

***ДОПОМІЖНІ
РЕПРОДУКТИВНІ
ТЕХНОЛОГІЇ
ЛІКУВАННЯ
БЕЗПЛІДДЯ***



Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя

УДК 618.177-08(07)

ББК 57.15я73

Д 68

**Міністерство охорони
здоров'я України**

**Міністерство освіти і
науки України**

**Український державний інститут репродуктології Національної медичної
академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика**

Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя

Навчальний посібник

За загальною редакцією проф. Ф.В. Дахна та проф. О.М. Юзька

Рекомендовано МОЗ України

як навчальний посібник для

лікарів-слухачів закладів

(факультетів)

післядипломної освіти

**Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний
посібник за редакцією проф. Ф.В. Дахна та проф. О.М. Юзька**

Рекомендовано МОН України

як навчальний посібник для

лікарів-слухачів закладів

(факультетів)

післядипломної освіти

**Автори: В.В. Камінський, О.М. Юзько, Ф.В. Дахно, Т.А. Юзько О.В.,
Булаченко, А.Д. Вітюк.**

Представлено теоретичні та практичні матеріали щодо методологічних основ викладання сучасних медичних аспектів діагностики та лікування безпліддя; а саме: визначення понять репродуктивного здоров'я та репродуктивної медицини, загальних питань безпліддя, його діагностики та лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій, профілактики ускладнень, юридичні та етичні аспекти, регламентуючі документи.

Навчальний посібник може бути корисним для слухачів та викладачів закладів медичної освіти, фахівців гінекологів-репродуктологів, ембріологів та всіх хто цікавиться новітніми технологіями в репродуктивній медицині.

Рецензенти:

А.Г. Корнацька

д.мед.н., проф.

І.О. Судома

д.мед.н., проф.

ISBN 978-966-391-089-5

© **Дахно Ф.В.**

Юзько О.М.

Київ 2011

Зміст

Передмова.....	
Умовні скорочення.....	
Глава 1.Репродуктивне здоров'я та репродуктивна медицина.....	
Додаток 1. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».....	
Додаток 2. Реалізація, моніторинг та оцінка виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».....	
Глава 2. Введення в допоміжні репродуктивні технології	
Глава 3. Загальні питання проблеми безпліддя жінок та чоловіків.....	
Глава 4. Безпліддя в Україні. Аналіз ситуації. Динаміка розвитку репродуктивної медицини.....	
Модуль 1. Діагностика безпліддя у жінок та чоловіків.....	
Семінар 1. Обстеження: хто і де проводить?.....	
Семінар 2. Дослідження в клініці репродукції людини.....	
Семінар 3. Інтерпретація результатів і обговорення вибору методу лікування.....	
Глава 5. Сучасні медичні технології лікування безпліддя. Медичні процедури і термінологія допоміжних репродуктивних технологій.....	
Глава 6. Безпліддя трубного походження.....	
Глава 7. Ановуляція у жінок з безпліддя.....	
Глава 8. Чоловічий фактор безпліддя.....	
Модуль 2. Внутрішньоматкова інсемінація при лікуванні безпліддя.....	
Семінар 1. Показання до внутрішньоматкової інсемінації.....	
Семінар 2. Початкова підготовка та обстеження перед внутрішньоматковою інсемінацією.....	
Семінар 3. Що таке внутрішньоматкова інсемінація в природньому та стимульованому циклах.....	

Семінар 4. Вартість- ефективність, розрахунок часу, підготовка сперми, кратність спроб внутрішньоматкової інсемінації.....

Семінар 5. Методи внутрішньоматкової інсемінації. Можливі ускладнення.....

Семінар 6. Технологія внутрішньоматкової інсемінації.....

Глава 9. Загальні принципи допоміжних репродуктивних технологій. Запліднення ін вітро, як базова технологія.....

Глава 10. Запліднення та інтрацитоплазматичне введення сперматозоїдів при лікуванні безпліддя подружньої пари.....

Глава 11. Допоміжне запліднення при лікуванні безпліддя.....

Модуль 3. Алгоритм програм допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....

Семінар 1. Допоміжні репродуктивні технології і терапевтичне запліднення.....

Семінар 2. Інтрацитоплазматичне введення спермія.....

Семінар 3. Використання донорських яйцеклітин.....

Семінар 4. Сурогатне материнство.....

Модуль 4. Алгоритм ведення пацієнток в програмах допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....

Семінар 1. Рекомендації перед початком лікування.....

Семінар 2. Початок програми допоміжних репродуктивних технологій.....

Семінар 3. Контрольована стимуляція яєчників.....

Семінар 4. Ультразвуковий і гормональний моніторинг.....

Семінар 5. Пункція фолікулів.....

Семінар 6. Підтримка функції жовтого тіла.....

Семінар 7. Третій етап – запліднення яйцеклітини.....

Семінар 8. Мікроманіпуляції.....

Семінар 9. Перенесення ембріонів.....

Семінар 10. Діагностика вагітності.....

Глава 12. М'які протоколи та визначення успіху програм допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....	
Модуль 5. Протоколи контрольованої стимуляції яєчників в програмах допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....	
Семінар 1. Стратегія контрольованої стимуляції яєчників, термінологія.....	
Семінар 2. Стандартні підходи до стимуляції овуляції.....	
Семінар 3. Використання інгібіторів ароматаз.....	
Семінар 4. Протоколи на базі гонадотропінів.....	
Семінар 5. Стимуляція при поганому відклику яєчників.....	
Семінар 6. Стимуляція пацієнток при поганому відклику.....	
Глава 13. Тяжкі форми безпліддя. Програми донації гамет і ембріонів.....	
Модуль 6. Ускладнення і проблемні питання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....	
Семінар 1. Синдром гіперстимуляції яєчників.....	
Семінар 2. Багатоплідна вагітність.....	
Семінар 3. Ускладнення методик допоміжних репродуктивних технологій, що вимагають оперативного втручання.....	
Семінар 4. Гнійно-септичні ускладнення.....	
Семінар 5. Створення надлишку ембріонів.....	
Глава 14. Юридичні аспекти допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.....	
Глава 15. Етичні та регламентуючі особливості програм допоміжних репродуктивних технологій	
Додаток 3. Сучасні методи індукції овуляції в лікуванні безпліддя (методичні рекомендації).....	
Додаток 4. Регламентуючі накази МОЗ України.....	
Література.....	
Інформація про авторів.....	

Умовні скорочення

FSH, ФСГ - фолітропін, фолікулостимулюючий гормон

GnRH, ГНРГ - гонадотропін рилізінг гормон

hCa, ХГ - хоріонічний гонадотропін

LH, ЛГ - лютропін, лютеїнізуючий гормон

OHSS, СГСЯ - синдром гіперстимуляції яєчників

PCOS, СПКЯ - синдром полікістозних яєчників

БНГ - безпліддя неясного генезу

БТ-базальна температура

ВМІ - внутрішньоматкова інсемінація

ГСГ - гістеросонографія

ГСКС, НуСоСу - гістеросальпінго-контрастна сонографія

ГУТ - трансфер гамет у порожнину матки

ДО - донація ооцитів

ДРТ - допоміжні репродуктивні технології

ДС-донація сперми

E₂ - естрадіол

ЕТ - ембріотрансфераль

ЗІВ - запліднення ін вітро (рос.-ЭКО –экстракорпоральное оплодотворение)

ІВК – інтравагінальне культивування

ІКСІ, ІКСІ, ICSI - інтрацитоплазматична спермін`екція

ІМТ - індекс маси тіла

ІО -індукція овуляції

ІСД - інсемінація спермою донора

ІСЧ - інсемінація спермою чоловіка

КСЯ - контрольована стимуляція овуляції

КСЯ - контрольована стимуляція яєчників

КЦ,СС - кломіфену цитрат

ЛМГ - людський менопаузальний гонадотропін

ЛТБГ - лапароскопія з тестом барвникової гідротубації

МЕЗА, MESA – мікрохірургічна аспірація сперми

МП - модифіковані протоколи

МЦ - менструальний цикл

ОК - оральні контрацептиви

ПВФЯ - передчасне випадіння функції яєчників

ПГД, PGD - пренатальна генетична діагностика

ПГС - передімплантаційний генетичний скринінг

ПЕСА,PESA – черезшкірна пункція епідідімуса для отримання сперми

ПРОСТ - перенесення в труби на пронуклеарній стадії

ПЦ - природній цикл

рекФГГ - рекомбінантний фолітропін

СМ - сурогатне материнство

СТІ - сексуально-трансмисивні інфекції

СЦ - стимульований цикл

ТГФТ - трансер гамет у фалопієві труби

ТЕСА, TESA - пункція яєчок для отримання сперми

ТЕТ - трубний ембріотрансфер

ТОСТ - трансфер ооцитів і спермій в черевну порожнину

ТПЗ - трубне перенесення зигот

ТТГ - тиреотропін, тиреотропний гормон

ТтРГ - тиреотропін релізінг гормон

УЗД - ультразвукове дослідження

УЗП - ультразвукова пункція

ЧНВ - частота настання вагітності

Передмова

Сучасний розвиток системи охорони здоров'я в Україні вимагає підготовки висококваліфікованих кадрів в системі безперервного післядипломного навчання. Це спонукало авторів до видання навчального посібника «Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя», як важливу складову частину дисципліни «Гінекологія» для лікарів акушерів-гінекологів, які удосконалюють свій фах в питаннях репродуктивної медицини.

Репродуктивна медицина сьогодні базується на своєчасній та повній діагностиці безпліддя подружньої пари, застосуванні новітніх високоспеціалізованих медичних технологій, які вміщують в собі знання анатомії, фізіології, ембріології, гінекології, акушерства, хірургії, ендоскопії, медичної генетики, психології та багатьох інших дисциплін.

Навчальний посібник «Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя» базується на вимогах навчальної програми післядипломної освіти з питань репродуктивної медицини. Він розрахований на фахівців акушерів-гінекологів, урологів, генетиків, ембріологів та інших спеціалістів, які продовжують післядипломне безперервне навчання в вищих навчальних закладах (факультетах) післядипломної освіти.

Основними завданнями навчального посібника «Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя» є навчити лікарів акушерів-гінекологів, урологів, генетиків, сімейних лікарів, лікарів лабораторної справи та всіх зацікавлених в цій галузі медицини фахівців основам репродуктивної медицини, теоретичними та практичними знаннями сучасних медичних технологій діагностики та лікування безпліддя. В навчальному посібнику висвітлені дані літератури та власний досвід авторів, в додатках подані методичні рекомендації та регламентуючі накази МОЗ України, законодавчі акти, які стосуються питань репродуктивної медицини.

Глава 1

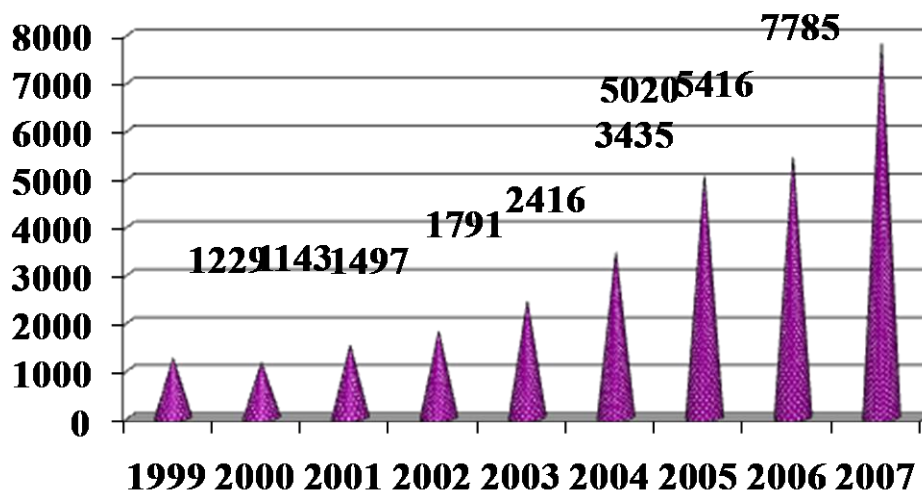
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ТА РЕПРОДУКТИВНА МЕДИЦИНА

Несприятливі демографічні показники останніх років характеризуються стійким від'ємним коефіцієнтом приросту населення. Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значна частка припадає на безплідний шлюб. В Україні біля 1 млн безплідних пар. На 10 жінок в місті припадає 9 народжених дітей, в селі – 13 дітей, в той час як в країнах Європи: Англія – 1,74, Швеція – 17,5 дітей. Для відтворення потрібно 21-22 дитини.

В щоденній практиці немає чіткої клінічної та біологічної різниці між безпліддям та зниженою фертильністю, тому виникає складна проблема балансування між необхідними дороговартісними обстеженнями та лікувальними програмами і ризиком ускладнень та втрати дорогоцінного часу, особливо у жінок старшого віку. Розробка та широкомасштабне впровадження інноваційних допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя дозволило підвищити ефективність лікування цієї складної патології в багато разів.

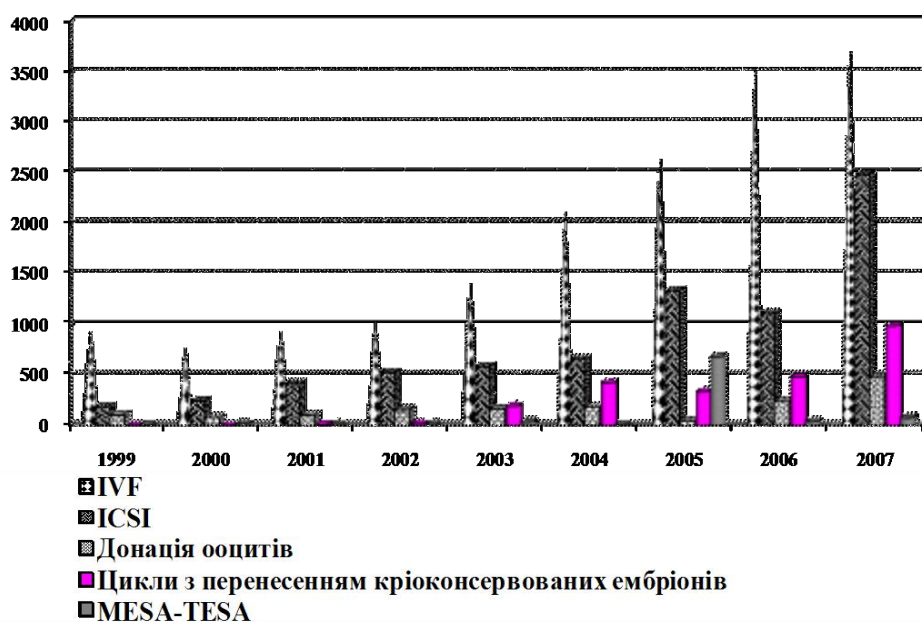
Кількість розпочатих лікувальних циклів за методиками допоміжних репродуктивних технологій в Україні з 1999 року

Кількість циклів запліднення ін вітро за останні 10 років в Україні



збільшилась з 1229 до 7785. За період з 1999 р. по 2007 рік згідно статистичних даних МОЗ України народилось 8551 дітей після запліднення ін вітро.

Кількість розпочатих лікувальних циклів (абсолютні числа)
за видами процедур в Україні з 1999 року

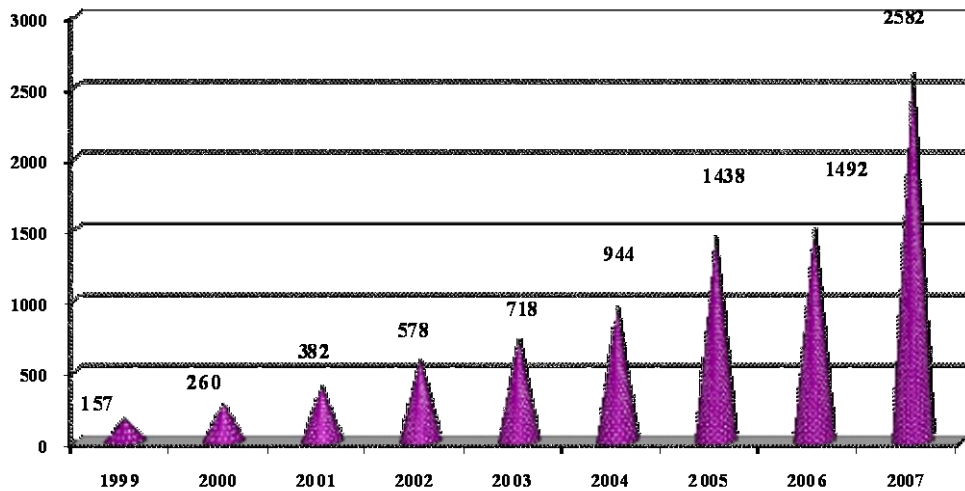


У структурі розпочатих циклів у 2007 році перевагу мають ЗІВ(ДРТ) – 47,33% і ІКСІ (ICSI) – 31,97% (інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда) цикли, потім - цикли з перенесенням криоконсервованих ембріонів – 12,73%, донація ооцитів – 6,35%, *MESA-TESE* – 1,07% і цикли з проведенням біопсії ембріона – 0,55%.

Серед причин безпліддя при розпочатих циклах у 2007 році частіше реєструвались сполучені чинники (33,92%), тільки трубний чинник (33,37%), та інший жіночий чинник (19,47%), потім – тільки чоловічий чинник (9,52%) та ідіопатична безплідність (3,16%).

Мертвонароджуваність серед немовлят, що народились після розпочатих лікувальних циклів у 2007 році, склала 9,21 на 1000 народжених живими і мертвими.

Динаміка народжуваності дітей після ДРТ



Згідно нормативів ВООЗ потреба циклів ДРТ на 1 млн. населення складає приблизно 800-1000 на рік. Тобто, в Україні існує потреба в проведенні біля 45-47 тис. циклів на рік.

Загальний звіт про ДРТ в Європі за 2004 рік

Країна	Клінік	Кількість циклів	Населення	Циклів на 1 млн. нас.
Belgium	18	19759	10348276	1847
Denmark	21	11518	5413392	2128
Finland	18	9204	5214512	1765
Russia C.I.S.	44	14872	143400000	104
Ukraine	15	1632	47318945	34

Як ми бачимо, в Україні найнижчі результати в Європі по кількості циклів ДРТ на 1 мільйон населення. І навіть збільшення кількості циклів в 2007 році до 7785 циклів ДРТ за рік дозволило довести цей показник лише до 170 на 1 мільйон населення.

Основна проблема недовантаження клінік і відносно невеликої кількості циклів - невисокий рівень доходів населення. Відомо, що загальні витрати на народження однієї дитини при подоланні безпліддя трубною походження методиками ДРТ в 2 – 2,5 рази менші, ніж при використанні інших методів

лікування. Існуюча державна програма в Україні є, безперечно, позитивним фактом, але обмежена, розрахована лише на 2 державні клініки. В цій програмі не передбачено використання досить великого потенціалу недержавних (приватних) клінік.

