

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения и социального развития России

Кафедра акушерства и гинекологии

Научно-исследовательская работа

на тему:

« Вспомогательные репродуктивные технологии»

Выполнила: студентка 5 группы,  
4 курса, педиатрического факультета  
Новокщенова Наталья Владимировна

*проверила:  
асс., к.м.н.  
Заболотнева К.О.  
отлично (9/10 баллов)  
асс. Заб-*

Волгоград 2018

## Оглавление

1. Введение.....	3
2. Описание вспомогательных репродуктивных технологий.....	5
3. Заключение.....	18
4. Список использованной литературы.....	19

## **Введение**

Пациенты, которые столкнулись с бесплодием, часто задаются вопросом, что такое ВРТ, и чем оно может помочь им в зачатии ребенка?

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — это методы преодоления бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма женщины. Вспомогательные репродуктивные технологии включают:

Рассмотрим, какие существуют виды вспомогательных репродуктивных технологий, кто имеет право ими пользоваться, и каким образом осуществляется лечение бесплодия методами ВРТ.

Вспомогательные репродуктивные технологии начали применяться в гинекологии более 40 лет назад. Тогда провели первое искусственное оплодотворение яйцеклетки вне организма женщины. Ранее проводилось только введение спермы в полость матки, то есть внутриматочная инсеминация.

Перечень ВРТ, согласно приказу Министерства здравоохранения от 30.09.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», состоит из следующих процедур:

- Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).
- Криоконсервация клеток.
- ЭКО с ИКСИ или ПИКСИ, то есть с оплодотворением яйцеклетки вручную при помощи иглы.
- ЭКО с донорскими яйцеклетками.
- ЭКО с донорской спермой.
- Суррогатное материнство.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий произвело настоящий прорыв в медицине. Большинство бесплодных пар стали родителями именно благодаря экстракорпоральному оплодотворению, которое в настоящее время является доступным методом для каждого гражданина России.

Право на ВРТ имеет, как семейная пара, так и одинокие мужчина и женщина. Одинокaя женщина может пройти ЭКО с донорской спермой и родить ребенка. Мужчина же имеет право воспользоваться услугой суррогатного материнства, при этом используется как яйцеклетка суррогатной матери, так и любая донорская.

## **Описание вспомогательных репродуктивных технологий**

Проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как медицинских услуг возможно только по медицинским показаниям, при отсутствии противопоказаний и при наличии письменного информированного согласия пациентов. Обследование пациентов с целью определения показаний, противопоказаний и выявления состояний, снижающих эффективность лечения, т.е. отбор пациентов, является предварительным этапом и не входит в процедуру ВРТ.

### *Экстракорпоральное оплодотворение*

- индукция суперовуляции
- пункция фолликулов и получение ооцитов
- инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов
- перенос эмбрионов в полость матки
- поддержка лютеиновой фазы после переноса эмбрионов в полость матки
- диагностика беременности ранних сроков.

Проведение ЭКО возможно с использованием индукции суперовуляции и в естественном менструальном цикле.

Показания для проведения ЭКО:

- бесплодие, не поддающееся терапии или вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

Противопоказания для проведения ЭКО:

- соматические и психические заболевания, при которых существуют противопоказания для вынашивания беременности;

- врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности; опухоли яичников;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации.

Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО

Для женщины:

- обязательное:
  - анамнез
  - общее физикальное обследование
  - гинекологическое обследование
  - ультразвуковое исследование органов малого таза
  - определение группы крови и резус-фактора
  - клинический анализ крови (действителен в течение 1-го месяца)
  - коагулограмма (протромбиновый индекс, время свертывания и кровотечения, тромбоциты) (анализы действительны в течение 1-го месяца)
  - биохимический анализ крови (действителен в течение 1-го месяца)
  - исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С (срок действия — 3 месяца)
  - исследование крови на IgG к токсоплазме, вирусу краснухи (в случае, если пациентка не болела и не обследовалась ранее)
  - бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры (срок действия анализа — 1 месяц)
  - цитологическое исследование мазков с шейки матки (действительно 3 года)
  - общий анализ мочи (действителен в течение 1-го месяца)
  - заключение от терапевта о состоянии здоровый возможности вынашивания беременности

- по показаниям:
  - бактериологическое исследование материала из уретры и цервикального канала на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гонококки
  - исследование состояния матки и маточных труб
  - биопсия эндометрия
  - анализы крови на ФСГ, ЛГ, Е2, Прл, Тестостерон, Прг, Т3, Т4, ТТГ
  - обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител
  - заключения узких специалистов.

