

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой: ДМН, Профессор Цхай В.Б.

57 (отлично)
[подпись]

РЕФЕРАТ:

Вспомогательные
репродуктивные
технологии.

Выполнила: клинический ординатор
кафедры перинатологии,
акушерства и гинекологии
лечебного факультета
Потапчук А.А.
Проверил: Ассистент Коновалов В.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета

Рецензия Коновалова Вячеслава Николаевича, ассистента кафедры

на реферат ординатора 2 года обучения

по специальности "Акушерство и гинекология"

Лейтанин Вячеслав Сергеевич

Тема реферата: *Вопросы эмбрионального репродуктивного здоровья*

Основные оценочные критерии

№	Оценочные критерии	Положительный/ отрицательный
1	Структурированность	+
2	Актуальность	+
3	Соответствие текста реферата его теме	+
4	Владение терминологией	+
5	Полнота и глубина раскрытия темы	+
6	Логичность доказательной базы	+
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9	Наличие общего вывода по теме	+
19	Итоговая оценка (оценка по пятибальной шкале)	<i>5 (отлично)</i>

Дата: "21" *04* 20*22* год

Подпись рецензента

[Подпись]
подпись

Коновалов В.Н.
ФИО рецензента

Подпись ординатора

[Подпись]
подпись

Лейтанин В.С.
ФИО ординатора

Оглавление

Оглавление	2
Актуальность.....	3
Классификация.....	4
Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД).....	5
Донация ооцитов.....	7
Сурогатное материнство	8
Криоконсервация эмбрионов.....	8
Предимплантационная диагностика наследственных болезней.....	9
Хетчинг.....	10
Редукция эмбрионов при многоплодной беременности.....	11
Классическое экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ).....	13
Протоколы стимуляции овуляции.....	20
Осложнения ВРТ.....	22
Биопсия.....	30

Актуальность.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения бесплодным считается брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность в течение года регулярной половой жизни без применения каких-либо средств контрацепции. Частота этой проблемы составляет от 8 до 19%, что считается критическим уровнем. За последние 5 лет показатели только женского бесплодия выросли на 14%.

На сегодняшний день в России зарегистрировано более 5 миллионов бесплодных супружеских пар, половина из которых нуждается в использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ВРТ – это комплексная процедура, в которой используются или некоторые этапы зачатия и раннего

Классификация

Классическое экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ)

- Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД).
- ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки
- Донорство яйцеклетки и эмбриона
- Суррогатное материнство (вынашивание эмбриона женщиной для последующей передачи ребенка генетическим родителям)
- Криоконсервация ооцитов и эмбрионов
- Предимплантационная диагностика наследственных болезней
- Хэтчинг (рассечение блестящей оболочки эмбриона перед имплантацией в матку)
- Редукция эмбрионов при многоплодной беременности

Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД).

Внутриматочная инсеминация (син. искусственная инсеминация) – один из методов вспомогательных репродуктивных технологий. Сущность метода заключается в том, что в непосредственно полость матки женщины вводят предварительно обработанную сперму мужчины (переосаждение методом центрифугирования и флотации или переосаждение в градиенте плотности. В обработке используются специальный набор сред с разной плотностью, которые обладают бактерицидным эффектом и способны «отсеивать» неподвижные, патологические сперматозоиды). Это может быть муж или выбранный донор. Существует несколько методик: введение спермы во влагалище, в канал шейки матки и непосредственно в полость матки.

Внутриматочная инсеминация, хоть и относится к ВРТ, однако является методом, наиболее приближенным к естественному зачатию. Для введения спермы непосредственно в полость матки используется специальный катетер, выполненный из нетоксичных, мягких материалов. Далее все происходит естественным физиологическим путем - активно подвижные сперматозоиды достигают маточных труб и движутся по ним к дальнему концу трубы, где происходит слияние сперматозоида с яйцеклеткой, то есть оплодотворение.

По данным различных источников, эффективность внутриматочной инсеминации колеблется от 3 до 35 процентов, составляя в среднем 17 – 18%. Для повышения шансов наступления беременности после искусственной инсеминации необходимо соблюдение нескольких условий:

1. Необходимо оценить проходимость маточных труб. Подтверждение проходимости маточных труб (как минимум – одной) является необходимым условием. Проведение инсеминации при отсутствии информации о проходимости труб не только резко снижает эффективность проводимого лечения, но и повышает риск наступления внематочной беременности.
2. Нужно проверить параметры спермограммы. Если концентрация сперматозоидов ниже 10 млн. на 1 мл или их подвижность составляет менее 25 процентов, а сами клетки имеют

плохую морфологию, то от внутриматочной инсеминации лучше отказаться, и сразу планировать программу ЭКО.

Показания для ИИСМ:

- Мужской фактор бесплодия – олигозооспермия
- Эректильная дисфункция
- Пороки развития половых органов мужчины, при которых либо невозможна половая жизнь, либо эякуляция происходит не во влагалище (напр. гипоспадия)
- При вагинизме у женщины
- При цервикальном факторе бесплодия, то есть неспособности сперматозоидов проникать через слизь канала шейки матки.
- Инсеминация криоконсервированной спермой супруга, например, при его длительном отсутствии или при заблаговременно заготовленной сперме в случае обнаружения онкологических заболеваний супруга, для лечения которых необходима химиотерапия, резко ухудшающая качество спермы.