Державні програми запліднення ін вітро(ЗІВ)

Рік	2005	2006	2007
Заплановано	660	617	617
Виконано	660	617	-

Ефективність по настанню вагітності = 36,5 %

Проблема використання допоміжних репродуктивних технологій в нашій країні почала вивчатись з 1981 року. Цьому сприяв дозвіл МОЗ СРСР № 089/79 від 28.01.1981 року, що давав право трьом центрам, в тому числі Харківському медичному інституту, розробити проблему інсемінації спермою донора (ІСД). На перших етапах роботи потрібно було вирішити цілу низку питань пов'язаних з отриманням репродуктивних клітин, їх тривалим зберіганням, юридичним обґрунтуванням, перебігом вагітності після запліднення спермою донора (ІСД), станом здоров'я дітей після використання допоміжних репродуктивних технологій, організацією служби запліднення спермою донора.

В результаті проведених фундаментальних досліджень всі ці питання були успішно вивчені і показали ефективність методу. Отримані результати були взяті за основу для більш широкого використання в клінічній практиці – Наказ МОЗ СРСР №669 від 13 травня 1987 року «О расширении опыта по применению метода искусственной инсеминации спермой донора по медицинским показаниям». Він передбачав використання нових технологій вже в 11 медичних інститутах і науково-дослідних центрах.

Подальше успішне вирішення питань пов'язаних з ІСД в Україні нашло своє відображення в алгоритмах та протоколах лікування безпліддя методиками ДРТ, Наказах МОЗ України № 489 від 10.12.2001 р. «Про затвердження статистичної документації з питань допоміжних репродуктивних технологій», № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної

допомоги» від 15.12.2003 р., № 771 Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій від 28.12.2009 р.

Проблема запліднення ін вітро потребувала вивчення цілої низки задач. Спочатку були вирішені питання, що стосуються показань, протипоказань, визначення об'єму обстеження, умов проведення, розроблення самих методик. Зокрема, було встановлено, що показанням до інсемінації спермою донора, крім порушення сперматогенезу (аспермія, азооспермія, олігоспермія III ст.) може бути народження дітей з важкою формою гемолітичної хвороби внаслідок сенсibilізації за резус-фактором, народження дітей з аномаліями розвитку, зумовленими спадковою патологією чоловіка.

При розробленні методики інсемінації керувались наступними положеннями: в нормі слиз цервікального каналу є сприятливим середовищем для спермійів, яке забезпечує їх нормальну, тривалу функцію, впливає на процес капацитації; - слиз цервікального каналу здатний запобігати негативному впливу кислого середовища піхви; - слиз є своєрідним «фільтром», що не допускає проходження патологічних спермійів. Це вказувало на доцільність депонувати сперму при інсемінації саме в цервікальний канал. Для цього була розроблена і втілена в практику методика з використанням катетера з наступною його фіксацією і закриттям. Це давало змогу попередити зворотне виливання сперми і збільшити закупорку цервікального каналу.

В результаті проведеної роботи встановлено, що наявність антиспермальних антитіл можуть стати причиною безпліддя. У жінок, яким проводиться інсемінація, антиспермальні антитіла виявляються досить часто, бо патологічна сперма їх чоловіків є своєрідним антигеном, що викликає постійну сенсibilізацію організму. Для виявлення антиспермальних антитіл запропоновано використовувати мікроаглютинаційний тест Фріберга, спермоімобілізаційний тест Ізоджіма, РПГА, а також розроблений «постінсемінаційний тест».

Впроваджено документацію, що закріплює права батьків на виховання дитини, а також підтверджує права «громадянства» майбутньої дитини.

Сформовано правову базу для розвитку ДРТ. Суть юридичної документації, що стосується чоловіків-донорів, була направлена на попередження можливих позивів на визнання батьківства. Такий підхід дозволив забезпечити правове регулювання питання, що стосуються інсемінації спермою донора і запобігти виникненню конфліктних ситуацій.

Враховуючи, що безпліддя по своїй суті є медико-біологічним явищем, яке впливає на демографічні показники, було вивчено організаційні, соціальні, психологічні чинники при використанні ДРТ. Вони дозволили організувати службу ІСД, послідовність та етапність обстеження (що дозволяє скоротити терміни та зменшити вартість обстеження). Важливим є те, що на етапі обстеження, крім вивчення репродуктивної функції, встановлення причини безпліддя, стану соматичного здоров'я проводяться дослідження, які спрямовані на виявлення можливих генетичних порушень в організмі жінки, що можуть призвести до спадкових хвороб у дитини. Для цього вивчається генеалогічний аналіз, досліджується статевий хроматин, дерматогліфіка, каріотип. При необхідності об'єм обстеження розширюється.

Ефективність інсемінації спермою донора залежить від репродуктивної функції жінки. Найкращі результати (71,4%) були досягнуті у жінок з нормальною репродуктивною функцією при використанні нативної сперми. У жінок з наявністю антиспермальних антитіл в слизу цервікального каналу, яким інсемінації проводились внутрішньоматковим методом ефективність досягла – 61,5%. При використанні кріоконсервованих спермій вагітність наступила у 55,6% жінок.

В роботі враховано та вивчено психологічні, психосексуальні аспекти безпліддя. Встановлено, що у подружніх парах з безпліддям кількісні показники психологічних тестів, що відображають ступінь нестійкості особистості, страху, невпевненості в собі, складності соціальних контактів, виявлення психологічних реакцій на навколишнє середовище підвищені (47 % випадків), в порівнянні з подружніми парами, які мають дітей (6 % випадків). В межах сімей з безпліддям почуття вини за відсутність дітей в сім'ї сильніше виражено у жінок (70 %). При цьому у них сильніше розвинуті такі якості, які швидкість реакції, почуття

напруження та емоції, які свідчать про наявність постійного осередку пригнічення настрою. Все це знаходиться в прямій кореляційній залежності з високим невротичним числом. У чоловіків навпаки. Схильність до релаксації та пригніченості при відсутності змін невротичного числа.

Досить актуальним є питання, що стосується психосексуальної проблеми безпліддя. Психологічний стрес (відсутність дітей) приводить до порушення реакцій з боку поведінки (35 % пацієнтів). Переконливим прикладом таких порушень є сексуальні розлади (у 30% пацієнтів). У чоловіків вони проявляються порушенням ерекції, еякуляції. Ці моменти необхідно враховувати при обстеженні безплідних подружніх пар. У чоловіків з азооспермією в 46 % випадків виявлено зменшення сексуальної активності, виникнення еректильної дисфункції. Цей показник в багатьох випадках залежить від психологічної реакції жінки на встановлений діагноз.

В зв'язку з тим, що причини психоемоційних порушень різноманітні заходи по їх попередженню та усуненню досить складні. В той же час від їх вирішення багато в чому залежить кінцевий успіх - настання вагітності. Проведений аналіз показав, що до них належить вибір правильної тактики при обстеженні безплідної пари. Потрібен досвід лікаря, терпіння, тактичність при вивченні анамнезу для того щоб визначити характер особистості, особливості подружніх відносин, сексуальних реакцій. Вже при першій зустрічі з подружжям необхідно створити нормальну психологічну атмосферу, намагаючись спрямувати пацієнтів до самостійного вирішення питань про необхідність того чи іншого метода обстеження. На нашу думку доцільно ознайомити подружжя з планом їх обстеження, послідовністю тих чи інших методів дослідження, на досягнення якої мети вони направлені, їх діагностичну цінність та ін. Такий підхід сприяє створенню атмосфери довір'я між пацієнтом та лікарем, сприяє скороченню термінів обстеження, іноді відпадає необхідність в складних діагностичних методиках (а це вже торкається економічної сторони проблеми, зменшує фінансові затрати).

Особливо важливим є дотримання послідовності обстеження, розкриття суті діагностичних та терапевтичних методик, психопрофілактичної підготовки

при використанні сучасних репродуктивних технологій, оснований на застосуванні складних технічних комплексів. В процесі їх реалізації пацієнтка повинна пройти багато етапів (стимуляція яєчників, аспірація ооцитів та ін.), що створює складний емоційний фон. В зв'язку з цим уже при першому знайомстві з подружньою парою лікар акушер-гінеколог повинен поряд з чисто професіональними діями приділяти увагу питанням біоетики, психопрофілактики, зменшенню емоційної напруженості, створення атмосфери довіри та взаєморозуміння. Недооцінка цієї сторони проблеми може привести до негативного результату, сприяти дискредитації того чи іншого методу, похитнути почуття впевненості в його кінцевій ефективності. Лікар повинен своєчасно та об'єктивно орієнтуватись в психологічних взаємовідносинах подружжя, проявляти чутливе розуміння їх переживань в процесі виявлення тих чи інших порушень в репродуктивній системі.

Організація служби ІСД передбачає створення запасу «банку» кріоконсервованих чоловічих репродуктивних клітин. Проведені дослідження, які виконувались разом з Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, показали, що в процесі кріоконсервації у частини сперматозоїдів відбувається порушення структури. Зокрема, спостерігається пошкодження плазматичної мембрани, що супроводжується витоком ферментів, які приймають участь в процесі запліднення. Відбувається пошкодження мітохондрій. В результаті процесу заморожування-відтаювання відбувається зниження енергетичних обмінних процесів, споживання фруктози, що проявляється зменшенням рухомості сперміїв.

Завдяки проведеним фундаментальним дослідженням вивчено механізм дії кріопротекторів, максимального прояву кріозахисних властивостей при мінімальній можливості ушкодження їх біоструктури. Проведена дослідницька робота по вивченню дії процесу низькотемпературного заморожування, швидкості охолодження на виживання сперміїв людини, їх запліднюючі властивості.

Досліджена дія температурного шоку, процесів рекристалізації на життєздатність спермійв, їх метаболізм, ультраструктуру, кількісний склад нуклеїнових кислот.

Вивчено вплив фізико-хімічних властивостей різних кріопротекторів, що походять від гліцерину та амідів жирних кислот на ефективність кріозахисту. Виявлено певну взаємодію між концентраціями вказаних кріопротекторів, зміною хімічних властивостей, здатністю утворювати водневі зв'язки, ступенем полімеризації, швидкістю охолодження та ступенем кріозахисних властивостей.

Вивчена залежність між структурою, фізико-хімічними властивостями кріопротектора та їх кріозахистом. Це дозволило зіставити характер гідрофільно-гідрофобних взаємовідносин та кріозахисну ефективність. Встановлена певна залежність між фізико-хімічними та біологічними параметрами. Вона проявлялась в тому, що як підвищення гідрофільно-гідрофобного балансу у бік збільшення в кріобіологічній системі гідрофільності, досягнуте введенням в кріоконсервант оксіетильного ацетаміду, оксіетильного гліцерину з низьким ступенем полімеризації, так і підвищенням спорідненості молекул гліцерину з мембраною спермійв, за рахунок включення до її складу метильного групування, сприяли покращенню виживання сперматозоїдів. Виходячи з цього, до складу кріоконсервування був уведений холіна-хлорид, який є однією з фракцій лецитину та виконує функцію агенту, що метилує. Це дозволило посилити протоно-акцепторну здатність гідроксильних груп гліцерину та збільшити кріозахисну ефективність.

Виконано цикл робіт, які спрямовані на вивчення механізму кріопошкодження і кріозахисту репродуктивних клітин у консерванті з низькою концентрацією кріопротекторів, що дозволили розробити засоби їх кріоконсервації (авторські свідоцтва № 1103837, № 1355212, № 387530/14 ДСП, № 1357018, № 1469580).

Враховуючи той факт, що процес використання допоміжних репродуктивних технологій передбачає різноманітний вплив на гамети (особливо при кріоконсервації) дуже важливим є питання, що стосуються особливостей протікання вагітності, стану внутрішньоутробного плода,

новонародженого). В першій половині вагітності, яка наступила після інсемінації кріоконсервованою спермою, найчастіше спостерігалась загроза викидня (28,4%), з них у 13,5 % випадків відбувся самовільний аборт; ранній токсикоз – 17,7% випадків. В другій половині вагітності загроза викидня розвивалась у 9,5% випадків, преєклампсія легкого ступеня тяжкості – 4,6 %, тазове передлежання – 3,0 %, анемія – 3,0 %, дистрес плода – 1,5 %, синдром затримки розвитку внутрішньоутробного плода – 1,5 % , пієлонефрит – 0,8 % випадків. Аналіз показав, що головною причиною невиношування була ендокринна недостатність (інсемінації часто виконувались на фоні недостатності II фази менструального циклу, ановуляції в зв'язку з чим проводилась тривала гормональна терапія), вік жінок у яких вперше наступила вагітність (середній вік жінок становив 28,4 роки). Отримані результати вказують на доцільність включення вагітних жінок до групи високого ризику по невиношуванню з відповідним спостереженням і лікуванням. Пологи наступили в фізіологічний термін в 93,0 %, передчасно – в 7,0% випадків. Пологи через природні пологові шляхи - у 80,6% жінок. В 19,4 % випадків виконано кесарів розтин. Показаннями до кесарева розтину були – слабкість скоротливої діяльності матки, преєклампсія, вік вагітної, тазове передлежання, дистрес плода.

Дуже важливими є результати, що стосуються стану новонароджених та їх подальшого розвитку. Для цього крім загальноприйнятої оцінки новонароджених вивчали параметри електроенцефалограми. Відхилень в електричній активності головного мозку не виявлено. Показники фізичного розвитку новонароджених дітей знаходились в межах фізіологічних норм, які характерні для доношеної дитини. Питома вага крупних плодів склала 6,8 %.

Аналіз віддалених результатів свідчить про фізіологічний розвиток дітей. Індивідуальна оцінка становлення статистичних функцій, психомоторних реакцій також підтверджує, що спостерігається їх своєчасний розвиток, який відповідає фізіологічним показникам.

Репродуктивне здоров'я є невід'ємною складовою здоров'я людини. За даними ВООЗ здоров'я – це стан повного фізичного, психічного та соціального

благополуччя, а не просто відсутність захворювань. Треба звернути увагу на те, що **фізичне** (соматичне) благополуччя чоловіка і дружини в безплідному шлюбі – рідкісне явище. Як правило, при всебічному обстеженні виявляють ту чи іншу патологію. **Психічне** благополуччя в таких сім'ях часто вдаване, примарне. Свій відчай вдається замаскувати перед знайомими та рідними, але коли вони залишаються наодинці, - годі говорити про благополуччя. Як правило, безплідні подружні пари мають значні **соціальні** проблеми, уникають розмов про дітей, бо це глибоко і болюче їх ранить. Жінки нерідко стають малоініціативними, відлюдкуватими. Це може привести до гальмування психіки, а можливо й до розвитку неврозів. **Демографічне** значення проблеми безпліддя пов'язане з скороченням приросту трудових ресурсів. В Україні, як державі з перехідною економікою, відбуваються процеси старіння народу. Зараз число пенсіонерів перевищує 30 %. Цей демографічний тягар лягає на плечі працездатного населення, чисельність якого постійно зменшується.

Репродуктивне здоров'я – це спроможність до репродукції, регуляції фертильності й отримання сексуального задоволення. Крім того, маються на увазі добрі наслідки для життєдіяльності, росту та нормального розвитку потомства, перебігу вагітності та родів. Регуляція фертильності повинна проводитись без ризику для здоров'я та забезпечувати безпечний секс. Репродуктивне здоров'я, більш ніж будь-яка інша галузь охорони здоров'я, по різному сприймається індивідуумом та сім'єю, широким загалом та всім людством. Тут стикаються глобальні сфери інтересів, включаючи здоров'я, народонаселення, самовдосконалювання, загальний стан навколишнього середовища та організму жінки.

Можна припустити що по мірі розвитку культурної еволюції „ексклюзивність” сексу для зачаття буде поступово зменшуватися. В ХХ столітті в сфері сексуальних стосунків відбулося кілька революціонізуючих подій:

- секс для репродукції (народження дітей);
- секс без репродукції (викристання контрацептивів);

- репродукція без сексу – ДРТ;
 - репродукція в менопаузі;
 - репродукція з участю третьої особи (донація репродуктивних клітин та ембріонів, сурогатне материнство);
 - постмортальна репродукція;
 - в перспективі: - репродукція через клонування без сексу і гамет;
- гаплоїдизація ядра соматичної клітини (створення гамет);
- гестація (виношування вагітності) ін вітро, тобто в умовах поза організмом жінки.

Репродуктивна медицина – інтегративна наука, яка сформувалася в останні десятиріччя.

Всесвітня декларація прав людини визначає як одне з найбільш фундаментальних право людини на приватне життя, в тому числі – право мати сім'ю, а також, незалежно від громадянського стану – потомство, та не залежати в вирішенні цих питань від урядових органів. Проте, проблема дітонародження має чітко виражену соціальну значимість, тому регулюється державою.

Репродукція – це загально-біологічний феномен, що вирішує ключові питання життя: збереження виду, продовження роду та захист генофонду. Репродуктивна медицина концентрує в собі різні напрямки медико-біологічних та соціально-інформатизаційних знань, що охоплюють всі проблеми дітонародження.

Репродуктивна медицина займається великим комплексом питань, які безпосередньо впливають на якість життя кожної людини:

- Проблема фертильності (плідності);
- Регуляція народжуваності та планування сім'ї;
- Безпечне материнство, народження дітей з малою масою;
- Проблеми сексу та використання різних методів контрацепції;
- Використання допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя;
- Діагностика та лікування сексуально-трансмисивних інфекцій. Суттєву роль в безплідному шлюбі відіграють наслідки та ускладнення СТІ, що часто

диктує необхідність використання методик ДРТ, які допомагають не тільки реабілітувати втрачену репродуктивну функцію, але також зберігати сімейний генофонд та генофонд народу.

Нетрадиційний характер допоміжних репродуктивних технологій, зокрема інсемінація спермою чоловіка чи донора, запліднення ін вітро, інтрацитоплазматична ін'єкція одного спермія в яйцеклітину, використання донорських нативних та кріоконсервованих репродуктивних клітин та ембріонів, сурогатне материнство, викликають багато дискусій серед юристів, представників різних релігійних конфесій, лікарів, вчених, соціологів. Це потребує нового усвідомлення цілої низки етичних, моральних та правових аспектів взаємовідносин між пацієнтами, суспільством, лікарями та іншими учасниками, які мають відношення до використання методик ДРТ (донори статевих клітин та ембріонів, біологічні батьки, сурогатні матері та діти, які народилися завдяки методикам ДРТ). Принципи захисту та гарантії прав людини, забезпечення вільного вибору в питаннях приватного життя, дають громадянам право на використання досягнень науки для народження дитини, в тому числі з використанням методик ДРТ.