Для мужчины:

- обязательное:
  - исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
  - спермограмма и MAR-тест
- по показаниям:
  - определение группы крови и резус-фактора
  - консультация медицинского генетика

Собственно процедура ЭКО начинается с индукции суперовуляции. Для этой цели могут применяться только препараты, разрешенные для использования на территории Российской Федерации. Выбор протокола индукции суперовуляции осуществляется лечащим врачом индивидуально. Коррекция доз, вводимых препаратов и внесение изменений в протокол индукции суперовуляции осуществляется на основании данных ультразвукового мониторинга развития фолликулов и эндометрия.

Группы препаратов, используемые для индукции суперовуляции:

- гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин — чМГ, фолликулостимулирующий гормон — ФСГ, рекомбинантный ФСГ — рФСГ, рекомбинантный ЛГ — рЛГ, хорионический гонадотропин — ХГ)
- агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ)

- антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ)
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) — кломифен.

Примеры некоторых протоколов индукции суперовуляции (протоколы на фоне десенситизации гипофиза с помощью агонистов или антагонистов ГнРГ называют «контролируемая индукция суперовуляции»):

#### Длинный протокол

С середины лютеиновой фазы (обычно с 21-го дня) менструального цикла вводится а-ГнРГ в виде депо-препарата или ежедневных инъекций.

Гонадотропная стимуляция начинается при достижении десенситизации гипофиза, которая обычно наступает через 10-14 дней от начала введения а-ГнРГ, проявляется снижением уровня эстрадиола в крови  $<50$  пг/мл и совпадает с началом менструального кровотечения. Суточная доза гонадотропинов зависит от многих факторов, определяется врачом индивидуально.

#### Длинный протокол с предварительным использованием оральных контрацептивов

В предшествующем индукции суперовуляции менструальном цикле назначаются оральные контрацептивы (однофазные). Введение а-ГнРГ начинается в половинной ежедневной дозе на следующий день после отмены контрацептивов и продолжается до дня назначения ХГ. Гонадотропная стимуляция начинается с 1-3 дня кровотечения. Этот протокол может использоваться у женщин с нерегулярным менструальным циклом и позволяет предупредить формирование ретенционных образований при индукции суперовуляции.

#### Супердлинный протокол



Супердлинный протокол обычно используется у больных, страдающих эндометриозом. Препараты а-ГнРГ назначаются в течение 3-6 месяцев, предшествующих индукции суперовуляции. Гонадотропная стимуляция проводится на фоне последнего месяца введения а-ГнРГ.

#### Короткий протокол

Короткий протокол обычно применяется с целью получения максимально возможного числа фолликулов у женщин с риском недостаточного ответа яичников или при позднем обращении пациентов (1-2 день менструального цикла). Агонисты ГнРГ вводятся ежедневно с 1-2-го дня менструального цикла в обычной суточной дозе. Гонадотропная стимуляция начинается с 1-3-го дня цикла.

#### Короткий протокол с предварительным использованием оральных контрацептивов

В предшествующем индукции суперовуляции менструальном цикле назначаются оральные контрацептивы (однофазные) в течение 21 дня. Введение а-ГнРГ начинается после прекращения приема контрацептивов с первого дня кровотечения до дня назначения ХГ. Гонадотропная стимуляция начинается на 1-3-й день введения а-ГнРГ.

#### Короткий протокол с использованием антагонистов ГнРГ (ант-ГнРГ) и рекомбинантного ФСГ (р-ФСГ)

Для индукции суперовуляции применяются препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ), которые назначаются со 2-3 дня естественного менструального цикла по одной инъекции в день. Выбор стартовой суточной дозы р-ФСГ (100 — 300 МЕ) определяется лечащим врачом с учетом возраста пациентки, ответа яичников в предыдущих циклах ИСО, базального уровня ФСГ, овариального резерва по данным УЗИ и других исследований. В зависимости от ответа яичников суточная доза р-

ФСГ может быть скорректирована.