Инсеминация может проводиться либо в естественном цикле, либо на фоне стимуляции овуляции. Это зависит от возраста женщины. Молодым пациенткам, с проходимыми маточными трубами и отсутствием какой-либо гинекологической патологии можно проводить внутриматочную инсеминацию в естественном цикле. То есть когда созревает лишь одна яйцеклетка. Преимуществом этих программ является отсутствие гормональной стимуляции и возможных побочных эффектов, связанных с этим. Однако большим числом исследований доказана более высокая эффективность инсеминации, проводимой на фоне овариальной стимуляции. «Золотым стандартом» овариальной стимуляции признана стимуляция, при которой отмечается монофолликулярный ответ, то есть созревает 1 фолликул. В целом использование стимулирующих препаратов повышает шанс наступления беременности, так как часто в яичниках созревает не одна, а несколько яйцеклеток, правда может приводить к таким осложнениям, как развитие синдрома гиперстимуляции яичников или многоплодной беременности. Поэтому, соответственно рекомендациям совета экспертов

ВОЗ, при созревании более 3 фолликулов в ответ на стимуляцию, желателен переход на программу ЭКО с последующим переносом 1 – 2 эмбрионов в полость матки. Всего проводят до 6 попыток.

Донация ооцитов

У некоторых женщин в яичниках, вследствие патологических состояний не происходит рост фолликулов и созревание яйцеклеток. В таких случаях яйцеклетки получают у другой здоровой женщины-донора, оплодотворяют эти донорские яйцеклетки спермой мужа бесплодной пациентки или спермой донора и полученные эмбрионы переносят в матку бесплодной женщине. Этот процесс называется донация ооцитов.

Показания к донации ооцита:

- Дисгенезия гонад
- Синдром истощения яичников
- Синдром резистентных яичников
- Постовариоэктомический синдром
- Неудачные попытки ЭКО
- Естественная менопауза
- Возможная передача потомству генетической патологии.

Медицинскими противопоказаниями для проведения донации ооцитов могут быть соматические, психические а также онкологические заболевания женщины.

Суррогатное материнство.

При этой процедуре пациенты выбирают «суррогатную» мать, к которой предъявляются требования, регламентированные приказами МЗ РФ и семейным кодексом РФ. Программа не может быть проведена только по желанию пациентов, в тех случаях, когда женщина сама не хочет вынашивать беременность. Для программы должны быть определены медицинские показания.

«Суррогатной» матерью может быть физически и психически здоровая женщина 20-35 лет, имеющая собственного здорового ребенка, у которой нет противопоказаний к вынашиванию беременности. В центрах ЭКО проводят клинический этап программы, т.е. обследование «суррогатной» матери, подготовка ее к программе ЭКО. Все юридические аспекты программы «суррогатного» материнства решаются пациентами – генетическими родителями совместно с юристами. Для того, чтобы «суррогатной» матери перенести эмбрионы генетических родителей, проводится синхронизация менструальных циклов «суррогатной» матери и генетической матери, генетической матери, как правило, проводится стимуляция суперовуляции для получения яйцеклеток и их дальнейшего оплодотворения, иногда их получают в естественных циклах, все эти вопросы решаются в каждой клинической ситуации, «суррогатной» матери назначаются препараты с целью создания условий в эндометрии для наступления беременности. Частота наступления беременности достаточно высокая, превышает 40%. Течение беременности и развитие ребенка определяется, прежде всего, генетическими детерминантами родителей, однако в том числе от «суррогатной» матери зависит, как будет протекать беременность.

Криоконсервация эмбрионов

При выполнении программы ЭКО в большинстве случаев получают большое число эмбрионов, не все из которых подвергаются переносу в полость матки. Оставшиеся "неперенесенными" эмбрионы не уничтожаются, на случай если в текущей попытке ЭКО не наступает беременность, или через некоторое время после родов эта семейная пара захочет еще одного ребенка. Также возможен отказ от переноса эмбрионов в цикле ЭКО из-за угрозы развития синдрома гиперстимуляции яичников средней или тяжелой степени или из-

за очень низкого качества эндометрия. При этом эмбрионы хорошего качества подвергают криоконсервации в жидком азоте, имеющем температуру – 196 ° С. Для этого эмбрионы помещают в специальную среду для заморозки, которая не позволяет образовываться кристалликам льда внутри клеток, которые могли бы разорвать клетку, а переводят цитоплазму клеток в благоприятное для замораживания и хранения в холоде гелеподобное состояние. Плавность снижения температуры обеспечивается специальной компьютерной программой, а сама "заморозка" занимает 1,5 – 2 часа.

Дозревание ооцитов в условиях пробирки (invitromaturation)

Условия :

- доминантный фолликул более 10мм, М-эхо более 6мм, за 36 часов до забора фолликула введение ХГЧ.
- получив незрелый ооцит, его культивируют в специальной среде в течении 24-48 часов.

Предимплантационная диагностика наследственных болезней

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) была специально разработана для выявления эмбрионов с различными генными и хромосомными аномалиями и выполняется в рамках лечения бесплодия методом ЭКО/ИКСИ у супружеских пар, у которых высок риск рождения ребенка с хромосомной патологией.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) шансы женщины родить ребенка с одной из возможных хромосомных аномалий оцениваются:

- в возрасте 30 лет как 1/385
- в возрасте 40 лет как 1/63
- в возрасте 45 лет как 1/19

Анеуплоидии (патологии, связанные с аномалиями числа хромосом) встречаются у 0.3% всех новорожденных, в 25% всех спонтанных аборт, в 50-60% спонтанных аборт первого триместра беременности.

Обычно ПГД выполняется на трехдневных эмбрионах, которые в это время состоят из 5-10 бластомеров. С помощью специальных микроманипуляторов при 400-х кратном увеличении очень аккуратно проводится биопсия (взятие одного или двух бластомеров). Далее бластомеры исследуют с помощью FISH (флуоресцентная гибридизация) для выявления хромосомных патологий и с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) для моногенных наследственных заболеваний. Эмбрионы же после биопсии культивируют в специальных средах до стадии морулы или бластоцисты. После выполнения FISH или ПЦР анализа отбирают здоровые эмбрионы для переноса их в полость матки.