Стан репродуктивного здоров'я залежить від багатьох факторів, що вимагає активної участі держави, проведення науково-дослідницької роботи, широких міжнародних контактів з пріоритетних напрямків репродуктивної медицини, щоб можна було розраховувати на демографічну стабілізацію.

Глава 2.

ВВЕДЕННЯ В ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Несприятливі демографічні показники останніх років характеризуються стійким від'ємним коефіцієнтом приросту населення. Збереження сімейного генофонду та генофонду народу залежить від активного негативного антропогенного впливу на біосферу. Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значна частка припадає на порушення репродуктивної функції, які зумовлюють **безплідний шлюб** (Дахно Ф.В., 2002, Юзько О.М., 2006, 2008 рр., Камінський В.В., 2007, Жук С.І., 2009).

ВООЗ визначає безпліддя як хворобу. Одним з найважливіших прав людини є право на вилікування від хвороби. Безплідні подружні пари мають право на вилікування з застосуванням всіх засобів, якими володіє сучасна репродуктивна медицина.

В щоденній практиці немає чіткої клінічної та біологічної різниці між безпліддям та зниженою фертильністю, тому виникає складна проблема балансування між необхідними дорого вартісними обстеженнями та лікувальними програмами і ризиком ускладнень та втрати дорогоцінного часу, особливо у жінок старшого віку.

При обстеженні бездітної подружньої пари є чітка мета – вияснити причину безпліддя, визначити тактику лікування, нічого не випустити з поля зору і не зробити нічого лишнього.

Значне розповсюдження безпліддя (до 20 % подружніх пар) стало мотивом для розробки допоміжних репродуктивних технологій, як нового реабілітаційного напрямку в репродуктивній медицині. В Україні з хорошим клінічним ефектом використовуються нові допоміжні репродуктивні технології, які базуються на принципах методики запліднення ін вітро:

Внутріматкова інсемінація спермою чоловіка – ІСЧ (повне збереження сімейного генофонду), або донора – ІСД (чоловік не є генетичним батьком дитини).

Запліднення ін вітро – запліднення яйцеклітин в умовах лабораторії, максимально наближених до умов в організмі жінки (імітація природного запліднення), перенесення ембріонів в матку майбутньої матері (повне або часткове збереження сімейного генофонду).

Інтрацитоплазматична ін'єкція одного спермія в яйцеклітину, як єдино можливий метод досягнення вагітності при вираженій патоспермії (повне або часткове збереження сімейного генофонду).

Крім указаних, використовуються **оводонація, ембріодонація, сурогатне материнство, кріоконсервація репродуктивних клітин і ембріонів.**

Питання збереження генофонду людини можна розглядати з позиції науки, практики та далекої перспективи. Для наукових і практичних цілей можна використовувати нативні та кріоконсервовані клітини, зиготи. Якщо говорити про далекі перспективи, то слід мати на увазі, що урбанізація, активні процеси міграції людей, асиміляція деяких малих націй і народностей призводять до значного дрейфу генів. Треба ставити питання про збереження генома окремих етнічних груп людей. Втрата будь-якого генома людини може бути безповоротною, а значення збереження репродуктивних клітин та зигот, як активних носіїв генома, може бути оцінено тільки через багато років.

Фахівці репродуктивної медицини проводять активну роботу щодо використання методик ДРТ і популяризації знань про їх можливості і перспективи. Забезпечення лікувальних закладів ДРТ обладнанням, лабораторним оснащенням, реактивами і медикаментами нового покоління дозволило підвищити рівень частоти настання вагітності до 40 – 50 %.

Пацієнти досить добре обізнані з можливостями методик ДРТ і розуміють, що не може бути 100 % позитивного результату. Для зменшення частоти настання багатоплідних вагітностей, які дають багато ускладнень, в країнах Скандинавії пацієнтам переносять в матку лише один селективний ембріон. Ембріотрансфер більше 2 ембріонів або заборонено, або не рекомендується в багатьох країнах. В Україні це питання регулюється Наказом МОЗ № 771 від 23 грудня 2008 року:

Ембріотрансфер

- а) перенос ембріонів до порожнини матки може здійснюватись на різних стадіях, починаючи зі стадії зиготи і закінчуючи стадією бластоцисти, яка формується у людини на 5 - 6-й день після початку запліднення;
- б) до порожнини матки рекомендується переносити не більше 1-2 ембріонів. Проте при прогнозованій зниженій імовірності імплантації можливий перенос більшої кількості ембріонів (за згодою пацієнтки не більше 3 ембріонів). Може бути ЕТ одного селективного ембріона (за згодою пацієнтки) та кріоконсервація решти ембріонів для використання в подальших циклах;
- в) для ембріотрансферу використовуються спеціальні еластичні катетери, які вводяться в порожнину матки через цервікальний канал;

Перспективи розвитку методик допоміжних репродуктивних технологій зосереджені на пошуку нових фармацевтичних препаратів, живильних середовищ, удосконаленні існуючих та розробці безпечних і ефективних лікувальних програм.

Стан репродуктивного здоров'я залежить від багатьох факторів, що вимагає активної участі держави, проведення науково-дослідницької роботи, широких міжнародних контактів з пріоритетних напрямків репродуктивної медицини, щоб можна було розраховувати на демографічну стабілізацію. Близько 2 мільйонів безплідних пар – це значимий резерв для народження дітей, які прийдуть у цей світ бажаними.

Треба вітати перший крок Української держави по оплаті за рахунок бюджетних коштів 600 селективних програм ЗІВ на рік, які виконуються в спеціально акредитованих для цього центрах. Навіть якщо їх результативність по ЧНВ нижча, ніж в деяких приватних клініках, сам факт позитивного втручання держави в розвиток високих технологій програм ДРТ заслуговує високої оцінки. Буде доречним звернути увагу на такі моменти:

- Треба переглянути практику закріплення права на бюджетну фінансову підтримку за відомчими центрами без врахування досвіду і можливостей приватних клінік;

- Врахувати, що це порушує право громадян на отримання якісної медичної допомоги (використати можливо єдину виділену квоту найбільше ефективно);
- Не ставити в нерівні умови громадян, які мають право на квоту. Проїзд та проживання далеко від свого дому вимагають великих затрат. Якщо в своєму місті є успішно діючий центр ДРТ, пацієнти можуть вибрати місце лікування;
- Розподіл квот за теперішнім принципом є невинуватеною дискримінацією приватних центрів, які не мають бюджетного фінансування, але мають ліцензію на виконання методик ДРТ, великий досвід і хороші результати;
- Вибір центрів, яким держава довіряє проводити лікування методиками ДРТ за бюджетні кошти, повинен визначатися не відомчою належністю, а ефективністю роботи.

Безумовно, фахівці „репродуктологи”, спеціальності, яка тільки набуває визнання, офіційно беруть активну участь у роботі різних форумів. Ініціативна група УАРМ разом зі спеціалістами Міністерства охорони здоров’я підготували нову редакцію Наказу № 771 від 23.12.2008 року «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 20 березня 2009 року за № 263/16279. Введений в дію 31 березня 2009 року, (Наказ МОЗ України № 24 від 4 лютого 1997 року втратив силу). Кілька спеціалістів запрошувалися комітетом Верховної Ради з охорони здоров’я, материнства та дитинства до розробки закону про репродуктивне здоров’я та репродуктивні права людини і гарантіях їх захисту. Надіємося, що прийняття такого закону буде сприяти юридичному захисту до цього часу нічим не захищеної нашої діяльності. Не тільки збереження, але і реабілітація втраченого репродуктивного здоров’я повинні бути резервом у вирішенні демографічних проблем в Україні.

Фото с кріта

ГЛАВА 3

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ

Не тільки в спеціальній медичній літературі, але і в засобах масової інформації появляється багато статей, що мають відношення до фертильності людини. Демографічна проблема в Україні надзвичайно складна, на грані катастрофи. Однією з її складових є безпліддя. Лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), впровадження в практику методик кріоконсервації сперми, яйцеклітин та ембріонів, донатія ооцитів і ембріонів, сурогатне материнство, багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників, преімплантаційна генетична діагностика – тільки невелика частина проблемних питань, які бомбардують суспільну свідомість через телебачення, інтернет і газети. Ряд лікувальних пропозицій збиває з пантелику як пацієнтів, так і лікарів загальної практики. В Європі біля 7 % новонароджених приходять в цей світ завдяки програмам ДРТ. В Україні таких дітей ледве набереться 0,1 %. Ці методики в цивілізованих країнах використовуються в 50 – 70 разів частіше, ніж в Україні (Дахно Ф.В., Юзько О.М., 2009).

Глибина проблеми

Бажання мати дитину – природне бажання. Кожна шоста пара має небажану затримку зачаття. Половина з них можуть надіятися на спонтанне (природне) зачаття після простих порад лікаря, або після не складного лікування. Інша частина вважаються безплідними (субфертильними) і потребують складнішого лікування, як наприклад, запліднення ін вітро чи інших методик допоміжних репродуктивних технологій. Значна частина цих пар мають первинне безпліддя. Подружні пари, які мають проблеми з зачаттям, не завжди мають абсолютне безпліддя (тобто таке, коли немає жодного шансу концепції). У більшості з них відносна субфертильність, коли зменшений шанс зачаття через один або більше чинників в організмі одного чи обох партнерів. Субфертильні пари мають тільки 4% шансу отримати спонтанну вагітність без лікування.

Шанс спонтанного зачаття

Ймовірність концепції (зачаття) в першому місяці статевого життя становить 30 %. Шанс зачаття поступово знижується до 5 % на кінець першого року шлюбності. Кумулятивний рівень нормальної спонтанної концепції складає близько 75% за перші шість місяців, 90% після одного року, і біля 95% за два роки подружнього життя. Субфертильністю називають невдачу спроб зачаття після одного року регулярного статевого життя без використання контрацептивів. Звичайно обстеження починається після року невдач зачаття, проте деякі пари повинні розпочинати обстеження швидше. Вірогідність спонтанної концепції залежить від віку подружньої пари, наявності вагітності в анамнезі, тривалості безпліддя, тривалості часу статевих відносин подружжя в природних циклах, маси тіла і наявності соматичної патології.

Вік

Доказана велика залежність між віком жінок та безпліддям. Редукція фертильності найбільше проявляється у жінок після 35 та на початку 40 років. Для жінок у віці 35-39 років шанс зачаття в природному циклі наполовину нижчий, ніж у жінок у віці 19-26 років. Природний кумулятивний рівень зачаття для жінок у віці 35 - 39 років знаходиться в межах 60 % на протязі одного року та близько 85 % на протязі двох років. Відмічено, що вік, зв'язаний зі зниженням природної концепції, також має аналогічне значення в результатах лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Недавно було показано, що чоловічий фактор безплідного шлюбу також залежить від віку пацієнта. Генетичні дефекти в сперміях та ооцитах сприяють зниженню здатності репродуктивних клітин до запліднення та формування ембріонів високої якості і збільшуються з віком. З віком відмічається зниження жіночої фертильності через динамічне зменшення яйцеклітин в яєчниках – зниження репродуктивного потенціалу.

Тривалість безпліддя

Чим довший термін проводить пара в очікуванні спонтанного зачаття, тим менший шанс на успіх. Якщо тривалість безпліддя менше трьох років, пара

має у 1,7 разів більше шансів завагітніти, ніж пари, які мають тривалість безпліддя значно довшу. При безплідді невиясненого генезу тривалістю більше 3 років шанси на спонтанну концепцію очікуються в межах 1 – 3 % на кожен цикл.

Визначення безпліддя

Безпліддям називають невдачу спроб зачаття після одного року регулярного статевого життя без використання контрацептивів. Безпліддя може бути первинним, або вторинним. Первинне безпліддя – якщо подружня пара не мала раніше жодної вагітності. Вторинне безпліддя – якщо подружня пара мала хоч би одну вагітність, незалежно, як вона закінчилася (роди, аборт, позаматкова вагітність). Соціальні зміни означають, що більшість пар відкладають створення сім'ї, поки жінки не досягають віку 35 і більше років, що істотно зменшує вірогідність зачаття у таких жінок. Коли причину безпліддя не вдається вияснити, частіше це вторинне, ніж первинне безпліддя. Переривання (особливо першої) вагітності часто приводить до безпліддя.

Головні причини безпліддя

Основна мета при обстеженні подружньої пари – вияснити причину безпліддя, визначити тактику лікування – нічого не пропустити і не зробити нічого зайвого.

Можна виділити кілька головних причин безпліддя:

- овуляторні дисфункції, ендокринний фактор;
- трубний фактор;
- ендометріоз і фіброїди;
- чоловічий фактор (порушення сперматогенезу та обструкція);
- безпліддя невиясненого генезу.

Частота цих факторів та їх поєднання варіюється в різних публікаціях і в різних популяціях. Наприклад, трубний фактор більш поширений серед пацієнток з вторинним безпліддям та у тих, хто переніс сексуально-трансмисивні інфекції.

Посібник ВООЗ по стандартизованому обстеженню і діагностиці безплідних подружніх пар (1997) визначає такі причини безпліддя:

Причини безпліддя у чоловіків

1. Сексуальні і еякуляторні порушення
2. Імунологічний чинник
3. Відсутність видимої причини безпліддя
4. Ізольована патологія насінневої плазми
5. Ятрогенний чинник
6. Системні захворювання
7. Уроджені аномалії
8. Придбане ураження яєчок
9. Варикоцеле
10. Інфекція додаткових статевих залоз
11. Ендокринний чинник
12. Ідіопатична олігозооспермія
13. Ідіопатична астенозооспермія
14. Ідіопатична тератозооспермія
15. Обструктивна азооспермія
16. Ідіопатична азооспермія

Причини безпліддя у жінок (діагностичні категорії)

1. Сексуальні порушення
2. Гиперпролактинемія
3. Органічне ураження гіпоталамо-гіпофізарної області
4. Аменорея з високим рівнем ФСГ
5. Аменорея з достатньою концентрацією ендогенних естрогенів
6. Аменорея з низькою концентрацією ендогенних естрогенів
7. Олігоменорея
8. Нерегулярний менструальний цикл і овуляція
9. Ановуляція з регулярними менструально-подібними кровотечами
10. Уроджені аномалії
11. Двостороння оклюзія маткових труб

12. Спаєчний процес в малому тазу
13. Ендометріоз
14. Придбана патологія матки або цервікального каналу
15. Придбана патологія маткових труб
16. Придбана патологія яєчників
17. Генітальний туберкульоз
18. Ятрогенний чинник
19. Системні захворювання
20. Причина не встановлена (не зроблена лапароскопія)
21. Негативний посткоітальний тест
22. Відсутність видимої причини безпліддя

Фактори, що впливають на фертильність:

Підвищують шанс зачаття

- вік жінки менше 30 років
- раніше були вагітності
- безпліддя менше трьох років
- статевий акт за шість та за два дні до овуляції
- ІМТ жінки в межах 20 – 30
- обоє партнерів не курять
- випиває не більше 2 чашок кофе в день
- не приймає стимулюючих препаратів (наркотиків)

Зменшують шанс зачаття

- вік жінки понад 35 років
- раніше не було вагітностей
- спроба завагітніти довше трьох років
- статевий акт в невизначений час і немає за два дні до овуляції
- ІМТ менше 20, або більше 30
- Один або обоє партнерів курять
- Випиває більше 2 чашок кофе в день
- Регулярно вживає стимулюючі препарати (наркотики)

З високим ризиком самовільного абортів і акушерських ускладнень, таких як гіпертензія, гестаційний діабет, тромбоемболія і ускладнені роди, асоціюється ожиріння. Було відзначено, що у курців на протязі року затримка зачаття у 3.4 разів більше ймовірна, ніж у некурящих, і в кожному циклі курящі мають дві третини шансу зачаття, порівняно з некурящими. Низька маса тіла і виснажливі фізичні вправи можуть збільшити ризик ановуляції, безпліддя та затримки внутріутробного розвитку плода при настанні вагітності.

Поради до зачаття

- Якщо пара має намір народити дитину, дуже важливо порадитися з лікарем загальної практики (сімейним лікарем). Для обговорення повинні включатися питання визначення соматичного здоров'я, можливості покращити шанси зачаття, успішного перебігу та завершення вагітності (зменшити ризик ускладнень для матері і дитини);
- Визначитися з наявністю медичних проблем: гіпертензія, діабет, епілепсія, захворювання щитовидної залози, кардіальні проблеми, алергія на медичні препарати;
- стабілізувати медичні проблеми і встановити оптимальний медичний контроль;
- перевірити, чи є безпечними медикаменти, потрібні для індукування вагітності і чи не впливають вони негативно на гаметогенез;
- виконувати поради лікаря акушера - гінеколога при настанні вагітності і регулярно проходити контроль в жіночій консультації.
- Жінки, які планують вагітність, повинні щоденно приймати фолієву кислоту в дозі 0.4 мг, щоб зменшити ризик вроджених вад нервової труби у дитини. Жінки, у яких раніше родилися діти з вадами нервової трубки, або з епілепсією, повинні приймати фолієву кислоту по 5 міліграм щодня.
- Провести аналіз на наявність антитіл до краснухи і не імунізованим жінкам ввести вакцину. В групах ризику провести аналізи на ВІЛ та гепатити В і С.

- Пренатальна діагностика: жінкам старшого віку запропонувати пренатальну діагностику, в тому числі інвазивну. Дані питання висвітлені авторами в представлених збірниках.

ГЛАВА 4

БЕЗПЛІДДЯ В УКРАЇНІ. АНАЛІЗ СИТУАЦІЇ. ДИНАМІКА РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ

Сьогодні населення України потерпає від поєднаної дії економічної, екологічної і демографічної криз, які підсилюють одна одну й не дають вийти на шлях підвищення якості життя і сталого соціально-економічного розвитку.

За останні десять років скорочення чисельності населення становило 3889,6 тисячі осіб (або на 7,7%), у тому числі міське населення зменшилось на 2609,2 тисячі осіб, (7,6%) сільське – на 1280,4 тисячі осіб (7,8 %). Зменшення населення, як міського, так і сільського за ці роки відбулося у всіх регіонах України

Розподіл населення за місцем проживання (в міській та сільській місцевості) по Україні досить стабільний. Питома вага міського населення на 01.01.1998 року становила 67,6 %, сільського – 32,4 %. На 01.01.2007 року ці показники суттєво не змінилися – 67,8% та 32,2%.

В розрізі областей співвідношення між міським та сільським населенням коливається дуже різко. Так, в областях Південно-Східного регіону сільське населення має найменшу питому вагу: у Донецькій області – 9,8%, Луганській – 13,6%, Дніпропетровській – 16,6%.

В той же час у Західному регіоні переважає сільське населення, питома вага якого складає до 60 і більше відсотків.

Статеву структуру населення України досить стабільна, в ній переважають жінки.