Введение препаратов ант-ГнРГ может начинаться или фиксировано с 6-го дня ИСО, или при достижении хотя бы одним фолликулом диаметра 14 мм (подкожно, 0,25 мг). Время между двумя инъекциями ант-ГнРГ не должно превышать 30 часов. Желательно, чтобы инъекции препаратов р-ФСГ и ант-ГнРГ совпадали по времени и делались в утренние часы.

Промежуток между последней инъекцией ант-ГнРГ и введением ХГ не должен быть более 30 часов. Если ант-ГнРГ вводится в утреннее время, то в день введения ХГ нужно ввести последнюю дозу ант-ГнРГ. Если ант-ГнРГ применяется в вечернее время, то последняя инъекция ант-ГнРГ делается вечером, накануне дня введения ХГ.

#### Комбинация СМЭР и гонадотропинов

Антиэстрогены назначаются со 2-3-го дня менструального цикла в течение 5 дней. Препараты гонадотропинов вводятся на 3-й, 5-й, 7-й день цикла. Суточная и курсовая доза, продолжительность введения гонадотропинов зависят от темпа роста лидирующего фолликула. Ввиду низкой результативности используется мало.

#### Мониторинг развития фолликулов и эндометрия

Ультразвуковой мониторинг является основным методом динамического контроля за развитием фолликулов и эндометрия во время индукции суперовуляции. В процессе ультразвукового мониторинга констатируется количество фолликулов, проводится измерение их среднего диаметра (по сумме двух измерений) и толщины эндометрия.

Для ультразвукового мониторинга возможно применение любых ультразвуковых аппаратов, работающих в диапазоне частот 7,5 МГц с обязательным наличием вагинального датчика. Гормональный мониторинг заключается в динамическом определении концентрации эстрадиола (Е2)

и прогестерона в крови и дополняет данные ультразвукового исследования в оценке функциональной зрелости фолликулов.

Критерии завершения индукции суперовуляции и назначения ХГ

Показателями завершенности индукции суперовуляции на фоне десенситизации гипофиза являются: диаметр группы лидирующих фолликулов более 17 мм и толщина эндометрия — 8 мм и более. При индукции суперовуляции без десенситизации гипофиза ультразвуковыми критериями назначения ХГ является диаметр лидирующего фолликула — 18 мм. Для завершения созревания ооцитов вводится ХГ (рекомендуемая доза 5000-10000 МЕ однократно, внутримышечно).

Яйцеклетка перед оплодотворением

Пункция фолликулов и аспирация ооцитов может производиться через 35-36 часов от момента введения ХГ. Процедура выполняется амбулаторно, в асептических условиях, предпочтительно под обезболиванием. Пункция фолликулов обычно осуществляется трансвагинально под ультразвуковым контролем с помощью специальных пункционных игл. При невозможности выполнения трансвагинальной пункции (атипичное расположение яичников и др.) ооциты могут быть получены лапароскопическим доступом.

Фолликулярную жидкость, полученную в результате пункции фолликулов, помещают в чашку Петри. Аспират исследуют под стереомикроскопом с 10-50 кратным увеличением. Полученные ооциты переносят в среду для культивирования. Чашку с ооцитами помещают в CO<sub>2</sub>-термостат, поддерживающий необходимые параметры для культивирования. Обычно ооциты оставляют в термостате на 4 — 6 часов до инсеминации.

Как нативная, так и криоконсервированная сперма перед использованием должна быть обработана для того, чтобы отмыть сперматозоиды от плазмы (и/или криопротектора) и выделить фракцию морфологически-нормальных и высокоподвижных сперматозоидов. В настоящее время существует

несколько способов обработки спермы, из которых наибольшее распространение получили: центрифугирование — флотация и центрифугирование в градиенте плотности. До инсеминации суспензия сперматозоидов находится в инкубаторе не менее одного часа. Концентрация сперматозоидов в инсеминационной среде зависит от качества спермы и должна быть не менее 10 тысяч в миллилитре.

Контроль оплодотворения обычно проводится через 16 — 18 часов. В это время обычно пронуклеусы четко визуализируются. Зиготы переносят в свежую культуральную среду, где происходит начальное развитие эмбрионов. Культивирование эмбрионов *in vitro* может продолжаться до стадии бластоцисты, которая формируется у человека на 5-е — 6-е сутки развития.