Хэтчинг

Хэтчинг - рассечение блестящей оболочки эмбриона перед имплантацией в матку. Проводится он в дни оптимального состояния эндометрия для прикрепления эмбриона – окно имплантации. Синхронизация этих двух процессов может повысить вероятность наступления беременности.

Существует несколько техник проведения этой процедуры.

Механический хэтчинг.

Предложен в 1990 г. J.Cohen и представляет собой следующее: эмбрион удерживается микропипеткой, специальной микроиглой под углом, чтобы не задеть клетки эмбриона, прокалывается оболочка, потом той же иглой делают второй прокол оболочки под углом к первому. Эти проколы снижают плотность оболочки, облегчая проклевание.

Химический хэтчинг.

Описан и предложен также J.Cohen в 1990 г. В этом случае также удерживают эмбрион на специальной микропипетке, а вместо механической иглы используют специально разработанный кислый раствор Тироде. На оболочке эмбриона выбирают наиболее подходящее место, наносят микрокаплю этого разъедающего раствора. Когда оболочка в этом месте начинают растворяться, раствор отсасывают, чтобы остановить это локальное истончение оболочки. После этого эмбрионы отмывают несколько раз, чтобы смыть все остатки этого раствора.

Лазерный хэтчинг.

Впервые описан в 1991 г исследователями Y. Tadir и D.Palankar. Лазер может быть идеальным инструментом для подобных микроманипуляций, учитывая, что пучок лазера не рассеивается. Применяют два варианта: пробивают лучом лазера оболочку насквозь под углом, не касаясь самого эмбриона или специальный контактный метод, при котором используют лазер с очень коротким лучом, который пробивает оболочку и заканчивается непосредственно у эмбриона. В основном сейчас применяют неконтактный метод с инфракрасным лучом с длиной волны 1480 нм для того, чтобы избежать возможного влияния лазера на сам эмбрион. Еще одна особенность заключается в том, что если раньше старались пробить лучом сквозной тоннель в оболочке, то теперь локально истончают оболочку, как бы «сглаживая» лучом ее поверхность.

Пьезо-методика.

Один из последних вариантов этой микроманипуляции. К эмбриону, который также фиксирован специальной удерживающей микропипеткой, подводится пьезо-электрический микроманипулятор. Такой микроманипулятор оставляет конические углубления в оболочке эмбриона, 5-8 подобных впадин на ограниченном участке истончают эту зону.

Несмотря на то, что хэтчинг давно стал рутинной микроманипуляцией, применять его всем пациентам нецелесообразно. Показания:

- предыдущие неудачные попытки ЭКО
- возрастные пациентки
- утолщенные оболочки эмбрионов
- возможно применение при переносе замороженных эмбрионов.

Редукция эмбрионов при многоплодной беременности

Редукция – это операция по уменьшению количества живых эмбрионов под контролем эхографии. Применяется с 1986 г при наличии трех и четырехплодной беременности.

Многоплодная беременность возникает в результате стимуляции суперовуляции и

имплантации 3х и более эмбрионов. Оптимальным является оставление одного эмбриона, так как это способствует наиболее благоприятному клиническому течению беременности.

Однако на практике в большинстве случаев оставляют 2 эмбриона, что соответствует решению беременной женщины, длительное время страдавшей бесплодием. Кроме того, существует определённая доля риска гибели одного из оставляемых нередуцированных эмбрионов.

Показания к редукции

- наличие в полости матки 3х и более живых эмбрионов (пустые плодные мешки, не содержащие эмбриона, или плодные мешки с погибшим эмбрионом в расчет не принимаются);
- в исключительных случаях по желанию пациентки редукция может быть осуществлена до одного оставляемого эмбриона при исходном наличии только 2х живых эмбрионов.

Условия:

- срок беременности 5 – 11 недель(зависит от способа редукции)
- 2-ая степень чистоты влагалищного мазка

Условия выбора эмбрионов, подлежащих редукции

- наименьший копчиково-теменной размер;
- наименьшая зона соприкосновения с сохраняемым плодным яйцом;
- наименее травматичный доступ, исключающий возможность повреждения оболочек сохраняемого полноценного плодного яйца;
- наличие визуально идентифицируемых отклонений в развитии эмбриона, в том числе грубые пороки развития.

Классическое экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ)

ЭКО – инкубация яйцеклетки и сперматозоида в среде с целью достижения оплодотворения и перенос эмбриона в течение 48-72 часов (фаза медленного деления) в полость матки. Этот метод используется с 1978 года, и, по словам некоторых, представляет собой вершину развития вспомогательных репродуктивных технологий. Основной целью данного метода является получение здорового потомства у бесплодной супружеской пары. В среднем, вероятность наступления беременности на одну попытку ЭКО составляет 30-35%. Показания и противопоказания к ЭКО, программа обследования четко определены и регламентированы Приказом Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. N 67 "О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия».