В Україні загострюється проблема з соціально незахищеними прошарками населення, зокрема це стосується сільської молоді, медиків та вчителів. За даними Міністерства Освіти України на початок 2007/08 навчального року в загальноосвітніх навчальних закладах працювало 493,9 тисяч педагогічних працівників (без сумісників), що на 41,4 тисячу або на 8,3% менше, ніж 2001/02 навчальному році. Так за даними ЮНЕСКО чисельність вчителів в Україні зменшиться до 82 тисяч до 2015 року.

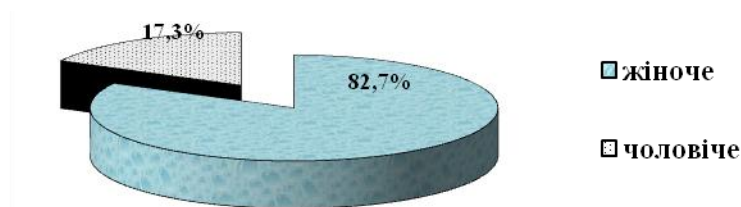
Певних змін зазнала структура вчительських кадрів за віковим цензом. Зменшилися частки чисельності вчителів, які викладають окремі предмети, віком до 30 років і становить у структурі 17,8%, віком 31-40 років - 25,3%. Майже без змін залишилася частка чисельності вчителів віком 41-50 років і становить 28,0%. Дещо зросли частки вчителів віком 51-55 років та понад 55 років і становлять відповідно 11,4% та 17,5%.

Загальна кількість лікарів в Україні становить біля 220 000, тобто - 45 лікарів на 10 000 населення. При екстраполяції результатів дослідження репродуктивного здоров'я жінок України, проведеного у 2006 р на цю категорію фахівців безпліддя становить 1400 жінок, в тому числі безпліддя обумовлене трубно-перитонеальним фактором – 1000 жінок.

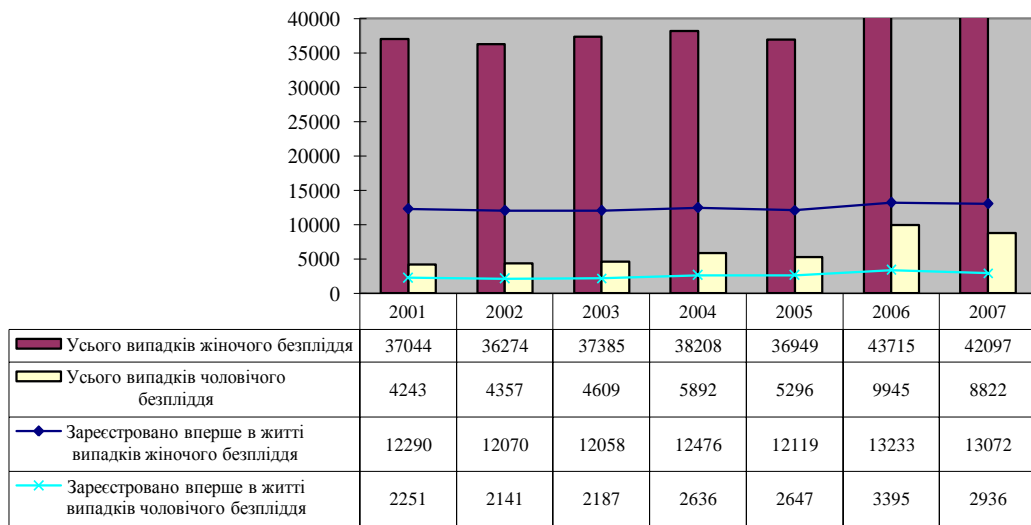
Демографічна ситуація та загальні відомості про жіноче та чоловіче безпліддя в Україні

До важливих показників стану репродуктивного здоров'я відноситься безпліддя – нездатність зрілого організму до запліднення. За даними Камінського В.В., Юзько О.М., Дахно Ф.В., Зукіна В.Д. (2009) частоту безпліддя, що складає від 10-15% до 18-20%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати.

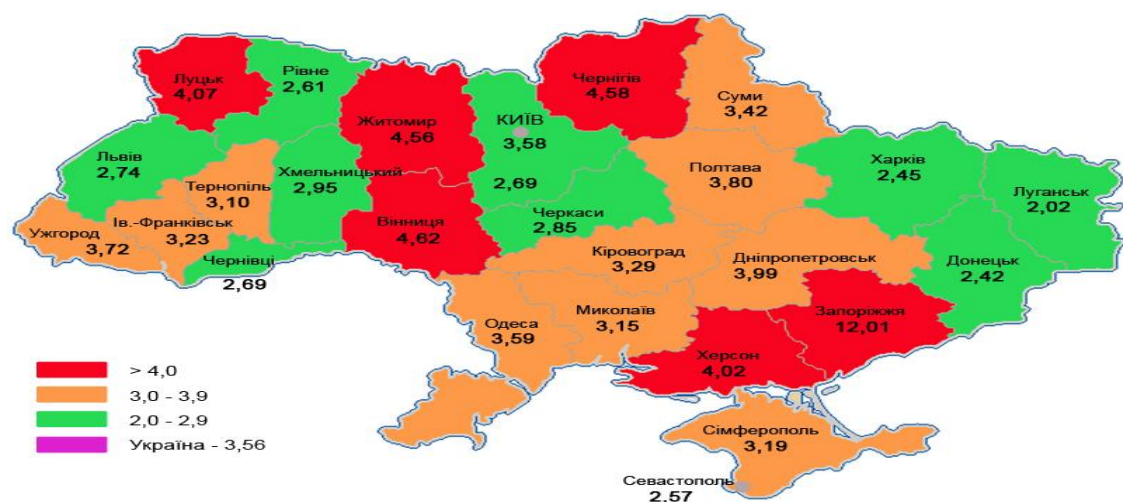
Структура безпліддя в Україні

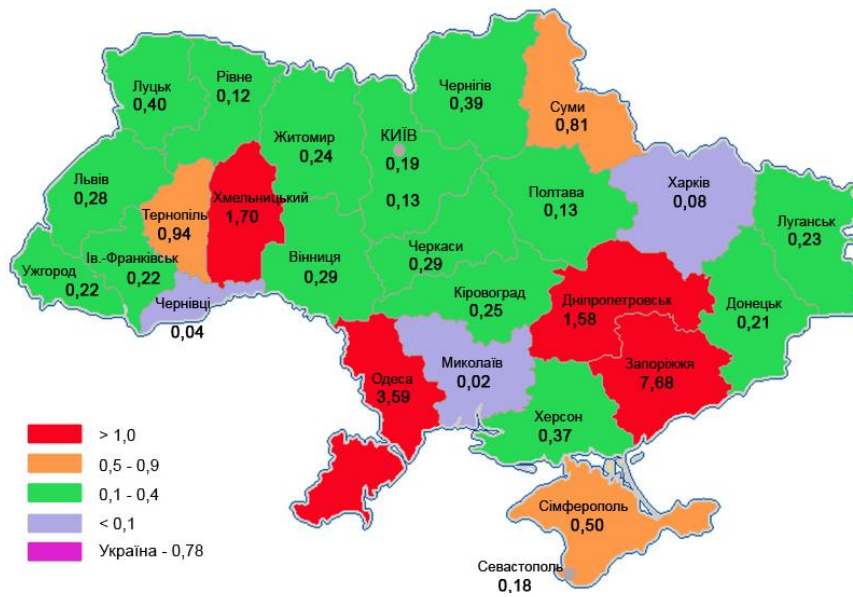


За даними державних статистичних звітів в Україні у 2008 році було зареєстровано 43134 випадків жіночого безпліддя (80,1% серед усіх випадків жіночого і чоловічого безпліддя) і 10692 випадків чоловічого безпліддя (відповідно у структурі – 19,9%).

*Абсолютне число зареєстрованих**випадків жіночого та**чоловічого безпліддя в Україні*

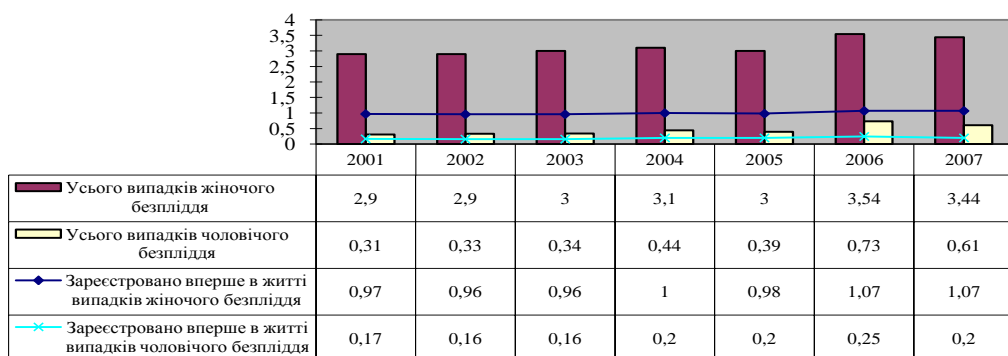
В 2008 році всього випадків жіночого безпліддя зареєстровано 43134, а чоловічого- 10692. Зареєстровано вперше в житті випадків жіночого безпліддя 13175, а чоловічого – 4592.

*Поширеність жіночого безпліддя на 1000 жінок**фертильного віку (2008 р.)**Поширеність чоловічого безпліддя**на 1000 осіб (2008 р.)*



За 2001-2005 роки частота жіночого та чоловічого безпліддя реєструється майже на одному рівні, як у жінок, так і у чоловіків. З 2006 року спостерігається зростання частоти реєстрації випадків чоловічого безпліддя майже у 2 рази. Але частота поширеності жіночого безпліддя продовжує залишатися вище чоловічого майже у 5 разів. Захворюваність, тобто вперше виявлених у житті випадків безпліддя в жінок у 4 рази більше, ніж у чоловіків.

***Показник жіночого та чоловічого безпліддя в Україні
на 1000 осіб відповідного дітородного віку***



В 2008 році показник частоти випадків жіночого безпліддя склав 3,56, чоловічого – 0,78, показник зареєстрованих вперше в житті випадків жіночого безпліддя склав 1,09, а чоловічого 0,33.

Частота реєстрації безпліддя на окремих територіях України коливається у значних межах.

Найвищий рівень *діагностики жіночого безпліддя* у 2008 році був зареєстрований у Запорізькій (12,01 на 1000 жінок фертильного віку), Чернігівській (4,58), Вінницькій (4,62), Житомирській (4,56) та Волинській (4,07) областях.

Найнижчий рівень діагностики жіночого безпліддя був у Луганській (2,02 на 1000 жінок фертильного віку) області.

Найвищий рівень *діагностики чоловічого безпліддя* за цей період був зареєстрований у Запорізькій (7,68 на 1000 чоловіків дітородного віку), Одеській (1,87), Дніпропетровській (1,58) і Хмельницькій (1,70) областях.

Найнижчий рівень діагностики чоловічого безпліддя був у Миколаївській (0,02 на 1000 чоловіків дітородного віку), Чернівецькій (0,04) та Харківській (0,08) областях.

Широкий діапазон коливання показників поширеності жіночого та чоловічого безпліддя на окремих територіях України потребує уваги фахівців щодо якості діагностики, повноти реєстрації випадків та на профілактичні заходи попередження виникнення безпліддя.

Діяльність закладів, що займаються лікуванням безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій

Звіти закладів охорони здоров'я, що займаються лікуванням безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій носять ретроспективний характер та дають можливість проаналізувати кінцеві результати розпочатих лікувальних циклів. Так звіти про розпочаті лікувальні цикли у 1999 році були надані за 2001 звітний рік, ... , про розпочаті цикли у 2007 році відповідно за 2009 звітний рік.

Однією з основних задач звіту №41-здоров “Звіт про допоміжні репродуктивні технології”, затвердженого наказом МОЗ України 10.12.2001 № 489 та зареєстрованого в Міністерстві юстиції 25.12.2001 за № 1068/6259, на даному відрізку часу є надання об’єктивної оцінки результатів лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій у нашій країні.

Територіальне місце розташування центрів репродукції людини в Україні та кількість виконаних в цих регіонах циклів ДРТ станом на 2007 р.



Кількість центрів, які прийняли участь у складанні звітів, збільшується:

- за 2001 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 1999 році) надали інформацію 6 закладів,
- за 2002 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2000 році) – 11 закладів,
- за 2003 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2001 році) – 11 закладів,
- за 2004 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2002 році) – 13 закладів,
- за 2005 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2003 році) – 16 закладів,
- за 2006 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2004 році) – 17 закладів,

- за 2007 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2005 році) – 17 закладів,
- за 2008 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2006 році) – 16 закладів
- за 2009 звітний рік (про розпочаті лікувальні цикли у 2007 році) – 16 закладів

Звіти були надані:

- Відділенням репродуктивної медицини клініки «Генезіс» (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Сімферополь;
- Гінекологічна клініка «Генезіс Дніпро-ДРТ» (про розпочаті цикли у 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Дніпропетровськ;
- Донецьким державним регіональним центром охорони материнства і дитинства (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках)
- Медичним центром по лікуванню безпліддя «ICIDA-Дон-ДРТ» (про розпочаті цикли у 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Донецьк;
- Українсько-французьким центром репродуктивних функцій людини «СІМ+Я» м. Донецьк (про розпочаті цикли у 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Запорізьким обласним центром реабілітації репродуктивної функції людини (про розпочаті цикли у 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Прикарпатським центром репродукції людини м. Ів.-Франківськ (про розпочаті цикли у 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Клінікою репродуктивної медицини «Інтерсоно» (про розпочаті цикли у 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Львів;
- Одеською клінікою репродуктивної медицини «Ремеді» (про розпочаті цикли у 2000, 2001, 2002, 2003, за 7 місяців 2004 року, 2005, 2006, 2007 роках);

- Інститутом репродукції людини, ендоскопічної і оперативної гінекології Одеського державного медичного університету (про розпочаті цикли у 2000, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Клінікою професора Феськова О.М. (про розпочаті цикли у 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Харків;
- Харківським центром репродукції людини «Імплант» (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Буковинським центром репродуктивної медицини, м. Чернівці (про розпочаті цикли у 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- Клінікою «ICIDA-ДРТ», м. Київ (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках);
- ЗАТ «Інститут репродуктивної медицини» (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках), м. Київ;
- Клінікою репродуктивної медицини «Надія» (про розпочаті цикли у 2006, 2007 роках), м. Київ;
- Київським інститутом генетики репродукції (про розпочаті цикли у 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 роках) – припинено медичної практики та зміна виду діяльності у 2007 році;
- Центром планування сім'ї м. Севастополь (про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 роках) з 2006 року не проводиться.

Відмовились надати звіти :

*** Клініка репродуктивної медицини “Ремеді” (керівник Дощечкин В.В.) про розпочаті цикли у 1999 році**

*** Клініка проблем планування сім'ї (керівник Денисенко С.В.) про розпочаті цикли у 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 роках, м. Київ.**

Не проводились цикли:

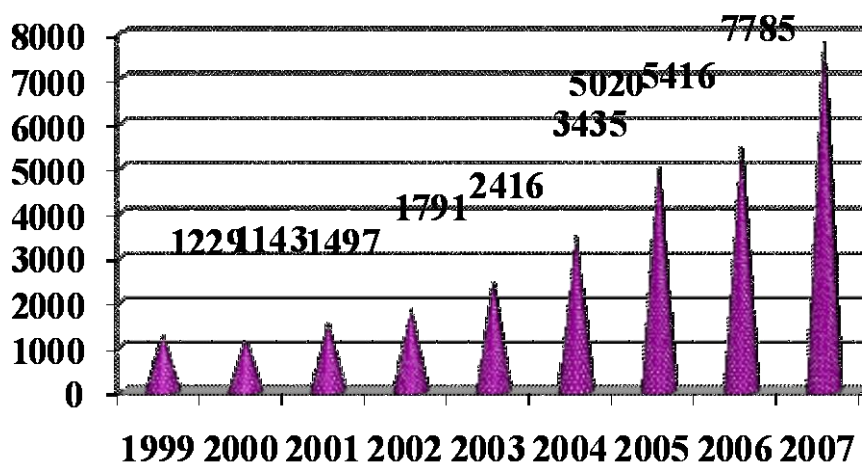
*** в зв'язку з технічним переоснащенням та відпрацюванням нових технологій інституту репродукції людини, ендоскопічної і оперативної гінекології Одеського державного університету (2001-2002)**

Регістр звітності клінік ДРТ в

Україні



Кількість розпочатих лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних технологій в Україні



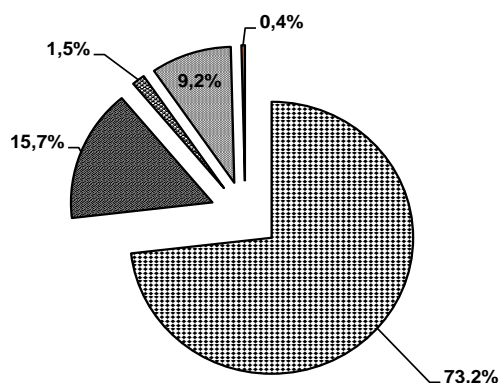
У структурі розпочатих циклів у 2007 році перевагу мають ДРТ – 47,33% (запліднення *in vitro*, попередня термін – екстракорпоральне запліднення) і ICSI – 31,97% (інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда), цикли, потім - цикли з перенесенням кріоконсервованих ембріонів – 12,73%, донатія ооцитів – 6,35%,

MESA-TESE – 1,07% і цикли з проведенням біопсії ембріона – 0,55%.
За даними Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) в 2006 році ICSI – цикли склали 66,7%.