#### Перенос эмбрионов в полость матки

В полость матки рекомендуется переносить не более 2-х эмбрионов (перенос 3-х эмбрионов возможен только у женщин старшего репродуктивного возраста при низком качестве эмбрионов). Перенос целесообразно проводить после предварительного ультразвукового исследования, во время которого измеряется длина цервикального канала и полости матки, толщина эндометрия и оценивается состояние яичников. Для переноса эмбрионов используются специальные катетеры, которые вводятся в полость матки через цервикальный канал.

В случаях непреодолимого нарушения проходимости цервикального канала перенос эмбрионов может быть выполнен через стенку матки (трансмиометрально). Игла с мандреном может быть введена в полость матки трансвагинально или трансабдоминально. После извлечения мандрена через иглу в полость матки вводится катетер с эмбрионами и выполняется их перенос. Перенос эмбрионов также может быть осуществлен в маточную трубу лапароскопическим доступом.

Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла

Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла обычно начинается через 24 часа после пункции фолликулов и проводится препаратами прогестерона или его аналогов.

При отсутствии риска СГЯ и у женщин старше 39 лет поддержка лютеиновой фазы цикла может включать также введение препаратов хорионического гонадотропина, который назначается в день переноса эмбрионов, а затем дважды с интервалом в 2-3 дня.

Диагностика беременности ранних сроков

Диагностика беременности по содержанию ХГ в крови или в моче может осуществляться через 12 — 14 дней от момента переноса эмбрионов.

Ультразвуковая диагностика беременности может проводиться, начиная с четвертой недели после переноса эмбрионов. Проведение ранней ультразвуковой диагностики беременности после ЭКО имеет важное значение, так как позволяет своевременно диагностировать такие возможные осложнения ЭКО, как внематочная, гетеротопическая и многоплодная беременность.

Возможные осложнения при проведении ЭКО

- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)
- аллергические реакции, связанные с введением препаратов для индукции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла
- наружное и внутреннее кровотечение
- острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой сферы
- внематочная беременность
- многоплодная маточная и гетеротопическая беременность.

Получение и регистрация спермы для проведения ЭКО

Для ЭКО применяется специально подготовленная сперма мужа или донора. Возможность использования спермы мужчины в программах ЭКО или ИКСИ определяется количественными и качественными характеристиками эякулята. В случае невозможности использования спермы мужа решение об оплодотворении донорской спермой принимается пациентами и должно быть подтверждено оформлением соответствующего заявления.

Перед сдачей спермы мужчине рекомендуется половое воздержание в течение 3-5 дней. Получение спермы осуществляется путем мастурбации. Выбор донора осуществляется пациентами добровольно и самостоятельно на основании фенотипического описания. Пациенты должны быть информированы о важности совместимости донора и реципиентки по резус-фактору крови.

#### *Инсеминация спермой мужа*

Инсеминация спермой мужа (ИСМ) — перенесение во влагалище и шейку матки небольшого количества свежей спермы или непосредственно в полость матки спермиев, приготовленных в лабораторных условиях методом всплывания или фильтрации через градиент Перколла. ИСМ производится в тех случаях, когда женщина полностью здорова и трубы проходимы.

Показания к использованию ИСМ:

- ◆ невозможность влагалищной эякуляции (психогенная или органическая импотенция, тяжелая гипоспадия, ретроградная эякуляция, влагалищная дисфункция);
- ◆ мужской фактор бесплодия — дефицит количества (оли-госпермия), подвижности (астеноспермия) или нарушение структуры (тератоспермия) спермиев;
- ◆ неблагоприятный цервикальный фактор, который не-возможно преодолеть традиционным лечением;

◆ использование криоконсервированных спермиев для индукции беременности (сперму получают до начала лечения рака или вазектомии).

Эффективность процедуры при ИСМ — 20 %.

#### *Инсеминация спермой донора*

Используют размороженную криоконсервированную сперму донора. ИСД проводится при неэффективности спермы мужа или если не удается преодолеть барьер несовместимости. Техника ИСМ и ИСД одинакова.

Эффективность ИСД — 50 % (максимальное число циклов, в которых целесообразно предпринимать попытки — 4).

ГИФТ — перенос яйцеклетки вместе со сперматозоидами в маточные трубы. У женщины берут одну или несколько яйцеклеток, у мужа — сперму, смешивают и вводят их в маточную трубу.