Показания к ЭКО:

- Отсутствие маточных труб
- Непроходимость маточных труб (или гипоплазия труб)
- Снижение сократимости
- Эндометриоз (при отсутствии эффекта от лечения в течение 2 лет)
- СПКЯ
- Мужской фактор бесплодия (олиго -астено- или тератозооспермии)
- Бесплодие неясного генеза
- Безуспешность других методов лечения бесплодия

Противопоказания к ЭКО:

- Врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов;

- Доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения;
- Опухоли яичников;
- Острые воспалительные заболевания любой локализации;
- Психические и соматические заболевания, которые противопоказаны для вынашивания беременности и родов;
- Злокачественные и предраковые заболевания любой локализации (в том числе в анамнезе)

Противопоказания к стимуляции овуляции:

- Яичниковая недостаточность
- Гипо-гипертиреоз
- Гиперпролактинемия
- Врожденная дисплазия коры надпочечников
- Хромосомная патология

Этапы ЭКО

1. Отбор и обследование пациенток, при обнаружении отклонений – предварительная подготовка пациента
2. Стимуляция суперовуляции
3. Получение преовуляторных ооцитов (необходимо получить 4-5 штук)
4. Оплодотворение и культивирование эмбрионов *in vitro* (в специальных средах их содержат до стадии 6-8 бластомер)
5. Перенос эмбрионов в полость матки (переносят 3-4 эмбриона – «феномен поддержки»)

6. Поддержка лютеиновой фазы препаратами гестагена до 16-17 недели после биохимического подтверждения (подъем β -ХГЧ на 16 день после переноса эмбрионов)

Обследование перед ЭКО включает обследование женщины (гр.крови, резус-фактор, общий анализ крови, RW, ВИЧ, антитела к гепатитам В и С, общее и специальное гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование на микрофлору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища, консультация терапевта о соматическом здоровье и возможности вынашивания беременности), а также медико-генетическая консультация в возрасте более 35 лет, наличии детей с хромосомными болезнями, привычном невынашивании, наличии у кого-либо в паре структурных хромосомных аббераций, необходимости определения пола эмбриона при болезнях, сцепленных с полом. При выявлении показаний проводится бактериологическое исследование материала из уретры и цервикального канала; биопсия эндометрия, мазок на онкоцитологию, инфекционное обследование (хламидии, уреоплазма, микоплазма, ВПП, ЦМВ, токсоплазма, вирус краснухи), определение уровня ФСГ, ЛГ, пролактина; исследование функции ЩЖ (ТТГ, Т4, антитела к ТПО), надпочечников (ДГА, кортизол, тестостерон), при синдроме потери плода обследование на АФС; обследование на наличие антиспермальных и антифофолипидных антител; исследование состояния матки и труб (ГСГ или гистеросальпингоскопия и лапароскопия).

Также обязательно обследование мужа (группа крови, резус-фактор, RW , ВИЧ, антитела к гепатитам; спермограмма, по показаниям – обследование на хламидии, уреоплазму, микоплазму, ВПП, ЦМВ, токсоплазму, FISH-диагностика сперматозоидов (метод флуоресцентной гибридизации сперматозоидов), консультация андролога.

Стимуляция овуляции имеет целью получение множественных фолликулов за счет увеличения концентрации ФСГ, при подавлении эндогенных гонадотропинов и стимуляции суперовуляции экзогенными гонатропинами под ультразвуковым и гормональным мониторинге.

Определены следующие схемы стимуляции овуляции.

1. Прямая индукция (гонадотропины)

2. Непрямая индукция

1)Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов: кломифен (кломин, пегротайм).

2) Гонадолиберины (лютрелеф).

3. Комбинированные схемы :

- Применение циклической гормональной терапии половыми стероидами с кломифеном
- Сочетание кломифена с гонадотропинами
- Терапия по типу ребаунд-эффекта (применение циклической гормональной терапии половыми стероидами или использование аналогов гонадолиберинов).
- Сочетание гонадотропинов с аналогами гонадолиберинов (десенситизация гипофиза): декапептид, синарел.
- Сочетание антагонистов гонадолиберинов (ганиреликс, цетрореликс) с гонадотропинами

Также разработаны перспективные методы стимуляции ингибиторами ароматазы (анасторозол, лестрозол), которые вызывают блок синтеза эстрадиола.

Прямая индукция овуляции гонадотропинами.

Гонадотропинов в зависимости от метода получения классифицируют следующим образом:

1. Препараты ФСГ:

- высокоочищенный мочевой ФСГ (урофоллитропин) - *метродин, фостимон*
- рекомбинантный ФСГ (фолитропин альфа, фоллитропин бетта) – *пурегон, гонал-Ф*

2. Препараты ЛГ:

- рекомбинантный (*лутропин альфа*);

3. Препараты менопаузального гонадотропина человека:

- смесь из ЛГ и ФСГ (мочевых) *пергонал, хумигон* – были популярны до 90х гг; препараты более высокой очистки – *меногон, менопур*

4. Препараты ХГЧ:

- ХГЧ (мочевой) *профази, хоракон, прегнил*
- рекомбинантный ХГЧ альфа (*Овитрель*)

На сегодняшний день отдают предпочтение рекомбинантным гонадотропинам в связи с отсутствием мочевых белков, примесей, возбудителей инфекций, постоянной активности, низкая иммуногенности, меньшей частотой побочных эффектов. Единственный недостаток – высокая стоимость.

Стимуляция овуляции гонадотропинами происходит следующим образом. При высоком базальном уровне ЛГ предпочтительнее назначать «чистый» ФСГ – пурегон, метродин, фостимон. При низком уровне ЛГ используют сочетание ФСГ и ЛГ – пергонал, хумигон, менопур. Менопаузальный гонадотропин вводятся по 1 или 2 ампуле/день в зависимости от первоначального уровня гонадотропинов и эстрогенов в сыворотке крови. Когда достигается оптимальная степень созревания фолликулов (16-18 мм, М-эхо ≥ 8 мм, эстрадиол ≥ 150 нг/мл на один фолликул диаметром не менее 15 мм), через 24-48 час после введения последней дозы гонадотропинов производится стимуляция овуляции введением ХГЧ в дозе 5000-10000 ЕД (профази, хорагон, прегнил).