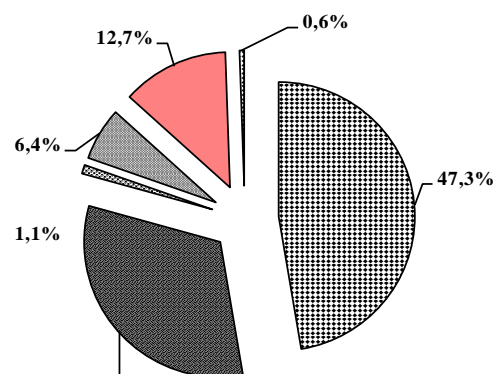
***Розподіл розпочатих у 2007 році лікувальних циклів
за методами допоміжних репродуктивних технологій
за територією розміщення закладів***

<i>Адміністративні території</i>	<i>Усього розпочато циклів</i>	<i>У тому числі за видами процедур</i>					
		<i>ДРТ</i>	<i>ICSI</i>	<i>MESA-TESE</i>	<i>Донація ооцитів</i>	<i>Перенесення кріоконсервованих ембріонів</i>	<i>Цикли з проведенням біопсії ембріона</i>
<i>Україна</i>	7785	3685	2489	83	494	991	43
<i>АР Крим</i>	210	203	0	0	7	0	0
<i>Дніпропетровська</i>	124	97	27	0	0	0	0
<i>Донецька</i>	1667	1 387	144	19	38	79	0
<i>Запорізька</i>	6	6	0	0	0	0	0
<i>Ів.-Франківська</i>	675	610	0	0	0	65	0
<i>Львівська</i>	729	33	525	11	104	56	0
<i>Одеська</i>	133	95	38	0	0	0	0
<i>Харківська</i>	887	477	301	2	55	37	15
<i>Чернівецька</i>	74	67	7	0	0	0	0
<i>м. Київ</i>	3280	710	1 447	51	290	754	28

Структура розпочатих лікувальних циклів



□ IVF
 ■ ICSI
 ▨ MESA-TESE
 ▩ Донація ооцитів
 ■ Перенесення кріоконсервованих ембріонів

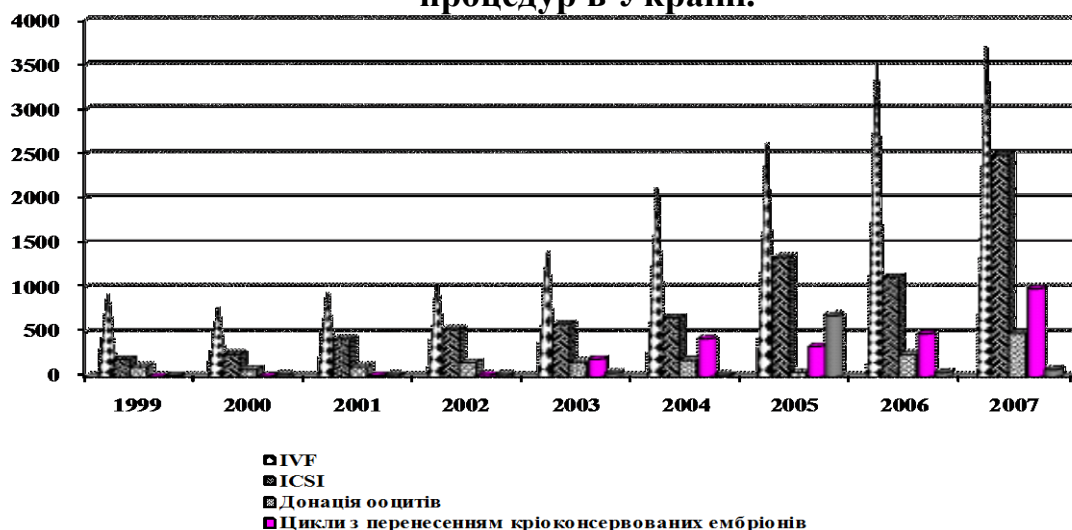


□ IVF
 ■ ICSI
 ▨ MESA-TESE
 ▩ Донація ооцитів
 ■ Перенесення кріоконсервованих ембріонів
 ▨ Цикли з проведення біопсії ембріона

1999 рік

2007 рік

Кількість розпочатих лікувальних циклів (абсолютні числа) за видами процедур в Україні.

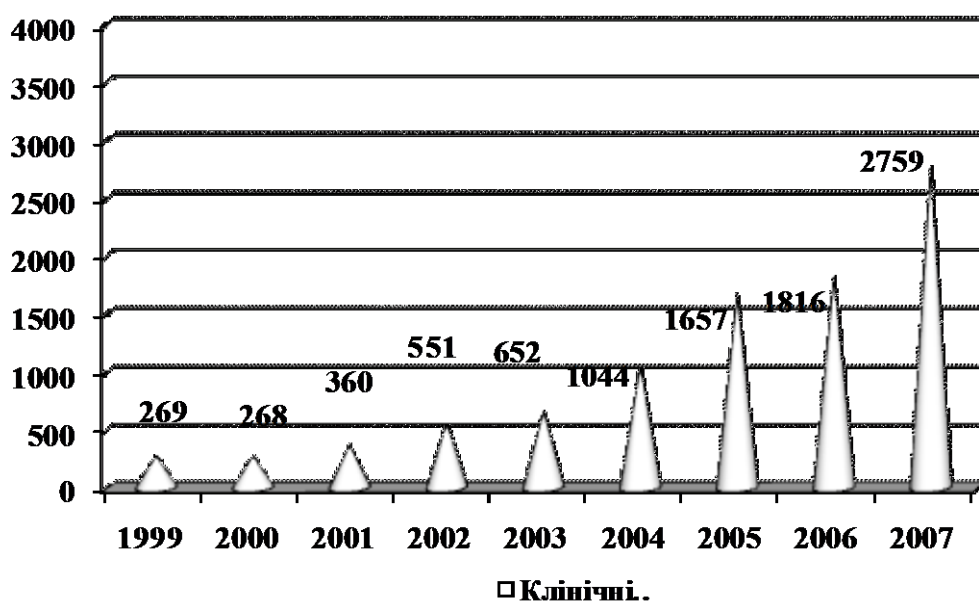


**Причини безпліддя при розпочатих у 2007 році лікувальних
циклах за методами допоміжних репродуктивних технологій**

Адміністративні території	Усього розпочато циклів	У тому числі за видами процедур					
		ДРТ	ICSI	MESA-TESE	Донація ооцитів	Перенесення кріоконсервованих ембріонів	Цикли з проведенням біопсії ембріона
тільки трубний чинник	2598	2149	203	0	47	199	*
інший тільки жіночий чинник	1516	726	293	0	159	338	*
тільки чоловічий чинник	741	58	525	61	5	92	*
сполучення синників	2641	633	1389	22	262	335	*
ідіопатичне безпліддя	246	119	79	0	21	27	*

Серед причин безпліддя при розпочатих циклах у 2007 році частіше реєструвались сполучені чинники (33,92%), тільки трубний чинник (33,37%) та інший жіночий чинник (19,47%), потім – тільки чоловічий чинник (9,52%) та ідіопатичне безпліддя (3,16%).

**Кількість клінічних вагітностей (абсолютні числа) при розпочатих
лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних
технологій в Україні**



**Кінець клінічних вагітностей при розпочатих лікувальних циклів
за методами допоміжних репродуктивних технологій в Україні.**

<i>Рік розпочатих лікувальних циклів</i>	<i>Абсолютні числа</i>				
	<i>Ектопічна вагітність</i>	<i>Аборт за медичними показаннями</i>	<i>Аборт спонтанний</i>	<i>Пологи одним живим плодом</i>	<i>Пологи двома і більше живими плодами</i>
1999	4	1	52	92	28
2000	1	1	50	123	65
2001	9	5	55	174	101
2002	13	0	71	251	159
2003	21	5	85	322	194
2004	27	4	241	537	199
2005	52	11	305	957	265
2006	65	15	382	935	304
2007	98	2	411	1595	517

<i>Рік розпочатих лікувальних циклів</i>	<i>На 100 розпочатих циклів</i>				
	<i>Ектопічна вагітність</i>	<i>Аборт за медичними показаннями</i>	<i>Аборт спонтанний</i>	<i>Пологи одним живим плодом</i>	<i>Пологи двома і більше живими плодами</i>
1999	0.33	0.08	4.23	7.49	2.28
2000	0.09	0.09	4.37	10.76	5.69
2001	0.60	0.33	3.67	11.62	6.75
2002	0.73	0.00	3.96	14.01	8.88
2003	0.87	0.21	3.52	13.33	8.03
2004	0.79	0.12	7.02	15.63	5.79
2005	1.04	0.22	6.08	19.06	5.28
2006	1.20	0.28	7.05	17.26	5.61
2007	1.26	0.03	5.28	20.49	6.64

Народилось живими і мертвими дітей з 22 тижнів вагітності і більше при розпочатих лікувальних циклах у 2007 році за методами допоміжних репродуктивних технологій

Стан новонароджених	Усього розпочато циклів	У тому числі за видами процедур					
		ДРТ	ICSI	MESA-TESE	Донація ооцитів	Перенесення кріоконсервованих ембріонів	Цикли з проведенням біопсії ембріона
живими	2582	1258	864	27	207	219	7
мертвими	24	11	12	0	0	1	0

Примітка: усі народжені живими і мертвими підлягають реєстрації в органах державної статистики відповідно до Закону України.

Частота настання вагітності на 100 розпочатих циклів ДРТ в Україні в 2007 році склала 35,44%, що відповідає європейським показникам. Багатоплідна вагітність спостерігалась в 24,39% випадків. В основному це двійні, трійні було 30 (1,09%), четверні – 4 (0,15%). Проведено 89 редукцій ембріонів (3,23%).

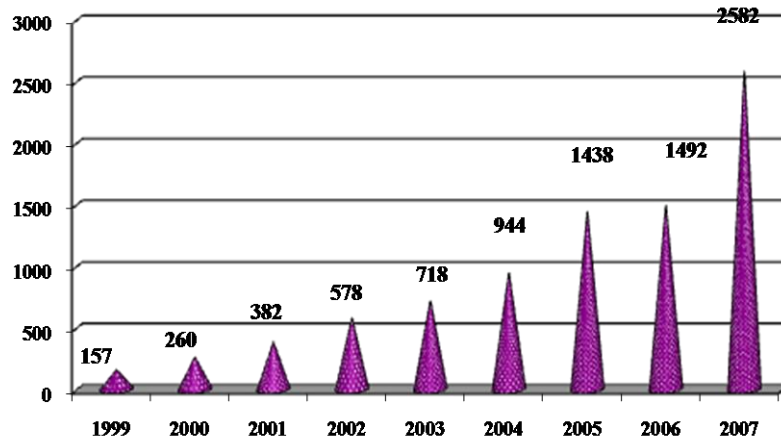
По частоті настання вагітності технології ДРТ розподілились наступним чином (Україна 2007 рік, Європа 2006 рік): ДРТ - цикли - 38,34% та 32,8%, ICSI – 34,9% та 33,6%, перенесення кріоконсервованих ембріонів – 24,4% та 21,6%, цикли з донацією ооцитів, відповідно, 40,7% та 43,5%.

Родів на 100 розпочатих циклів в 2007 році було 27,13%, із них одним плодом в 75,52% випадків, двома – 22,87%, трьома – 1,42%, чотирма – 0,19%. Невідоме завершення циклів – 161 випадок (2,07). Народилося дітей в терміні 22-27 тж: мертвими – 19 (0,89% від загальної кількості родів), живими – 37 (1,75%). Після 28 тж мертвими народилось 5 дітей. Мертвонароджуваність серед немовлят, що народились після розпочатих лікувальних циклів у 2007 році, склала 9,21 на 1000 народжених живими і мертвими. З вродженими вадами

розвитку народилась 1 дитина в циклі ДРТ, що склало 0, 047% від загальної кількості родів.

Всього народилось живими після використання лікувальних циклів за методиками допоміжних репродуктивних технологів з 1999 року – 8551 дітей.

Динаміка народжуваності в циклах ДРТ



Згідно нормативів ВООЗ потреба циклів ДРТ на 1 млн. населення складає близько 800-1000 впродовж року. В Україні існує потреба в проведенні близько 45-47 тис. циклів на рік.

Загальний звіт ДРТ в Європі за 2004 рік

Країна	Кількість		Населення	Циклів на 1 млн. нас.
	Клінік	циклів		
Austria	25	4504	8174762	551
Belgium	18	19759	10348276	1847
Denmark	21	11518	5413392	2128
Finland	18	9204	5214512	1765
France	100	69746	60424213	1154
Germany	120	56813	75212900	755
Iceland	1	316	293906	1075
Latvia	3	184	2306306	80
Macedonia	2	522	2071210	252
Norway	10	6078	4574560	1329

Russia C.I.S.	44	14872	143400000	104
Slovenia	3	2725	2011473	1355
Sweden	15	12871	8986400	1432
The Netherlands	13	15366	16318199	942
Ukraine	15	1632	47318945	34
United Kingdom	74	39981	60270708	663

Тобто, в Україні в 2004 році були найнижчі результати в Європі по кількості циклів ДРТ на 1 мільйон населення. І навіть збільшення кількості циклів в 2007 році до 7785 дозволило довести цей показник лише до 170 циклів на 1 мільйон населення, що дуже далеко від середньоєвропейських показників.

Основна проблема недовантаження клінік і відносно невеликої кількості циклів - невисокий рівень доходів населення. Відомо, що загальні витрати на народження однієї дитини при подоланні безпліддя трубною походження методами ДРТ в 2 – 2,5 рази менші, ніж при використанні інших методів лікування. Враховуючи високу ефективність та економічну доцільність ДРТ в багатьох країнах світу витрати пацієнтів по лікуванню безпліддя з допомогою цих технологій компенсуються державою або страховими компаніями. В європейських країнах повністю або частково оплачуються від 3-х до 6 – ти спроб запліднення ін вітро. ДРТ в цих країнах є доступним населенню та основним методом лікування безпліддя.

Існуюча державна програма в Україні є , безперечно, позитивним фактом, але обмежена в кількості, розрахована лише на 2 державні (бюджетні) клініки (м. Донецьк та м. Івано-Франківськ. В цій програмі не передбачено використання досить великого потенціалу недержавних (приватних) клінік.

Державні (бюджетні) програми запліднення ін вітро (ЗІВ)

Рік	2008	2009
Заплановано	776	558
Виконано	776	495

В переліку спеціальностей МОЗ України відсутня спеціальність лікар гінеколог-репродуктолог. Проблема підготовки фахівців в цій галузі медицини залишається актуальною.

В алгоритмах та протоколах лікування безпліддя методи ДРТ та показання для їх використання залишаються на останньому місці, тому дуже багато пацієнтів звертаються за лікуванням в клініки репродукції в віці старше 40 років, коли прогноз успіху лікування зменшується. Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 року регламентує тривалість обстеження та лікування безпліддя традиційними методами, обумовлює етапність цієї допомоги, терміни та необхідність використання лапароскопії, гістероскопії та допоміжних репродуктивних технологій. Але він не виконується в повному обсязі. Відсутній контроль за репродуктивною хірургією.

Перспективи використання методик ДРТ в Україні

1. Ввести в перелік спеціальностей МОЗ України спеціальність «лікар гінеколог-репродуктолог» (спеціалізація акушерів-гінекологів) та «ембріолог» на основі спеціалізації спеціалістів з вищою освітою медико-біологічного профілю.
2. Запланувати створення нових державних центрів репродукції людини (залежно від можливостей бюджету). Це можливо та необхідно, але при наступних умовах: після об'єктивної оцінки реальної потреби регіону, яка отримана в результаті аналізу попиту на цей вид медичної діяльності незалежно від форми власності медичного закладу, а також при наявності підготовлених медичних кадрів для цього закладу.
3. Посилити контроль з боку МОЗ України щодо звітності клінік ДРТ всіх форм власності. Незважаючи на існування Наказу МОЗ України N 489 від 10.12. 2001 «Про затвердження статистичної документації з питань допоміжних репродуктивних технологій» ця інформація не поступає від деяких клінік, тому не відображає дійсного стану речей.
4. Поставити за мету довести кількість циклів ДРТ в Україні до науково обґрунтованих згідно рекомендаціям ВООЗ (не нижче 800 циклів на 1 млн. населення в 2012 році). Одним із варіантів вирішення даної проблеми є

наближення ДРТ до місця проживання пацієнтів, яке досягається не шляхом створення нових центрів, які можуть бути не рентабельні в невеликих містах, а за рахунок створення сателітних (дочірніх) закладів. Сателітна програма ДРТ передбачає передачу цілого ряду етапів цієї процедури (обстеження, медикаментозна підготовка, підтримка після переносу ембріонів) регіонарному лікувальному закладу в структурі служби планування сім'ї, яке і стає сателітним центром.

Створення сателітної програми вигідно всім: держава економить кошти, оскільки не створює нові центри ДРТ; підвищує якість обслуговування населення та наближує спеціалізовану медичну допомогу до місця проживання пацієнтів; збільшує в цілому об'єм висококваліфікованої допомоги пацієнтам з безпліддям за рахунок збільшення пропускної здатності базових центрів. Зменшуються витрати пацієнтів на переїзд в інше місто та тривале перебування в ньому; значно скорочується час вимушеної перерви в роботі; забезпечується спадковість в обстеженні та лікуванні, а також висока результативність його.

Сателітний центр розширює спектр послуг населенню, освоює та впроваджує нові методи лікування, підвищує кваліфікацію медичного персоналу свого регіону, не витрачає гроші на закупівлю та обслуговування дорого устаткування, а базовий центр збільшує об'єм надання кваліфікованої медичної допомоги.

5. Розробити кошторис бюджетних та позабюджетних витрат для реалізації поставлених завдань. Прорахувати альтернативні варіанти здійснення цієї програми на базі існуючих державних центрів та розширити показання для ДРТ в державній програмі. Запропонувати залучити до здійснення Державної програми ДРТ кошти з місцевих бюджетів. Основна мета - не повністю зробити всі цикли безкоштовними, а за частковою допомогою держави підвищити доступність цього виду медичної допомоги для якомога більшої частини населення.

6. Розробити перспективний план наукових досліджень в галузі ДРТ на рівні світових стандартів із залученням клінік ДРТ всіх форм власності та план

підготовки фахівців в галузі репродуктивної медицини (клінічна ординатура, аспірантура, резидентура, підвищення кваліфікації та ін.).

7. Продовжити роботу над формуванням правової бази для розвитку репродуктивної медицини.

МОДУЛЬ 1

ДІАГНОСТИКА БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ

Подружні пари вимушені звертатися до клінік, тому що не змогли завагітніти так швидко, як вони очікували. Часто це викликає занепокоєння, чи немає якоїсь серйозної проблеми, яка може завадити мати повноцінну сім'ю. Обстеження безплідної пари визначає проблеми і дає можливість обговорення раціонального вибору методики лікування. Лікування може включати поради та очікування спонтанного зачаття. В деяких випадках систематизація обстеження та раціональні рекомендації лікаря можуть допомогти досягненню бажаної вагітності без складних методів лікування.

Семінар 1.Обстеження: хто проводить і коли

Як уже відзначалося, безпліддя – це відсутність зачаття впродовж одного року регулярного статевого життя без використання контрацептивів.

Проведення обстеження починається саме після одного року безпліддя, проте, якщо в анамнезі є важливі чинники, які можуть мати негативний вплив на зачаття, то обстеження може бути проведено раніше.

Вік жінки - один з головних чинників, що впливають на шанс концепції. Успішність шансів більшості лікувальних програм істотно зменшуються після досягнення жінкою 35 років і стають незначними після 40 років. В таких випадках обстеження може бути проведено без дотримання терміну один рік і лікувальні програми можуть включати методики ДРТ.

Звичайно, треба враховувати не тільки результати різноманітних потрібних тестів, але і побажання пацієнтів. Треба зазначити, що використання графіків базальної температури втратило своє значення і тепер через малу інформативність не рекомендуються так широко.