ЗИФТ — перенос эмбриона (зиготы) в маточные трубы.

При ЗИФТе вероятность наступления беременности существенно выше, чем при ГИФТе. ГИФТ и ЗИФТ могут быть выполнены как во время лапароскопии, так и под УЗ контролем.

В первом случае гаметы или зиготы вводят в трубу со стороны брюшной полости, во втором — через шейку матки. ГИФТ и ЗИФТ совмещают с диагностической лапароскопией и проводят однократно. Эффективность до 30 %.

Оплодотворение *in vitro* (ОИВ) — процесс смешивания ооцита и спермия в лабораторных условиях. Стимуляция яичников контролируется с помощью измерения уровня эстрадиола в плазме крови и УЗ-измерения роста фолликулов. Проводят пункцию фолликулов и аспирацию их содержимого. Полученные ооциты инкубируют с капцитированными спермиями мужа, затем образовавшиеся эмбрионы переносят в полость матки между 2 и 6

днем после пункции фолликулов, как это происходит в случае природного оплодотворения.

Показания для проведения ОИВ:

- ◆ необратимые повреждения маточных труб в результате воспалительного процесса или при хирургическом вмешательстве
- ◆ мужское бесплодие
- ◆ иммунологическое бесплодие
- ◆ бесплодие при эндометриозе
- ◆ бесплодие неясного генеза

*Метод ЭКО с использованием донорских эмбрионов*

Применяется у женщин с нефункционирующими яичниками (при «раннем климаксе» или после их удаления). Сущность метода: пациентке переносят эмбрион, образовавшийся в результате оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа. Иногда с этой целью вместо яйцеклеток используют донорские эмбрионы. В последующем проводится ЗГТ, имитирующая состояние женщины при обычной физиологической беременности.

*Суррогатное материнство*

Такой вид ЭКО проводится у больных без матки. Сущность метода: полученную у женщины яйцеклетку инсеминируют спермой мужа, а затем переносят образовавшийся эмбрион в матку другой женщины — «суррогатной» матери, согласившейся вынашивать ребенка и после родов отдать его «хозяйке» яйцеклеток, то есть генетической матери.

*Замораживание сперматозоидов и эмбрионов*

Преимущества метода:

- ◆ возможность использовать сперму в любое время и в любом месте
- ◆ осуществление контроля доноров в отношении зараженности их спермы



вирусом СПИДа, что исключает опасность инфицирования как женщины, так и плода

◆ возможность использования эмбрионов в циклах, последующих за неудачной попыткой ЭКО, если яйцеклеток и эмбрионов было получено больше, чем это необходимо для переноса (более 3—4).

### Осложнения ВРТ

- аллергические реакции на препараты для стимуляции овуляции
- воспалительные процессы
- кровотечение
- многоплодная беременность.

## **Заключение**

Отзывы о ВРТ, в основном, положительные, ведь именно эти методы помогли сотням тысяч семей родить долгожданного малыша. Какие именно виды ЭКО будут использованы, зависит от состояния здоровья пациентов и их собственного желания. Как правило, врач репродуктолог проводит обследование пациентов, выслушивает мнение мужчины и женщины и на основании полученных данных подбирает эффективное лечение.

Вероятность беременности при ВРТ довольно высока, так как репродуктивные технологии помогают провести оплодотворение яйцеклетки, выбрать благоприятный день для ее помещения в матку. Для имплантации эмбриона может быть назначена поддерживающая гормональная терапия.

## Список использованной литературы

1. Лечение женского и мужского бесплодия. ВРТ в лечении женского и мужского бесплодия / Под редакцией В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, - Б., 2009.
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. 2008.
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. 2014.
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. - 2010 - №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. – 2016.
6. Кузьмичев Л.Н., Чернуха Е.А., Киндарова Л.Б. и др. Беременность и роды у суррогатных матерей // Акушерство и гинекология. - 2010. - №4.

## **Рецензия**

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой  
производственной практики «Производственная клиническая практика  
модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская  
работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия

5 группы

Новокщеновой Натальи Владимировны

на тему:

### **« Вспомогательные репродуктивные технологии »**

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники оформленные в соответствии с требованиями.

В целом работа заслуживает отличной оценки.

**Оценка 91 балл (отлично)**

РЕЦЕНЗЕНТ: Заб (Заболотнева К.О)