Непрямая индукция овуляции

Эта методика осуществляется при помощи кломифена (первого препарата, использовавшегося для стимуляции овуляции) или лютрелефа (гонадолиберин) по строгим показаниям:

- Возраст до 30 лет
- Стаж бесплодия не более 2 лет
- Длительность нарушения ритма месячных не более 5 лет
- Не использовались другие методы стимуляции овуляции
- Имеется нормальный уровень ФСГ
- Имеется достаточная эстрогенная насыщенность
- Отсутствует гиперпролактинемия

Механизм действия кломифена заключается в том, что он занимает рецепторные места в тканях, конкурируя с собственными эстрогенами, не оказывая эстрогенного действия, что вызывает падение концентрации эстрогенов в тканях (в т.ч. в гипоталамусе и экстрагипоталамических структурах мозга), это в свою очередь приводит к усилению синтеза релизинг-гормонов, стимуляции синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом. ФСГ стимулирует созревание фолликулов в яичниках (синтез гранулезной оболочки фолликулов эстрогенов), а уровень эстрогенов в плазме достигает величины преовуляторных пиков. На фоне нарастания концентрации эстрогенов в крови происходит выброс ЛГ и, как следствие, овуляция одного или нескольких зрелых фолликулов.

Стимулирующий эффект кломифена после приема эстроген-гестагенных препаратов возрастает, что используется в комбинированной схеме стимуляции. Также эффективно использование этого препарата вместе с гонадотропинами.

Назначается по схеме: 1й цикл (с 5 дня) по 50 мг 5 дней; 2й цикл по 100 мг 5 дней, 3й цикл по 150 мг 5 дней.

Комбинированные схемы

Сочетание гонадотропинов с аналогами гонадолиберина – т.о. производится десенитизация гипофиза аналогами гонадолиберина (диферелин, декапептил, бусерелин, золадекс, люкрин), с последующей стимуляцией овуляции гонадотропинами.

Нейрональные клетки аркуатных ядер медиобазального гипоталамуса секретируют эндогенный ГнРГ в импульсном режиме (с частотой 1 импульс в 70-90 мин). Он связывается со специфическими рецепторами передней доли гипофиза, индуцирует импульсную секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). Большая скорость разрушения ГнРГ эндопептидазами и короткое время действия не позволяют использовать эндогенный ГнРГ в клинике, в связи с чем были созданы его синтетические аналоги – агонисты ГнРГ.

При пульсирующем ритме введения агонистов ГнРГ – имитируется действие эндогенного декапептида – стимулируется секреторная функция гипофиза.

При непрерывном введении агонистов ГнРГ отмечается двухфазный ответ гипофиза. **Первая фаза** – короткая стимуляция гипофиза («эффект вспышки»), наблюдаемая в первые 5-7 дней. В это время наблюдается транзиторное пяти-десяти кратное повышение уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола. После короткой стимуляции гипофиза значительно снижается количество рецепторов и чувствительность гипофиза к действию агонистов ГнРГ. **Вторая фаза** – «десенситизация гипофиза» и длительная блокада секреции гонадотропинов. Через 14-21 день от начала постоянного введения аГнРГ гипофиз становится полностью невосприимчивым к стимуляции, блокируется секреция гонадотропинов и половых стероидных гормонов, возникает гипогонадотропное состояние, гипоестрогения и гипотестостеронемия (медикаментозная псевдоменопауза). Примерно через 4 недели после последнего эндоназального введения спрея и через 8-9 нед после окончания терапии депо-препаратами функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы восстанавливается, что клинически проявляется возобновлением самостоятельных менструаций.

После десенситизации гипофиза проводят стимуляцию овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином (менопур, пергонал, хумегон). И при достижении фолликулами размеров 18 мм, М-эхо ≥ 8 мм, эстрадиол ≥ 150 нг/мл на один фолликул диаметром не менее 15 мм производится введение ХГЧ (профази, хорагон).

Сочетание антагонистов гонадолиберинов (антГнРГ) с гонадотропинами отличается тем, что агонисты ГнРГ вызывают торможение функции гипофиза сразу после введения, не возникает десенситизации гипофиза, функция гипофиза восстанавливается через 2 суток после прекращения приема. По своей структуре антагонисты ГнРГ близки к эндогенному ГнРГ, но отличаются большим сродством к рецепторам гипофиза, конкурентно их блокируют, вызывая доза-зависимое торможение секреции ЛГ и ФСГ.

По времени действия различают :

- короткого действия (подавление пиковой секреции ЛГ в течение 12 ч)
- средней продолжительности (в течение 12-72 часов - ганиреликс)
- длительного действия (на протяжении 72 часов)

о По химической структуре :

- Линейные
- антГнРГ II поколения
- антГнРГ III поколения (ганиреликс, цетрореликс)
- Циклические (ведутся экспериментальные разработки)

Показания к применению антГнРГ

- В рамках ВРТ – для предотвращения преждевременной овуляции при контролируемой стимуляции яичников
- Вводят на 5-6 день стимуляции яичников гонадотропинами, до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов, включая день наступления овуляции.

Противопоказания

- Почечная и печеночная недостаточность
- Постменопауза
- Беременность, лактация

Протоколы стимуляции овуляции

Длинный протокол (А)

- *Декапептил депо* 3,75 мг 1 инъекция на 21 день менструального цикла, предшествующего лечебному;
- *Менопур* с 3-го дня лечебного менструального цикла;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов (овуляторная доза 6 000-10 000 ед).

