо липосомное (Lipofer™)                                                          | 14 мг      |
| Витамин В <sub>1</sub>                                                                | 1,2 мг     |
| Витамин В <sub>2</sub>                                                                | 1,6 мг     |
| Витамин В <sub>3</sub>                                                                | 15 мг      |
| Витамин В <sub>5</sub>                                                                | 6 мг       |
| Витамин В <sub>6</sub>                                                                | 1,9 мг     |
| Витамин В <sub>12</sub>                                                               | 3,5 мкг    |
| Витамин С                                                                             | 55 мг      |
| Витамин Е                                                                             | 13 мг      |
| Витамин D <sub>3</sub>                                                                | 200 МЕ     |
| Биотин                                                                                | 0,06 мг    |
| Йод                                                                                   | 0,15 мг    |
| Селен                                                                                 | 0,05 мг    |
| Цинк                                                                                  | 11 мг      |

### Рекомендации по применению

Взрослым по 1 капсуле 1 раз в день во время еды.

### Продолжительность приема

1 месяц. При необходимости курс приема можно повторить.

### Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов.



**Extrafolate** – метилтетра-  
гидрофолат, высокоактивная  
форма фолиевой кислоты.



**Lipofer** – липосомное железо.



**Омега-3** – стандартизованная  
по ДГК, обладающая высокой  
биологической активностью.



**+ 13 важнейших витаминов и  
минералов.**

# Липосомное железо

Распространенность ЖДА у беременных в России составляет 40 %.\*

25 % женщин при приеме препаратов железа сталкиваются с раздражением слизистой ЖКТ, запорами, тошнотой. Это основная причина отказа от приема железа. Прием липосомного железа в низкой дозировке достоверно увеличивает уровень ферритина в организме на 80 %.\*\*

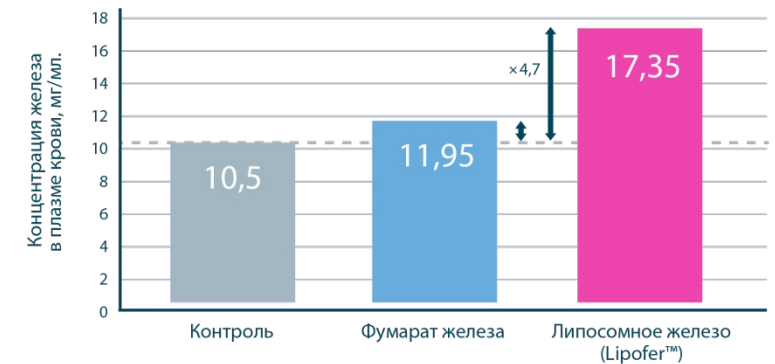
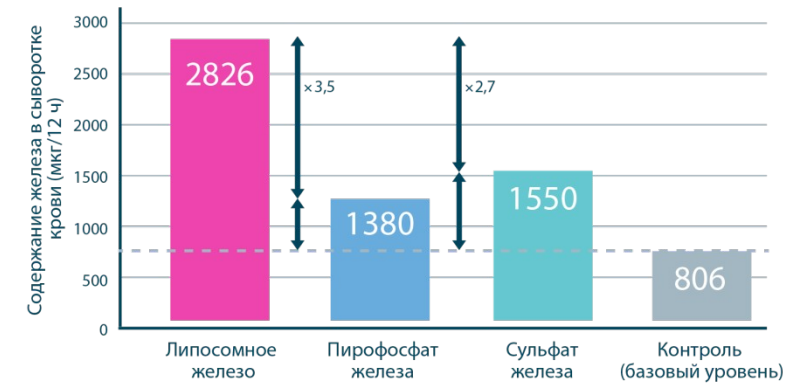
Биодоступность липосомного железа в 4,7 раз превышает биодоступность fumarate железа, в 3,5 раза – пирофосфата железа и в 2,7 раза – сульфата железа.\*\*\*

Липосома – это крошечный пузырек из тех же веществ, из которых состоят наши клетки. Внутри пузырька находится железо.