Раціональні напрямки обстеження

Первинне обстеження повинно не перевищувати трьох – чотирьох місяців і повинно враховувати наступне:

- чи є цикли пацієнтки овуляторними;
- якщо не овуляторні, то яка причина;

- чи є нормальною якість сперми;
- чи є патологія маткових труб і матки.

Необхідно проводити обстеження обох партнерів з урахуванням як жіночих, так і чоловічих факторів безпліддя.

Початок обстеження

Чи овуляторні цикли пацієнтки?

Спеціалісти Англії (Британський Королівський Коледж Акушерів – Гінекологів) рекомендують в середині лютеїнової фази визначати концентрацію прогестерону в сироватці крові для підтвердження овуляції в регулярних циклах. Правильним для такого визначення вважають термін за 7 днів до очікуваної менструації. Якщо цикли нерегулярні, або у жінки має місце олігоменорея (тривалість циклу більше 35 днів), або поліменорея (менше 25 днів), наявність овуляції мало ймовірна і тому значення концентрації прогестерону дуже сумнівне.

Першочергові фактори обстеження при безплідді

Жінка

- вік старше 35 років;
- наявність в анамнезі ектопічних вагітностей;
- відома патологія маткових труб;
- наявність запальних процесів в малому тазі;
- перенесені сексуально – трансмісивні інфекції;
- хірургічні втручання на маткових трубах і органах малого тазу;
- аменорея або олігоменорея;
- наявність фіброїдних вузлів.

Чоловік

- кріпторхізм або орхідопексія;
- хіміотерапія або променева терапія;
- урологічні операції в анамнезі;
- сексуально – трансмісивні захворювання в анамнезі;
- варикоцеле.

Жінка повинна бути обстежена на краснуху-якщо результат негативний-ввести вакцину!

Першочергові методи обстеження при безплідді:

Жінка

- ЛГ, ФСГ та естрадіол треба визначати в ранню фолікулярну фазу (2-3-4 дні менструального циклу);
- Визначення концентрації прогестерону треба провести в середині лютеїнової фази (21 день менструального циклу) або за 7 днів до початку очікуваної менструації;
- ТТГ, пролактин та тестостерон визначається у жінок з нерегулярним циклом, коротким або довгим циклом, або коли прогестерон показує ановуляцію;
- Тест на краснуху треба проводити навіть тоді, коли жінка була раніше імунізована;
- Вагінальні мазки проводяться як скрінінг протокол;
- УЗД з вагінальним датчиком для визначення СПКЯ та фіброїдів;
- Визначення індексу маси тіла:

$IMT = \text{маса (вага) тіла в кг} / \text{ріст (м}^2\text{)}$. Норма в межах 20 – 30.

Чоловік:

- Спермограма після 2 – 3 днів секс абстиненції. При виявленні відхилень від норми, повторити спермограму через 6 тижнів.

Чи нормальний стан якості сперми?

Чоловік - партнер повинен мати аналіз сперми і, якщо деякі параметри не нормальні, то другу спермограму треба буде зробити через **шість тижнів**. Найкраще зробити спермограму саме в тій клініці, до якої пара звернеться для лікування. Для початкового обстеження простої спермограми досить.

Посткоїтальний тест мало інформативний і більше не рекомендується як рутинний тест. Дослідження, проведені на першому етапі потрібно завершити в спеціалізованій клініці, де можуть бути проведені методики ДРТ.

Чи є трубна патологія, або аномалії матки?

Оцінка статусу матки та маткових труб може бути проведена за допомогою

- Гістеросальпінгографії;
- Гістеросальпінго – контрастної сонографії (Hy-Co-Sy);
- Лапароскопії з гістероскопією та барвниками.

Визначення потенції маткових труб повинно проводитися в перші 10 днів циклу, щоб уникати можливості небажаного переривання ранньої спонтанної вагітності. Навіть якщо проведений тест на хламідії, бажано призначити антибіотики доксициклін чи метронідозол, щоб звести до мінімуму ризик інфекції після процедури.

ГСГ і ГСКС – це "динамічні" дослідження в амбулаторних умовах. Через катетер, введений в цервікальний канал, в матку вводиться контраст. При ГСГ використовуються в реальному часі рентгенівські промені, що дає можливість бачити зображення протікання контрасту через маткові труби в черевну порожнину. При ГСКС використовується ультразвукографія. Обидва методи дають інформацію про форму і стан порожнини матки. ГСКС надає додаткову інформацію, тому що ультразвукове сканування органів малого тазу дозволяє виявити фіброїди матки або полікістоз яєчників.

Лапароскопія і тест з барвниками

Для проведення лапароскопії і тесту з барвниками потрібна загальна анестезія. Проте, це надає досить повну інформацію про будь-які трубні пошкодження і надає можливості виявити ендометріоз. Додатково під час лапароскопії може бути проведене хірургічне лікування, як наприклад, діатермія або лазерне видалення ендометріїдних гетеротопій, сальпінгостомія або лазерна абляція, та навіть видалення маткових труб. ГСГ і ГСКС можуть використовуватися як початковий скрінінг, резервуючи лапароскопію для хворих з симптомами, які вказують на ризик трубного пошкодження або ендометріоз, або для тих, хто має ненормальну ГСГ.

Якщо обстеження чоловіка показує виражену патоспермію і для подальшого лікування безпліддя треба буде використати методику ІКСІ, то дослідження труб не доцільне. Проте, якщо УЗД показує присутність субмукозного фіброїда, інформація про стан матки може бути корисною

Чоловік

При наявності азооспермії:

- ФСГ, ЛГ, тестостерон (по показанням - пролактин та ТТГ)
- Тест на муковісцедоз та каріотип (якщо спермійів менше 5 млн. в 1 мл)
- Центрифугування еякуляту і перевірка наявності спермійів в осадку
- Біопсія яєчок і детальна оцінка біоптату
- При олігозооспермії і даних за гіпогонадотропний гіпогонадізм: ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, тестостерон.

Подальше дослідження при азооспермії у спеціалізованій клініці

Якщо початковий аналіз сперми виявляє азооспермію, потрібно центрифугувати еякулят і провести мікроскопію осадку. Навіть якщо будуть знайдені тільки декілька спермійів, подружній парі може бути запропонована методика ІКСІ, як ефективне лікування безпліддя. Якщо азооспермія підтверджена, важливо провести диференціальний діагноз між обструктивною і не обструктивною азооспермією. При обструктивній азооспермії сперматогенез нормальний, але є блок в епідідімусі або сім'явиносящому протоці. Якщо підозрюється природжена відсутність протока, обидва партнери повинні пройти обстеження на муковісцедоз, тому що багато з цих чоловіків несуть одну з мутацій муковісцедозу. При не обструктивній азооспермії, сперматогенез ослаблений. Це може бути викликано недостатньою функцією яєчок. Потрібно перевірити каріотип чоловіка і провести багаторазову біопсію яєчок. Якщо буде виявлено гіпогонадотропний гіпогонадізм, варто перевірити вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь. Хоч і рідко, такі виявлені випадки піддаються лікуванню гонадотропінами.

Семінар 3.Інтерпретація результатів і обговорення вибору методу лікування

Жінка

У випадках низької концентрації прогестерону проводяться наступні заходи.

- Перевірити тривалість циклу, в якому визначали концентрацію гормонів;
- Треба впевнитися, що зразки для аналізу взяли в середині лютеїнової фази, тобто за 7 днів до очікуваної менструації;
- Треба впевнитися, що інші гормональні дослідження завершені
- УЗД сканування дозволяє діагностувати полікістоз яєчників, якщо відсутність овуляції підтверджено підвищенням концентрації ЛГ, тестостерона або обох гормонів;
- Визначити індекс маси тіла: вага (кг) / ріст (m²). Нормальні межі індекса маси тіла 20-30. Це ключ до успішного лікування.

Навіть одноразово виявлений підвищений рівень ФСГ є поганим прогностичним признаком для безплідних жінок. Це безумовно свідчить про зменшений оваріальний резерв і початок передчасного випадіння функції яєчників. Цих пацієнток важко лікувати через поганий відклик яєчників на їх контрольовану стимуляцію. Часто таким пацієнткам потрібна програма оводонації.

Після проведення ГСГ і HyCoSy в подальшому може бути потрібна лапароскопія для оцінки маткових труб і матки. Вибір методики лікування включає:

- Хірургічне лікування (лапаротомія або лапароскопія);
- Фертілоскопія;
- Трасцервікальна каналізація маткових труб;
- Запліднення ін вітро, чи інші методики ДРТ.

Вибір процедури залежатиме від таких факторів, як ступінь трубного пошкодження, якість сперми і вік пацієнтки. Внутрішньоматкова патологія, як наприклад, підслизовий фіброїд або адгезії, потребує подальшої оцінки при гістероскопії з можливою резекцією.

Чоловік

Зразки сперми можуть бути дуже різної якості. Якщо об'єм сперми малий, треба уточнити, чи не попала частина еякуляту мимо ємкості. Якщо перша частина еякуляту, яка містить більше спермій була втрачена, то такий аналіз не буде достовірним.

Потрібно уникати використання лубрикантів при мастурбації, мила або желе, оскільки вони можуть бути сперміцидними. Якщо чоловік має труднощі отримати сперму мастурбацією, може використовуватися спеціальний не сперміцидний презерватив. Треба виключити терапевтичні медикаментозні препарати, які можливо впливають на сперматогенез, включаючи хіміотерапію, (sulfasalazine, cimetidine).

Аномальні якості сперми - вказівка для раннього направлення до клініки ДРТ, бажано до такої, де виконуються широко методики допоміжної концепції.

Дослідження азооспермії в залежності від місця аномалії

	Обструктивна	Не обструктивна	Патологія
Вроджені причини	Пост - тестикулярна	тестикулярна	Гіпоталамічно – гіпофізарна
	-аплазія СВП -муковісцедоз -кісти мюлерових каналів	-генетичні причини -крипторхізм -анорхія	-синдр. Кальмана -недостатність ФСГ
Набуті причини	-гонорея -хламідії -туберкульоз -простатити -вазектомія	-радіотерапія -хіміотерапія -орхіти, травма -перекрут	краніофарінгіома пухлини гіпофіза абляція гіпофіза анаболічні стероїди
Розміри яєчок	норма	малі, атрофічні	малі, препубертатні
ФСГ	норма	високий	низький
Тестостерон	норма	низький	низький

Інтерпретація аналізу сперми

Параметри	Норма	Коментарі патології
Об'єм	2 – 5 мл	Якщо малий, перевірити, чи не втратили частину еякуляту
Концентрація	Більше 20 млн. в мл	Повторити. Чи не було хвороб останні 2 місяці. Якщо концентрація менше 10 млн. в 1 мл – ЗІВ або ІКСІ
Рухливість	Більше 50 % прогресивно рухливих і більше 25 % швидко рухливих	Повторити аналіз
Морфологія	Більше 15 % нормальних форм	Повторити аналіз

Інтерпретація результатів досліджень жінки

Тести	Результати	Інтерпретація
Прогестерон (21 д.м.ц.)	< 30 nmol/l	Ановуляція: перевірити тривалість циклу і середину лютеїнової фази; наявність інших гормональних тестів, УЗД, ІМТ, підготовка до КСЯ, кломіфен не можна давати без оцінки потенції маткових труб
ФСГ (3 д.м.ц.)	> 10 IU/l	Знижений оваріальний резерв, може бути поганий відклик на КСЯ, може буде необхідна оводонація
ЛГ (3 д.м.ц.)	> 10 IU/l	Може бути СПКЯ, підтверджує УЗД
Тестостерон	> 2,5 nmol/l > 5 nmol/l	Може бути СПКЯ, підтверджує УЗД Вроджена адренальна гіперплазія, аналіз 17-ОНР & DHEAS*
Пролактин	> 1000 IU/L	Можлива аденома гіпофіза. Повтор пролактину. Виключити гіпотирозидизм, томографія, при

		гіперпролактинемії – агоністи допаміну
Краснуха	Не імунізовані	Провести імунізацію, 1 місяць контрацепції
ГСГ і HyCoSy	Не інформативні	Трубний фактор: провести тести з барвником, оцінити маткові труби, гістероскопія та лапароскопія
Лапароскопія	Непрохідність труб	Підтверджений трубний фактор: можлива трансцервікальна канюлізація

Заключення

Пари, які звертаються з приводу безпліддя, рідко мають абсолютне безпліддя (коли немає жодного шансу спонтанної концепції). Частіше причини, що зумовили безпліддя, насправді є причинами субфертильності, тобто значно зниженої здатності до зачаття. Ці фактори можуть бути в організмі одного із партнерів, або у обох партнерів.

Дослідження повинні проводитися за системним протоколом, який визначає:

- Дослідження маткових труб і матки;
- Наявність овуляції;
- Якість спермограми.

Швидке дослідження і відповідний напрямок дозволяють парі отримати пораду і метод лікування, щоб допомогти їм швидше досягти їх мети - вагітності і зменшити частину горя, пов'язаного з безпліддям. Лікарі можуть грати неоціниму роль в старті цього процесу і забезпеченні підтримки протягом подальшого дослідження і лікування.

ГЛАВА 5

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ. МЕДИЧНІ ПРОЦЕДУРИ І ТЕРМІНОЛОГІЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

На 39 конгресі Всесвітньої Медичної Асамблеї (Мадрид, 1987) було прийняте «Положення про запліднення ін вітро і трансплантацію ембріонів», де вказано, що це є медична методика для лікування безпліддя.

Допоміжні Репродуктивні Технології (ДРТ) стали однією з самих захоплюючих областей в медицині, забезпечуючи можливості створення сім'ї, які раніше ніколи не були можливі. Це викликало комплекс медичних, соціальних, етичних, правових та релігійних проблем і для медицини і для суспільства. Створюється враження, що були розроблені нескінченна безліч методів і процедур, які відрізнялися один від одного. Проте результати часто бентежили, тому що кожна методика зазвичай згадується описовим акронимом. Цей розділ призначений, щоб пояснити різні процедури, що виконуються в репродуктивних технологіях. Оскільки більшість процедур базуються на методиці запліднення ін вітро (у стіклі, пробірці) – In vitro fertilization (ДРТ) або перенесенні гамет в маткові труби (gamete intrafallopian transfer – GIFT), ці дві процедури будуть описані першими.

Прийняті акроніми в репродуктивних технологіях

ART Assisted reproductive technology - ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ДРТ - In vitro fertilization - ЗІВ - запліднення ін вітро

ICSI - Intracytoplasmic single sperm injection –ІКСІ-Інтрацитоплазматична ін'єкція спермія

GIFT - Gamete intrafallopian transfer - ТТГ – трубний трансфер гамет

PROST - Pronuclear stage tubal transfer - ТТП – трубний трансфер пронуклеусів

TET - Tubal embryo transfer - ТТЕ – трубний трансфер ембріонів

ZIFT - Zygote intrafallopian transfer - ТТЗ - трубний трансфер зигот

GUT - Gamete uterine transfer - ТГМ - трансфер гамет в матку

POST - Peritoneal ovum and sperm transfer - ВЧТГ – внутрічеревний трансфер гамет

THI - Therapeutic husband insemination - ІСЧ - інсемінація спермою чоловіка
 TDI- Therapeutic donor insemination - ІСД – інсемінація спермою донора
 IUI - Intrauterine insemination - ВМІ - Внутріматочна інсемінація
 SUZI - Subzonal insemination - СУЗІ – Субзональна інсемінація

Запліднення ін вітро – In vitro fertilization (ДРТ)

Українське – запліднення ін вітро – **ЗІВ**;

Російське – оплодотворение ин витро; \экстракорпоральное оплодотворение – **ЭКО**;

Англійське – In vitro fertilization – **ДРТ**;

Журналістське – запліднення в пробірці;

У жінки якраз перед овуляцією з яєчників отримують яйцеклітини, які також називаються ооцити. Яйцеклітини разом із спермою в спеціальному живильному середовищі поміщаються в CO₂ інкубатор на 48-72-120 годин, протягом яких відбувається запліднення і дроблення ембріонів. Ембріон на якійсь стадії дроблення, використовуючи тонкий катетер, переноситься в матку жінки (ембріотрансфер - ЕТ).

Є декілька варіантів виконання циклу запліднення ін вітро.

Природний цикл. На початку кожного менструального циклу приблизно двадцять або більше яйцеклітин починають дозрівання. Проте зазвичай в природному циклі тільки одна з яйцеклітин буде відібрана організмом жінки для овуляції. Решта ооцитів підуть в атрезію. Якщо жінка не отримує ніяких медикаментів протягом першої половини її циклу ЗІВ, це називають **природним циклом** і, як правило, може бути отримана тільки одна зріла яйцеклітина. Частота настання вагітності, використовуючи одну яйцеклітину, може конкурувати з ЧНВ у жінок, які отримували стимулюючі яєчники лікарські речовини і вік яких не перевищував 35 років. Із збільшенням віку, проте, результати погіршуються. Природні цикли істотно зменшують вартість циклу, усуваючи потребу у використанні дорогих препаратів. Вони усувають ризик багатоплідних вагітностей і потребу в заморожуванні «надлишку» запліднених яйцеклітин.

Стимульований цикл, коли використовують один або комбінацію гормональних препаратів, щоб збільшити число отриманих зрілих ооцитів.

Найчастіше використовуються урінарні людські менопаузальні гонадотропіни, які містять рівні кількості гіпофізарного фолікулостимулюючого гормону і лютеїнізуючого гормону - очищений лМГ, або рекомбінантні ФСГ і ЛГ. Багато центрів комбінують лМГ і ФСГ з іншими препаратами (агоністи і антагоністи ГнРГ). ГнРГ допомагає управляти фоллікулогенезом і запобігати спонтанній овуляції. Для фінального завершення дозрівання ооцитів вводиться тригерна доза хоріонічного гонадотропіну (ХГ - hCG). Аспірацію фолікулів зазвичай виконують приблизно через 34 - 36 годин після ін'єкції ХГ, за декілька годин до того, коли відбулася б овуляція. Ооцити отримують трансвагінально під контролем ультразвука під місцевою або короткочасною загальною анестезією. Як тільки отримані ооцити, наступний етап - запліднення. Це відбувається зазвичай в спеціальному лабораторному посуді в CO₂ інкубаторі, куди підготовлені гамети поміщаються в спеціальні живильні середовища.