Длинный протокол (В)

- *Декапептил* 0,1 мг ежедневно п/к с 21 дня менструального цикла, предшествующего лечебному, до момента введения хорагона;

- *Менопур* с 3-го дня лечебного менструального цикла;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов

Длинный протокол (С)

- *Декапептил* 0,5 мг ежедневно п/к с 21 дня менструального цикла, предшествующего лечебному, до момента введения хорагона;
- *Декапептил* 0,1мг ежедневно п/к с 3-го дня лечебного цикла до момента введения хорагона;
- *Менопур* с 3-го дня лечебного менструального цикла;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов

Короткий (flаer-up)протокол

- *Декапептил* 0,1мг ежедневно п/к с 1-го дня лечебного цикла до момента введения хорагона;
- *Менопур* со 2-го дня лечебного менструального цикла;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов

Сверхкороткий(ultra-short) протокол

- *Менопур* со 2-го дня лечебного менструального цикла до момента *введения хорагона*
- *Декапептил* 0,5мг ежедневно п/к с 7-го дня лечебного м/цикла до момента введения хорагона;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов

Сверхдлинный (ultra-long) протокол

- *Декапептил* депо 3,75мг каждые 28 дней в течение 3-6месяцев, предшествующих лечебному;
- *Декапептил* 0,1мг ежедневно п/к с 1-го дня лечебного цикла;
- *Менопур* со 2-го дня лечебного менструального цикла;
- *Хорагон* за 34-36 часов до момента предполагаемой пункции фолликулов

Необходим контроль за фолликулогенезом:

- УЗИ-мониторинг: размер фолликула 18мм и более (не менее 3 фолликулов)
- Гормональный мониторинг (уровень эстрадиола не менее 150пг/мл на один фолликул не менее 15 мм в диаметре)

- Толщина М-эхо не менее 8 мм

Осложнения ВРТ

1. Аллергические реакции на препараты для стимуляции овуляции;
2. Воспалительные процессы – встречаются в 0,1 %;
3. Кровотечение – может возникнуть из кист увеличенного яичника;
4. Многоплодная беременность - считать ли ее осложнением – вопрос спорный. Однако, многоплодная беременность несет большой риск прерывания, развития токсикоза, гипертонии, отставания в росте плодов, кесарева сечения вместо естественных родов;
5. СГЯ - следствие индивидуальной чувствительности организма женщины к препаратам, стимулирующим рост фолликулов. Если эта стимуляция чрезмерна, то яичники начинают увеличиваться в размерах (порой в 4-5 раз), жидкость задерживается в организме, в животе болевые ощущения, порой резкая и сильная боль. При средней, тяжелой степенях тяжести синдрома женщина госпитализируется;
6. Эктопическая внематочная беременность - хотя оплодотворенную яйцеклетку вводят прямо в матку, зародышу не всегда удается имплантироваться в эндометрий, и его может вынести в маточную трубу. Именно внематочной была самая первая в мире беременность, наступившая в результате ЭКО в 1967 году.

Синдром гиперстимуляции яичников

СГЯ – ятрогенное осложнение, в основе которого лежит гиперэргический неконтролируемый ответ яичников на введение гонадотропинов в циклах стимуляции овуляции и программах ВРТ, характеризуется увеличением размеров яичников с образованием множества кист и отеком стромы, симптомами нарушения функции желудочно-кишечного тракта, ощущением дискомфорта в брюшной полости, перераспределением жидкости из интраваскулярного пространства с накоплением ее в серозных полостях, изменением реологических свойств крови, электролитным дисбалансом и полиорганной недостаточностью.

До настоящего времени патогенез этого синдрома еще недостаточно изучен, в частности нет единого мнения о характере медиатора, определяющего клиническую картину. Пусковым фактором развития синдрома считается введение овуляторной дозы ХГЧ. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящей к массивному выходу жидкости, богатой белками, в интерстиций, формирование асцита, гидроторакса и анасарки. Также этот синдром рассматривают как системный воспалительный ответ (SIRS), на фоне которого возникает массивное повреждение эндотелия. В перитонеальном экссудате обнаруживаются ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа и бета. Под действием воспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Обсуждается роль микробного фактора при СГЯ (микробные организмы колонизирующие кишечник, мочеполовой тракт могут проникать за свою среду обитания и оказывать воздействие схожее при сепсисе. А семейные и повторяющиеся эпизоды СГЯ (даже без стимуляции овуляции) связывают с мутацией рецепторов к ФСГ.

Классификация

СГЯ классифицируют прежде всего по степени тяжести:

- **Легкая степень** – незначительное увеличение яичников (до 8 см), небольшие боли внизу живота, метеоризм, длительный высокий уровень базальной температуры (до 6 нед), положительный ХГ мочи
- **Средняя степень** – значительное увеличение яичников (8- 12см), выходящих за пределы малого таза, асцит по УЗИ, сильные боли, выраженный метеоризм, чувство дискомфорта в животе, тошнота и/или рвота.
- **Тяжелая степень** – большие опухолевидные яичниковые образования (более 12см), возможен их разрыв и кровотечение, клинически выраженный асцит (иногда гидроторакс), олигоурия, гемоконцентрация, (гематокрит более 45%.)
- **Критическая степень** тяжести – напряженный асцит или массивный гидроторакс, гемоконцентрация (гематокрит более 55%,лейкоцитоз более 25 000/мл). Олигоанурия, множественные эмболии с летальным исходом, РДС взрослых.

- Тяжелая степень синдрома может протекать в трех вариантах: с преобладанием нарушений функции гепатобилиарной системы, с выраженными нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза, или с развитием респираторного дистресс-синдрома.