Липосома не растворяется в ЖКТ даже под действием желудочного сока и ферментов.

В тонком кишечнике липосома связывается с транспортными молекулами. Результат – липосомное железо хорошо усваивается и не раздражает слизистую, не вызывает рвоты и запоров.

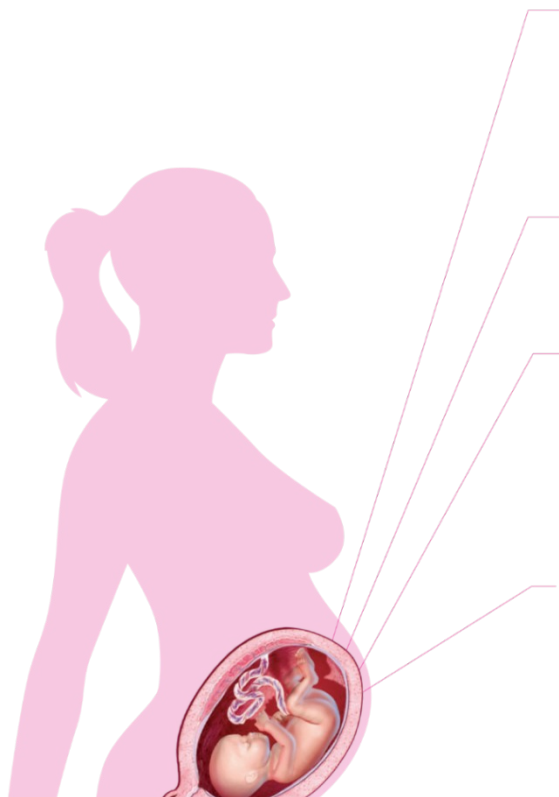
Липосомная форма и низкая дозировка железа позволяют избежать побочных явлений, возникающих при приеме высоких доз неорганических форм железа.



\* Протопопова Т.А. Железодифицитная анемия и беременность // РМЖ. 2012. № 17. С. 862  
\*\* Blanco-Rojo R, Pérez-Granados AM, Toxqui L, González-Vízayno C, Delgado MA, Vaquero MP Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. Br J Nutr. 2011 Jun;105(11):1652-9.  
\*\*\* Reig Isart F. Iron Absorption after oral administration of different dosage forms. Report. – Centro de Investigación y Desarrollo. CSIC.: 1999.

# Омега-3

## Значение для беременной, плода и новорожденного



**Предупреждает дефекты развития и гипоксию головного мозга, пороки развития нервной и иммунной систем.**

**Разносторонние эффекты полиненасыщенных жирных кислот объясняют их важность для женщины во время беременности и в послеродовом периоде, для плода – вплоть до самых родов, а для ребенка – в первые годы жизни.**



Омега-3 в форме высокоактивной докозагексаеновой кислоты. Эффект для беременных показан уже при приеме 200 мг/сут\*.

### **Антитромботический эффект**

- Снижение синтеза тромбоксана A2.
- Улучшение текучести мембран эритроцитов и снижение вязкости крови.

**Результат:** профилактика плацентарной недостаточности и тромбозов у матери.

### **Антиоксидантный эффект**

- Снижение активности перекисного окисления липидов.

**Результат:** предупреждение осложнений беременности.

### **Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты**

- Снижение синтеза противовоспалительных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов) и повышение выработки липидных молекул с противовоспалительными свойствами.

**Результат:** профилактика невынашивания и преждевременных родов.

### **Цитопротекторный, в том числе нейпротекторный эффект**

- Защита головного мозга от гипоксического и инфекционного повреждения.

**Результат:** улучшение когнитивной функции в детском возрасте. Влияние на психомоторное развитие детей.

\* Заменяют ли незаменимые жирные кислоты? Зачем необходимы полиненасыщенные жирные кислоты беременной, плоду и ребёнку: информационный бюллетень / Ордиянц И.М., Смирнова Т.В., Матюхина Е.Г., Бриль Ю.А.; под ред. Радзинского В.Е. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 20 с.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