Інтравагінальне культивування (ІВК) можливе, як альтернатива, коли підготовлені гамети (ооцити і спермії) для культивування поміщаються в пробірку на 3 мл з гвинтовою кришкою, потім в захисний пластмасовий чохол і вводиться в піхву подібно до свічки. Це називають інтравагінальним культивуванням. Приблизно через 48 годин пробірка витягується з чохла і проводиться оцінка запліднення. Запліднені ооцити, що культивуються в інкубаторі або інтравагінально, поміщають в тонкий катетер і через цервікальний канал переносять в матку. Якщо шийка деформована і перенесення ембріона не вдається, можливий трансміометральний трансфер, коли голка під контролем ультразвука вводиться безпосередньо в порожнину матки через стінки вагіни і матки в обхід труднопрохідної шийки.

Трансфер гамет у фалопієві труби (ГІФТ)

Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT)

Спермії і яйцеклітини називають гаметами. У природних умовах після овуляції яйцеклітина потрапляє у фалопієві труби. Після коїтусу спермії досягають фалопієвих труб протягом декількох хвилин, і якщо там присутня яйцеклітина, відбувається запліднення. Запліднене яйце тоді мігрує по трубі в матку, де відбувається імплантація і подальший розвиток плоду.

Процедура ГІФТ намагається наслідувати цей природний процес. Після аспірації фолікулярної рідини з фолікулів якраз перед овуляцією, ооцити разом із сперміями поміщають у фаллопієві труби, де сподіваються, що відбудеться запліднення. На відміну від ЗІВ, процедура ГІФТ вимагає, щоб була функціонально повноцінною хоч би одна фаллопієва труба. Крім того, якщо вагітність не настає, неможливо визначити, чи дійсно спермії запліднили ооцит, чи запліднення не відбулося.

Як і методика ЗІВ, ГІФТ має декілька варіантів. Деякі центри дійсно використовують УЗП для отримання ооцитів і подальшу процедуру ГІФТ виконують трансцервікальним введенням катетера з гаметами в маткові труби. Більшість центрів проводять ГІФТ лапароскопічним доступом, тому що катетер важко бачити ультразвуковим датчиком, що робить процедуру технічно складною.

Перенесення в труби на пронуклеарній стадії (ПРОСТ)

Pronuclear Stage Tubal Transfer (PROST)

Трубний ембріотрансфер (TET); Tubal Embryo Transfer (TET)

Трубне перенесення зигот (ТПЗ); Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT)

PROST, TET, ZIFT - ПРОСТ, ТЭТ, ТПЗ - це різновиди ГІФТ, які відрізняються по одному головному критерію. Якщо ГІФТ допускає переносити у фаллопієві труби спермії і незапліднену яйцеклітину, інші три процедури припускають перенесення у фаллопієві труби заплідненої яйцеклітини на різних стадіях дроблення. Тому ПРОСТ, ТЕТ і ТПЗ вимагають, щоб спочатку була виконана методика ЗІВ, щоб досягти запліднення. За цим послідує через один або два дні лапароскопія, щоб перенести запліднені яйцеклітини у фаллопієві труби пацієнтки, чи трансцервікальний перенос під контролем ультразвука.

(б)

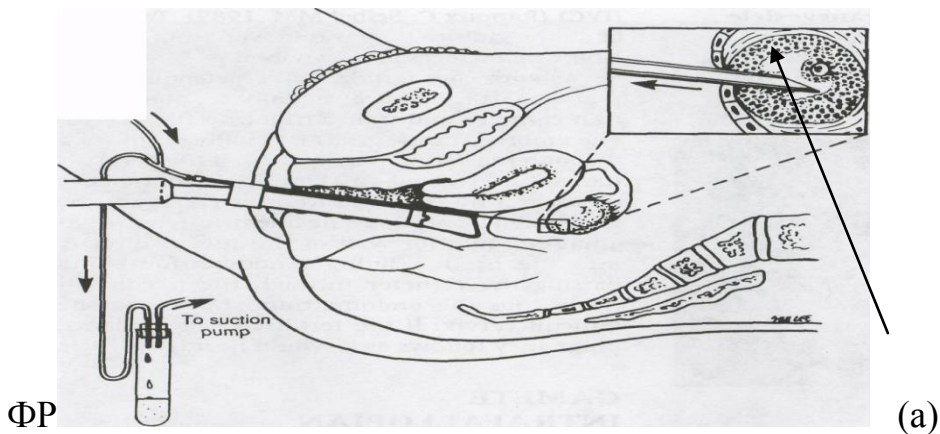


Схема.Отримання ооцитів під контролем УЗД (трансвагінальний доступ).

(а) Схематичний малюнок;

(б) Фолікулярна рідина.

Трансфер гамет в порожнину матки (ГУТ)

Gamete Uterine Transfer (GUT)

Трансфер гамет в порожнину матки - спрощена версія ГІФТ. Головна відмінність між ГУТ і ГІФТ в тому, що незапліднена яйцеклітина і спермії переносяться в матку, а не у фалопієві труби. Тому не вимагається повноцінності фалопієвих труб. Його головна перевага полягає в тому, що процедура може бути виконана під контролем ультразвука і немає необхідності в лапароскопії. Після УЗД і отримання ооцити і заздалегіть підготовлені спермії поміщаються в катетер і переносяться безпосередньо в порожнину матки. Процедура не вимагає інкубації і подальшого трансферу, що усуває більшість релігійних і особистих заперечень проти методу ЗІВ.

Трансфер ооцитів і спермій в черевну порожнину (ПОСТ) –

Peritoneal Ovum and Sperm Transfer (POST)

Перенесення яйцеклітин і спермій в черевну порожнину - інший різновид ГІФТ. Головна відмінність між цими двома процедурами полягає в тому, що незапліднені ооцити і спермії переносять за допомогою катетера через голку в заднє склепіння (cul de sac) пацієнтки, використовуючи трансвагінальний ультразвук. На відміну від процедури ГУТ пацієнтка повинна мати нормальні фалопієві труби. Як і ГУТ, процедура дійсно усуває потребу в лапароскопії,

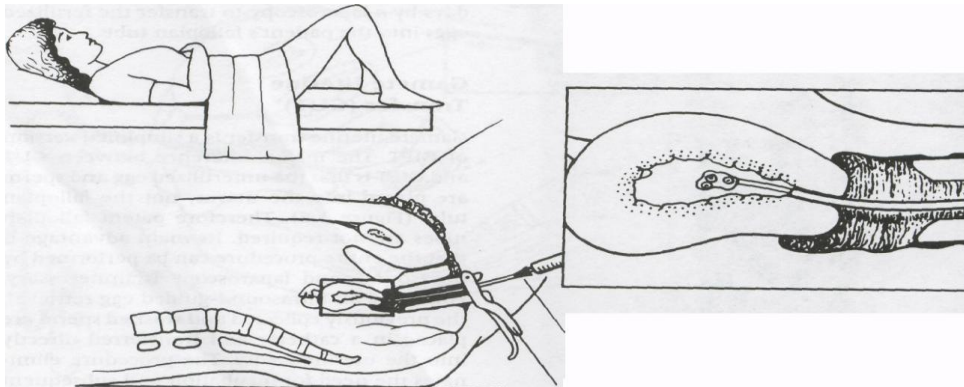
інкубації, і власне ембріотрансфері. Всі перелічені методики мають більше історичне значення і зараз використовуються дуже рідко.

Внутрішньоматкова інсемінація – Intrauterine insemination (IUI)

Терапевтична інсемінація спермою чоловіка - therapeutic hasband insemination (THI),

Терапевтична інсемінація спермою донора - therapeutic donor insemination (TDI)

Внутрішньоматкова інсемінація - механічне переміщення сперми в репродуктивний тракт жінки. Якщо використовується сперма чоловіка, процедуру називають відповідно гомологічна інсемінація, тобто **ІСЧ - інсемінація спермою чоловіка**. Якщо використовується сперма донора, процедуру називають **therapeutic donor insemination (TDI) - терапевтична донорська інсемінація**, тобто **ІСД - інсемінація спермою донора**. Методика ІСД використовується у випадках, коли чоловік має дуже мало спермійів, щоб досягти вагітності, або коли він має спадкові генетичні захворювання, які він не бажає передати своїм дітям. У окремих випадках ІСД використовується, коли жінка Rh (-) негативна, а чоловік Rh (+) позитивний) і жінка має антитіла до Rh (+) позитивної дитини, що має неприйнятно високий ризик народження дитини з резус-конфліктом.



Схематичне
зображення ЕТ

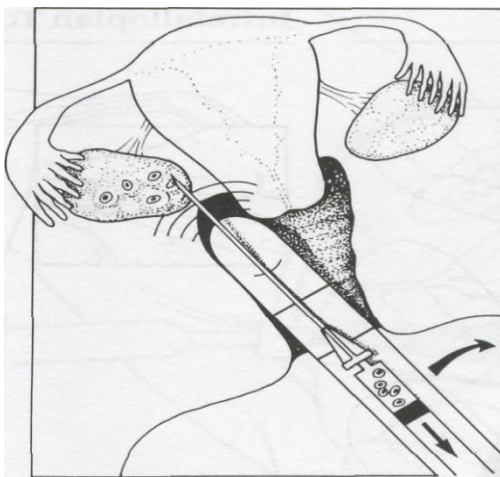
Використовується декілька методик введення сперми катетером, і їх назви зазвичай залежать від того, куди переноситься сперма:

- **Інтравагінальна інсемінація (ІВІ) - Intravaginal insemination (IVI)**, регламентує введення сперми у вагіну;
- **Інтрацервікальна інсемінація (ІЦІ) - Intracervical insemination (ICI)**, регламентує введення сперми у цервікальний канал;
- **Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ) - intrauterine insemination**

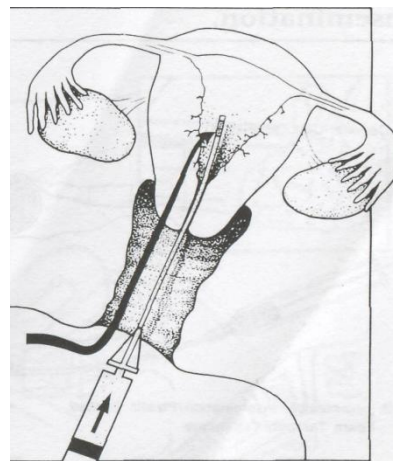
(IUI) вимагає відмивання спермальної плазми і перенесення безпосередньо в матку популяції активно рухливих спермійів;

- **Черезматкова трубна інсемінація (ЧМТІ)- transuterine intrafallopian tube insemination (TIFI)**, процедура застосовується дуже рідко, вимагає відмивання спермальної плазми і перенесення безпосередньо в маткові труби популяції активно рухливих спермійів (основна методика);
- **Діректна інтраперитонеальна інсемінація (ДПІ) - direct intraperitoneal insemination (DIPI)**, при якій відмиті спермії поміщаються в катетер і вводяться через голку в cul de sac (заднє склепіння).
- **Діректна інтрафолікулярна інсемінація (ДІФІ) - direct intrafollicular insemination (DIFI)**, при якій використовується трансвагінальний ультразвук, щоб розмістити сперму через голку безпосередньо у фолікул, не проводячи аспірації ооцита.

Всі вказані методи інсемінації припускають, що фалопієві труби жінки доступні і переважно нормальні.

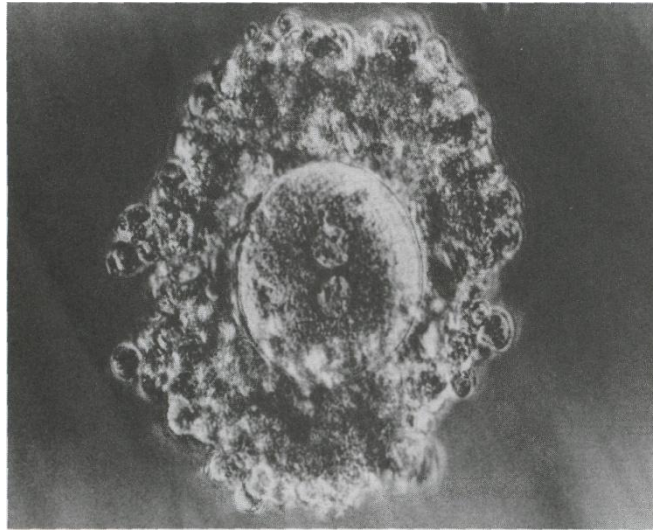


(а) отримання ооциту



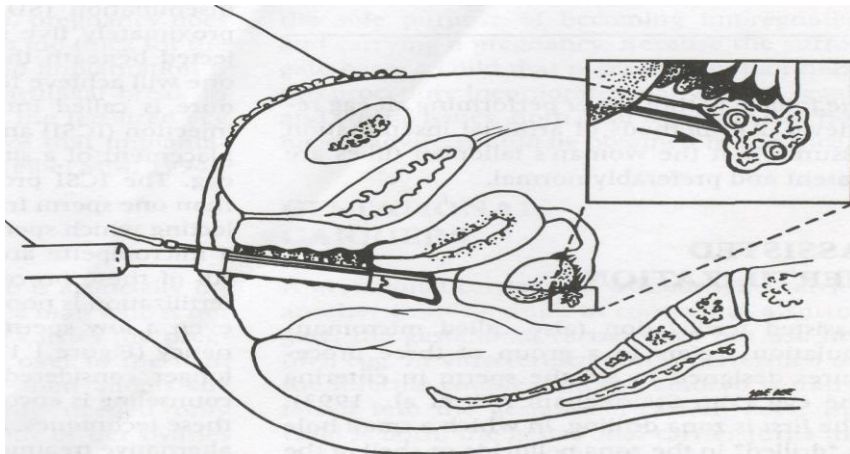
(б) трансфер гамет

Схема трансферу гамет в порожнину матки - Gamete Uterine Transfer (GUT)



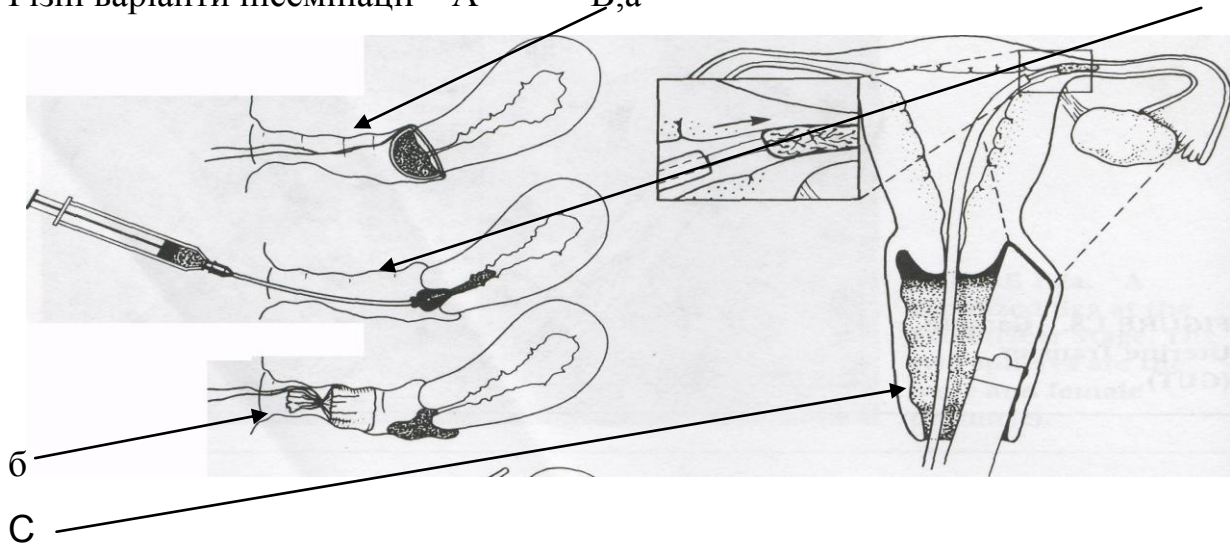
Запліднена яйцеклітина на стадії пронуклеусів.

Дві сфери - чоловічі і жіночі пронуклеуси.



**Схема перенесення яйцеклітин і спермій в черевну порожнину (ПОСТ) –
Peritoneal Ovum and Sperm Transfer (POST)**

Різні варіанти інсемінації А В,а



А. Методика з цервікальним ковпачком

В. а) Інтрацервікальна інсемінація б) Метод пластикового тампона

С. Метод внутрішньоматкової інсемінації

Схема черезматкової внутрішньотрубної інсемінації (ЧМТІ) – transuterine intrafallopian tube insemination (TITI).

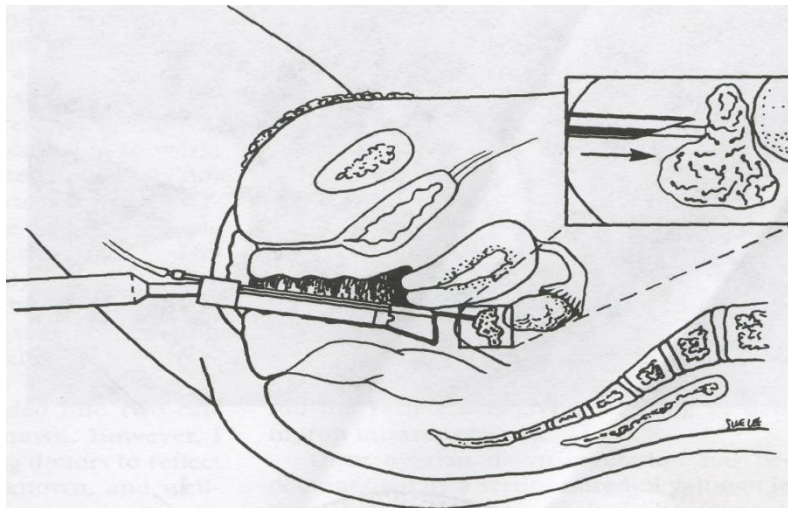
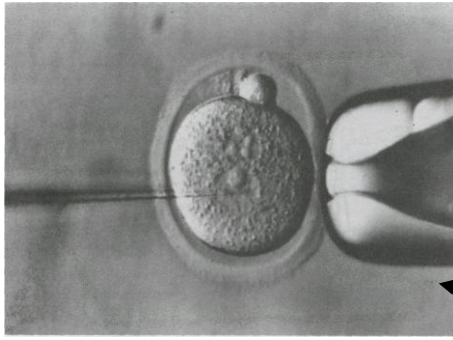


Схема дірєктної інтраперитонеальної інсемінації (ДІІІ) - direct intraperitoneal insemination (DIPI).

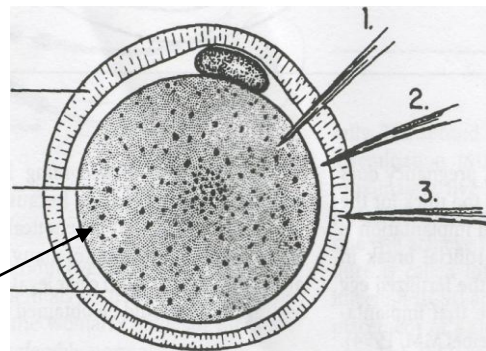


(a)

Фото. Мікроманіпуляція з ооцитом.