Синдром может развиваться постепенно с нарастанием симптомов, а может развиваться внезапно – в течение нескольких часов происходит перераспределение жидкости в организме и формирование полисерозитов

Клиническая картина СГЯ

Вначале характерна слабость, головная боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, затем присоединяются дыхательные нарушения (в результате асцита, наличия выпота в плевральной или перикардальной полостях), появляется сухой кашель, вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе без четкой локализации, редкое мочеиспускание, отек наружных половых органов, нижних конечностей. У 80% пациенток повышается температура тела (на фоне инфекционных осложнений либо действия эндогенных пирогенных факторов). Могут появиться симптомы раздражения брюшины.

Синдром тяжелой степени может манифестировать в виде острого гидроторакса (асцитическая жидкость проникать в плевральную полость по ходу грудного лимфатического протока в средостенье и может вызвать смещение и сдавление органов средостенья), РДС взрослых, эмболии легочной артерии (развитие тромбоэмболических осложнений связано, с высокими дозами эстрогенов, гемоконцентрацией и снижением ОЦК, ограничением двигательной активности, повышением факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза) – чаще тромбообразование имеет место в венозном русле сосудов верхних конечностей, шеи и головы, реже - в бедренно-подколенных, сонных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте, отека легких, ателектаза, внутриальвеолярного кровотечения, внутрибрюшного кровотечения при разрыве кист яичников.

Диагностика

При физикальном обследовании: бледные кожные покровы, возможно с акроцианозом, в ряде случаев – иктеричность или субиктеричность склер, сухие, чистые слизистые, отеки верхних и нижних конечностей, наружных половых органов, иногда – анасарка.

При появлении общемозговой симптоматики подозревают тромбоз сосудов головного мозга.

Следует избегать бимануального гинекологического исследования ввиду большого риска развития апоплексии яичников. Оценку состояния яичников и матки следует проводить с помощью УЗИ.

Лабораторные исследования: гемоконцентрация (Ht более 40%, Hb более 14 г/л); Ht более 50% свидетельствует об угрозе для жизни; лейкоцитоз отражает выраженность SIRS и достигает 50×10^9 без сдвига, тромбоцитоз – $500-600 \times 10^6$ /л, в биохимическом анализе крови – гиперкальциемия, гипонатриемия, снижение осмолярности плазмы, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень СРП, повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, повышение креатинина и мочевины. В гемостазиограмме – повышение фибриногена до 8 г/л, фактора Виллибранда до 200-400%, снижение концентрации антитромбина III ниже 80%, увеличение Д-димера более чем в 10 раз, при нормальных показателях АЧТВ, ПИ, МНО. В ОАМ – протеинурия.

При анализе асцитической жидкости – высокое содержание белка и альбумина, низкое число лейкоцитов, сравнительно высокое число эритроцитов, высокие концентрации всех провоспалительных цитокинов, СРБ, глобулиновой фракции белков.

Концентрация СА125 достигает максимальных значений до 5125 ЕД/мл ко второй неделе развития СГЯ (когда оба яичника наиболее увеличены) и продолжается до 15-23 недель после появления симптомов

При микробиологическом исследовании мочи, отделяемого из цервикального канала – нетипичные возбудители: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*.

Инструментальные методы диагностики

При УЗИ наблюдают увеличение яичников до 6-25 см, с множественными кистами, свободную жидкость в брюшной полости (1-6 литров), может быть гепатомегалия, эхо-признаки дискинезии желчных путей, свободная жидкость в плевральных полостях. Эхокардиография покажет снижение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического объема, снижение венозного возврата, иногда – свободную жидкость в перикардальной полости.

По ЭКГ нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии, тахикардии, диффузные изменения миокарда метаболического, электролитного характера.

При подозрении на РДС взрослых проводят рентгенографию грудной клетки – в легких будут видны инфильтраты.

Обязателен осмотр терапевтом, ввиду вовлечения всех органов и систем. При тяжелом или критическом СГЯ – консультация анестезиолога-реаниматолога. При подозрении на тромбоэмболические осложнения проводится консультация сосудистого хирурга. При выраженном гидротораксе – консультация торакального хирурга для решения вопроса о выполнении пункции плевральной полости.

Методы профилактики СГЯ

Выделение групп риска до начала стимуляции яичников:

- Молодой возраст в сочетании с низким индексом массы тела;
- СПКЯ;
- Мультифолликулярные яичники (наличие более 10-12 антральных фолликулов диаметром более 2-5 мм)
- Большой объем яичников;
- Базальный уровень E2 более 400 пмоль/л;
- Высокие дозы гонадотропинов;
- Наличие СГЯ в анамнезе.

Профилактические мероприятия до начала стимуляции яичников (преимущественно выбор препаратов рекомбинантного ФСГ и назначение их в низких дозах).

Определение факторов риска в период стимуляции суперовуляции:

- Развитие более 20 фолликулов размером более 12 мм;
- Быстрый рост фолликулов;
- E2 более 10 000 пмоль/мл

Профилактические мероприятия в период стимуляции суперовуляции при угрозе развития СГЯ:

- Использование в качестве триггера овуляции ежедневных α -ГнРГ в дозе 0.1 мг в случае, если стимуляцию проводят по протоколу с антагонистами;
- Ранняя аспирация фолликулов в одном яичнике;
- Аспирация всех фолликулов при пункции;
- Отсроченное введение триггера овуляторной дозы ХГЧ;
- Отказ от введения овуляторной дозы ХГЧ;
- Отказ от поддержания лютеиновой фазы препаратами ХГЧ.

Одно из альтернативных решений у пациенток программы ЭКО и ПЭ с высоким риском развития СГЯ средней и тяжелой степени: отмена ПЭ, криоконсервация всех эмбрионов хорошего качества и последующий перенос в следующем менструальном цикле (стимулированном или естественном).

Лечение

В связи с недостаточной изученностью патогенеза СГЯ проводимая терапия является симптоматической.

Основными задачами в лечении СГЯ являются:

- 1) Восстановление ОЦП
- 2) Устранение гемоконцентрации
- 3) Устранение электролитного дисбаланса
- 4) Профилактика ОПН, РДС взрослых, тромбэмболических осложнений

Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома по мере снижения концентрации ХГЧ в плазме крови в течение 7 дней в циклах, где беременность не наступила, или 10-20 дней при успешном наступлении беременности.

Амбулаторное лечение (при легкой степени СГЯ) заключается в ежедневной оценке веса, диуреза, ограничении избыточной физической активности, половой жизни, обильном питье, растворов богатых электролитами.

При СГЯ средней и тяжелой степени показана госпитализация и лечение по следующей схеме:

Первый этап : анамнез, оценка гемодинамики, электролитных нарушений, функции печени, концентрацию белка в плазме, коагуляционного потенциала крови, наличие полисерозитов

Второй этап : постановка периферического венозного катетера для мониторинга ЦВД, коррекции объема инфузии, контроль диуреза

Третий этап : медикаментозное лечение – возмещение ОЦК

При нормализации данных УЗИ, величины АД, ЦВД, гематокрита, диуреза – терапию прекращают, для предотвращения развития гемодилюции

Инфузионная терапия - 0,9% раствор NaCl (можно с добавлением глюкозы) 500-1000 мл в час, с последующим назначением коллоидных растворов. Коллоидные растворы назначают с учетом того, что СГЯ характеризуется генерализованным повреждением эндотелия на фоне системной воспалительной реакции.

ГЭК 6% (130 000 Да, степень замещения – 0,4) назначают 25-30 мл на килограмм массы тела в сутки. Эффекты: быстро восполняет и удерживает ОЦП в условиях генерализованного повреждения эндотелия, длительно находится в кровеносном русле, эффективно повышает

коллоидно-осмотическое давление, не повреждает эндотелий, ингибирует выброс фактора Виллебранда, улучшает реологию, уменьшает отек тканей, легко метаболизируется, выводится почками, не вызывает аллергических реакций.

Растворы декстранов – нельзя использовать, т.к. они увеличивают выброс фактора Виллебранда, индуцируют провоспалительный каскад, повышают риск развития аллергических реакций, никак не влияют на реологические свойства крови (отек легких, нарушение функции печени, почек, развитие коагулопатии – «декстрановый синдром»). Растворы желатина – их побочные эффекты сопоставимы с таковыми при использовании растворов декстранов, что резко ограничивает их использование при СГЯ. Показание к введению альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия – гипоальбуминемия (альбумин сыворотки менее 25/л). Используют 20% р-р 3мл на кг массы тела с последующим введением фуросемида, т.к., альбумин легко проникает ч/з поры эндотелия и «тянет» за собой воду, увеличивая риск развития интерстициального отека легких.

СЗП используют в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания.

Всем пациенткам проводят нутритивную поддержку белковыми препаратами для приема внутрь.

При ухудшении параметров дыхания или развитии дыхательной недостаточности перевод на ИВЛ. При наличие гидроторакса оправдана выжидательная тактика. Пункция показана только при выраженной дыхательной недостаточности.

При развитии РДС взрослых и необходимости перевода на ИВЛ используют щадящие режимы. Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из «третьего» пространства и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации. Их ограниченное назначение оправдано при достижения значений Ht 36-38%, проведении тщательного мониторинга гемодинамики, на фоне сохраняющихся отеков и олигоурии. Можно использовать низкие дозы допамина для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Профилактика тромбоэмболических осложнений: устранение гемоконцентрации, антитромбическая терапия при лабораторных признаках гиперкоагуляции, мониторинг тромбинемии (Д-димер).

Антитромбическая терапия:

- НГ (неконъюгированные гепарины) при нормальном значении антитромбина III. Суточная доза – 10-20 000 п/к. Контроль – АЧТВ, уровень тромбоцитов.

- НМГ (низкомолекулярные гепарины) : надропарин кальция (суточная доза 100 антиХа МЕ/кг x2 раза п/к), далтепарин натрия (100-150 антиХа МЕ/кг x2 раза п/к). Контроль – анти Ха активность плазмы

Болевой синдром купируется парацетамолом, спазмолитиками.

Лапароцентез проводят при прогрессирующем напряженном асците, олигоурии, повышении содержания креатинина или снижении его клиренса, гемоконцентрации, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Возможно также проведение пролонгированного дренирования брюшной полости, что позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема перитонеального транссудата и исключить резкие колебания внутрибрюшного давления, повторных пункций, стабилизировать состояние больной.

При перекруте придатка, разрыве кисты яичника, кровотечении из кисты проводят хирургическое лечение с учетом возможности наличия маточной беременности.

Список литературы

1. Лечение женского и мужского бесплодия. ВРТ в лечении женского и мужского бесплодия / Под редакцией В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, - Б., 2005.

2. Кузьмичев Л.Н., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Бесплодный брак / В сб. «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М. 2006.

3. Кулаков В.И., Яворовская К.А., Кузьмичев Л.Н. и др. Экстракорпоральное оплодотворение: проблемы и перспективы развития / Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. – М. 2006.
4. Кулаков В.И., Кузьмичев Л.Н., Киракосян К.Э. и др. Современные подходы к индукции овуляции и суперовуляции у больных с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 2006 - №4.
5. Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю. и др. О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечении женского и мужского бесплодия / Приказ Минздрава. – 2003
6. Кузьмичев Л.Н., Чернуха Е.А., Киндарова Л.Б. и др. Беременность и роды у суррогатных матерей // Акушерство и гинекология. – 2006. - №4.