(а) звичайна методика

(б) рисунок - схема, показує:



(б)

(1) інтрацитоплазматичну ін'єкцію одного спермія (ICSI);

(2) субзональна інсемінація (SUZI);

(3) «сверлення» блискучої оболонки (Zona drilling).

Фото. Перша в Україні дитина після програми запліднення ін вітро
(Харків 1991, проф. Дахно Ф.В.)



Катя в день виписки
з роддому (1991 рік)

Катя в день 18-річчя (2009 рік)



Перші успіхи Катерини «Першої – ДРТ»

ГЛАВА 6.

БЕЗПЛІДДЯ ТРУБНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Потенційно повноцінні маткові труби - необхідна умова нормальної фертильності людини. Проте, очевидно, що цього не достатньо. Хоча пацієнти часто розглядають їх тільки в плані „відкриті”, чи "блоковані", маткові труби є специфічним органом. Вони грають критичну роль в прийнятті яйцеклітин, їх транспортуванні, як сперми так і ембріонів, фалопієві труби також потрібні для капацитації дозрівання спермійів і запліднення яйцеклітини. Поскілки в фаллопієвій трубі яйцеклітина запліднюється і на протязі 4 - 5 днів весь період початкового дроблення, розвитку і забезпечення поживними речовинами ембріону до надходження в порожнину матки, роль маткових труб важко переоцінити. Маткові труби є дуже чутливі до сексуально трансмісивних інфекцій і хірургічних втручань, які можуть зашкодити матковим фімбріям чи високо специфічному ендосальпінгсу. Обструкція маткових труб зустрічається від 12 % до 33 % безплідних пар, тому потенційну здатність маткових труб треба визначати як можна раніше.

Причини пошкодження маткових труб

Інфекції органів малого тазу - головна причина трубного безпліддя. Інфекційний фактор може бути зумовлений СТІ, або може бути після самовільного аборту, родів, післяродового сепсису, або після введення в матку внутрішньоматкового контрацептива. Тяжкість трубного безпліддя залежить від багатьох факторів. Хоча наявність в анамнезі тазової СТІ підвищує підозру трубного фактора безпліддя, більшість жінок не дають повної інформації. Навіть жінки з серологічно підтвердженими хламідійною чи гонококовою інфекцією можуть не знати про перенесене захворювання.

Хірургічні втручання. Перенесена лапаротомія - визнаний чинник ризику трубного фактору безпліддя.

Перенесена в дитинстві лапаротомія з приводу перфоративного апендициту здається не має довготермінового негативного впливу на фертильність жінки.

Стерилізація. Жінки, які змінили свою думку про свою фертильність,

після хірургічного блокування маткових труб можуть погодитися на реконструктивне оперативне втручання, або на одну з методик ДРТ. Ефективність реконструкції залежить від методу стерилізації (кліпси, кілечка, діатермія, часткова резекція), місця стерилізації, оставленої частини труби, наявності овуляторного циклу та чоловічого фактора безпліддя.

Профілактика пошкоджень маткових труб. Практика захищеного сексу дуже важлива для профілактики СТІ і їх наслідків. Скрінінг жінок репродуктивного віку на хламідію інфекцію дозволить редукувати тазові запальні процеси, а інтенсивне лікування попередить розвиток ускладнень. Паралельно треба проводити лікування сексуального партнера, щоб зменшити ризик негативних наслідків інфекцій. Тактика ведення жінок, які роблять аборт, повинна включати стратегію на мінімізацію наслідків аборту в зв'язку з великим ризиком після абортних запальних процесів органів малого тазу. Жінкам, яким проводяться інвазивні внутрі маткові процедури (гістероскопія, гістеросальпінго – контрастна сонографія, ГСГ) треба обов'язково робити аналіз на хламідії, або профілактично призначати антибіотики.

Діагностика трубного безпліддя

Скрінінг інфекцій. Для визначення трубного фактора безпліддя треба провести простий і не дорогий тест на антитіла до хламідій в сироватці крові. Прогностичне значення теста на хламідії залежить від рівня імуноглобуліна G, величина якого оптимально повинна бути в межах 16, що дає хорошу комбінацію чутливості і специфічності. Високі тітри антитіл до хламідій вказують на необхідність проведення лапароскопії для оцінки статусу маткових труб.

Гістеросальпінго-контрастна сонографія - проста процедура амбулаторного хворого, з використанням сонографії. Ехоконтрастна рідина через катетер з балончиком вводиться в матку і ультразвукове дослідження дозволяє оцінити матку, маткові труби і яєчники. УЗД з вагінальним датчиком є хорошим тестом і дозволяє уникнути впливу рентгенівських променів. У випадках сумніву, або при наявності пошкоджень, показані ГСГ, гістероскопія, лапароскопія з тестом барвникової гідротубації (ЛТБГ). Часто УЗД показує гідеросальпінгс.

Гістеросальпінгографія (ГСГ) - простий, безпечний і недорогий рентген - контрастний метод обстеження матки та маткових труб з чутливістю 65 % і специфічністю 83% для визначення блокування маткових труб. Проксимальна оклюзія труб може бути асоційована з перитонеальним ендометріозом. Механізм не ясний, але здається, зумовлено це комбінацією затримки залишків клітин при ретроградній менструації і підвищеного тиску в трубах при перфузії. Дистальна частина маткових труб може бути заблокована в результаті перенесених запальних процесів, супроводжується розширенням ампулярних відділів труб (гідросальпінгс) і в значній мірі втратою функціональних властивостей слизової оболонки труб.

Лапароскопія з тестом барвникової гідротубації (ЛТБГ) - надійний, хоча дорожчий, метод діагностики трубного фактора безпліддя. Ця хірургічна процедура звичайно виконується під загальною анестезією. Коли немає попередньої інформації про стан стінок порожними матки, доцільно провести гістероскопію.

Морфологічні зміни труб і загальна оцінка стану органів малого тазу можуть бути побачені безпосередньо. Гідротубація з барвником корисна для характеристики прохідності маткових труб. Лапароскопія має переваги перед ГСГ, так як дає більше інформації і можуть бути виконані хірургічні втручання при необхідності. Наприклад, таке втручання при ранньому ендометріозі покращує перспективу фертильності на 13 % в ближчі 9 місяців.

Вибір тактики ведення пацієнток

Ведення „листа очікування”

Пацієнтки з трубним фактором безпліддя ще мають шанс (хоча зменшений) природної концепції, але це залежить від складності пошкодження. Хворі з серйозними пошкодженнями труб можуть розраховувати на методики ДРТ, в тому числі ЗІВ та ІКСІ. Ці методи досить ефективні, проте пацієнтки інколи вимушені очікувати своєї черги. На лікувальні програми вони попадають з „листа очікування”.

Трансцервікальна трубна канюляція - процедура амбулаторного

хворого, показана у випадках проксимального блокування труб. Відновлення прохідності що найменше однієї труби вдається досягти у 80 – 90 % випадків. Біля 30 % пацієнток вагітніють в перші 3 – 6 місяців після процедури. Можна рекомендувати цю просту і досить ефективну методику як першочергову при оклюзії проксимальної частини труб.

Хірургічні втручання і їх результати залежать від містя і вираженості трубного пошкодження. Зняття трубної лігатури - одне з головних показань для трубної мікрохірургії. Лапароскопічний адгезіолізис має кращі результати, якщо спайковий процес єдиний фактор безпліддя. При дистальному блокуванні труб можливий вибір використання лазерних або більш традиційних інструментів, щоб відкрити фімоз фімбріального кінця. Якщо виявлені пошкодження труб, які не вдається відновити, треба видалити гідросальпінгси (лапароскопічним або відкритим доступом), тому що їх присутність ослаблює ефективність методик ДРТ.

Запліднення ін вітро може досягти високого шансу вагітності при всіх видах трубного безпліддя. Потрібно прийняти до уваги, що методика ЗІВ повинна виконуватися як можна скоріше, тому що її ефективність сильно пов'язана з віком жінки. Крім того треба враховувати, що близько 20 % вагітностей після методик ДРТ багатоплідні. Не можна не приймати до уваги і можливий ризик ускладнень при виконанні цих методик.

Головні проблеми при трубному безплідді

- Трубний фактор складає одну третю частину випадків жіночого безпліддя.
- Головні пошкодження фаллопієвих труб – після СТІ та хірургічних втручань.
- Профілактичне введення антибіотиків при втручаннях на матці і маткових трубах є доцільним для запобігання СТІ і порушень труб.
- Трубний фактор не можна виключити, якщо в анамнезі відсутні дані про СТІ.
- Частота та тяжкість СТІ строго корелює з тяжкістю пошкоджень маткових труб.
- Визначення в сироватці крові титру атитіл до хламідій може бути

корисним для ідентифікації пацієнток з високою вірогідністю трубних порушень.

- Для підтвердження трубної потенції, оцінки матки та яєчників з виключенням впливу рентгенівських променів, проводиться гістеросальпінго-контрастна сонографія.
- Гістеросальпінгографія є простим, безпечним і не дорогим рентгенологічним методом оцінки матки і маткових труб.
- Лапароскопія і тест гідротубації з барвниками дає можливість виявити адгезії, ендометріоз і визначити прогноз ведення пацієнтки.
- ГСГ, ГкСг та лапароскопія і тест гідротубації з барвниками грають допоміжну роль в обстеженні безплідних жінок.
- Програми ЗІВ та ІКСІ у всіх випадках трубних порушень більш ефективні, ніж хірургічне втручання, яке прийнятне при перитубарних спайках, реконструкції після хірургічної стерилізації, проведення трубних анастомозів в селективних центрах.

ГЛАВА 7

АНОВУЛЯЦІЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ

Близько 30% безплідних пацієнток мають порушення овуляції, які часто супроводжуються нерегулярними циклами (олігоменорея) або відсутністю менструацій (аменорея). Коли пацієнтки виконують поради лікарів, лікування може бути досить простим і ефективним. В інших випадках проблему вирішують допоміжні репродуктивні технології. Проте, не всі причини порушення овуляції вдається усунути. Складні випадки можуть вимагати проведення лікування безпліддя за програмою ово- чи ембріодонації.

Причини ановуляції, при яких можлива індукція овуляції

Гіпогонадотропний гіпогонадізм характеризується селективними порушеннями продукції гіпофізом ФСГ і ЛГ. Важливим показником є визначення **індекса маси тіла** по формулі: маса тіла (кг) / ріст (м)². Наприклад, у гімнасток, бігунок - марафонців, балерин розвивається аменорея із-за фізіологічного скорочення продукції в гіпоталамусі ГнРГ, як наслідок інтенсивних фізичних навантажень. У жінок з низьким ІМТ при настанні вагітності, діти мають затримку розвитку, у жінок з великим ІМТ і порушеннями метаболізму, діти розвиваються з проблемами і такі жінки потребують уваги.

Синдром Шихана (пангіпопітуїтаризм), викликаний інфарктом венозного комплексу передньої долі гіпофіза (частіше після масивної післяродової кровотечі, або травми), і **синдром Кальмана** (аменорея з втратою нюху, викликаною вродженою низькою продукцією ГнРГ), зустрічаються досить рідко. Діти, які народилися після лікування краніофарінгіоми або деяких форм лейкої, коли використовували радіаційне опромінення, можуть мати вторинний гіпогонадотропний гіпогонадізм.

Гіперпролактинемія частіше спричиняється мікроаденомою гіпофіза. Це веде до редукції продукування гіпофізарних гормонів ФСГ та ЛГ. Часто відмічається вторинна аменорея, у деяких жінок – галакторея. Можуть бути головні болі. Макроаденома гіпофіза потребує невідкладного обстеження і лікування.

Мікроаденоми піддаються медикаментозній терапії з відновленням менструацій і фертильності.

Яєчникові причини. Основною причиною порушень овуляції і безпліддя є СПКЯ – близько 70%. Первопричиною СПКЯ вважають гіперпродукцію яєчниками андрогенів, що ініціює розвиток великої кількості малих преовуляторних фолікулів, які порушують нормальну концентрацію ФСГ.

Домінантний фолікул продукується дуже рідко. Жінки з СПКЯ часто в віці статевого дозрівання або на початку двадцятих років життя мають гірсутизм, акне, нерегулярний менструальний цикл (більше 35 днів). Навіть, якщо настає овуляція, шанс зачаття у таких жінок редукується, тому що рідко попадає в необхідний час. Лише третина жінок з СПКЯ мають ожиріння, але у них дуже часто спостерігається ановуляція.

Причини ановуляції, при яких можлива індукція овуляції

Гіпоталамічні

- Низька концентрація ГнРГ (гіпогонадотропний гіпогонадизм)
- Маса або фізичні перевантаження, що призвели до аменореї
- Синдром Кальмана
- Стрес
- Ідіопатична ановуляція

Гіпофізарні

- Гіперпролактинемія
- Гіпофізарні порушення (гіпогонадотропний гіпогонадизм)
- Синдром Шихана
- Краніофарингіома чи гіпофізектомія
- Церебральна радіотерапія

Яєчникові

- Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)

Інші ендокринні

- Гіпотіроїдизм
- Вроджена адренальна гіперплазія

ТВ – сканування при СПКЯ. Типічно більше 10 фолікулів розміром 10 і менше мм в діаметрі – („синдром намиста”), що визначається на одному поздовжньому чи поперчному розрізі яєчника. Збільшені кількість стромы та об'єм яєчників

Причини ановуляції, при яких неможлива індукція овуляції

Передчасне випадіння функції яєчників - передчасна менопауза

На жаль, це незворотна ситуація. Єдиний вибір лікування, який може приводити до зачаття, - використання донорських яйцеклітин в програмах ЗІВ чи ІКСІ. Пацієнткам буде потрібна гормональна замісна терапія, щоб полегшити симптоми клімактеричного періоду і зменшити втрату щільності кісток.

Генетичні аномалії. Часто зустрічається генетична аномалія - синдром Тернера (45,X), коли недорозвинені (смужка) яєчники приводять до первинної яєчникової недостатності (передчасний клімакс). З адекватною естрогенною замісною терапією матка може вирости достатньо для того, щоб жінка могла отримати вагітність і народити дитину в програмі оводонації та ЗІВ чи ІКСІ, або ембріодонації. Передчасне випадіння функції яєчників (ПВФЯ) може бути результатом транслокацій або делецій Х-хромосоми. Близько 10 % первинної аменореї викликано синдромом андрогенної нечутливості (**САН**), який раніше називали тестикулярна фемінізація). Ці жінки мають каріотип 46,XY і інтра-абдомінальні гонади, які є яєчками, але розвинувся жіночий фенотип через відсутність, або нефункціональність андрогенних рецепторів (САН). Вагіна звичайно закінчується усліпу і, оскільки немає матки, вагітність неможлива. Гонади у таких пацієнток треба видалити із-за великого ризику злоякісних змін. Складна проблема у цих пацієнток потребує серйозної психологічної підтримки.

Причини ановуляції, при яких неможлива індукція овуляції

ПВФЯ

- Ідіопатичні
- Радіотерапія або хіміотерапія
- Хірургічне видалення яєчників (кастрація)
- Генетичні

- Аутоімунні
- **Хромосомні**
- Синдром Тернера (45,X)
- САН (синдром андрогенної нечутливості) – (46,XY).

Діагноз ановуляторного безпліддя

Гіпоталамічний гіпогонадизм. Не дивлячись на основну причину, рівень концентрації ФСГ, ЛГ та естрадіолу буде низьким. Ретельне вивчення анамнезу (хірургічні втручання, радіотерапія, масивна кровотеча, відчуття запаху, інтенсивність фізичної загрузки, переїдання), а також визначення індексу маси тіла допоможуть виявити причину ПФФЯ або ановуляції.

Гіперпролактинемія

Концентрація пролактину в сироватці крові > 1000 IU/l має діагностичне значення і звичайно вказує на мікроаденому. Магнітно-резонансна (МРТ), або комп'ютерна томографія (КТ) дозволяють виявити макроаденому. У хворих на мікроаденому обов'язково треба визначити кольорові поля зору. Концентрація ФСГ і ЛГ знаходяться, як правило, нижче рівня норми з низькою концентрацією естрадіолу.

Синдром полікістозних яєчників

Діагноз дозволяє підтвердити трансвагінальна УЗД органів малого тазу. У 80% жінок з СПКЯ концентрація тестостерону перевищує верхню межу норми (2.4 nmol/l), роблячи це чутливим і специфічним ендокринним тестом. Рівень ЛГ перевищує верхню границю норми (> 10 IU/l) у 45 – 70 % жінок з СПКЯ.

Обстеження при ановуляції

Обстеження	Коли треба зробити	Інтерпретація
Прогестерон	Середина МЦ (21-28 дні), або 28 день при МЦ 35 дн.	>30 nmol/l – підтверджує овуляцію, від 10 до 30 nmol/l – залежить від тривалості МЦ
ФСГ	Рання фолікулярна фаза	>10 IU/l – знижений оваріальний резерв >40 IU/L – випадіння функції яєчників <5 IU/L – проблеми гіпоталамуса чи гіпофіза
ЛГ	Рання фолікулярна	>10 IU/l – СПКЯ

	фаза	<5 IU/L – проблеми гіпоталамуса чи гіпофіза
Тестостерон	Любий день МЦ	>2,4 nmol/l – СПКЯ >5 nmol/l - вроджена адренальна гіперплазія, - перевірити рівень DHEAS, 17 - ОНР
Пролактин	Любий день МЦ, без стресу і фізичної перевтоми	>1000 IU/l – можлива аденома гіпофіза - повторити аналіз
ТСТ	Любий день МЦ	Високий рівень ТСТ – показує гіпотироїдизм
УЗД	При любій патології	Ідентифікує СПКЯ
МРТ або КТ гіпофіза	Коли високий пролактин	Ідентифікує макроаденому
Каріотип	Аменорея або ПВФЯ	Аномалії каріотипу, синдром Тернера (45,X), транслокації, САН (46, XY)
ІМТ	Порушення МЦ (оліго- аменорея)	>30 – СПКЯ <20 – гіпогонадотропний гіпогонадизм

КТ = комп'ютерна томографія

МРТ = магніто-резонансна томографія

DHEAS = дігідроепіандростерона сульфат

17 – ОНР = 17- гідроксипрогестерон

Ведення пацієнток з ановуляцією

Лікування особливих випадків

Зміна ваги

Жінкам з СПКЯ, які мають вагу більше норми (індекс маси тіла > 30), треба давати пораду зменшити вагу. При дозованих фізичних навантаженнях втрата навіть 5% маси тіла скорочує рівні інсуліну і вільного тестостерону, приводячи до покращення менструального циклу, овуляції і частоти настання вагітності. Якщо жінка має велику вагу під час вагітності, вона має значний ризик самоабортів. Жінки з малою вагою (індекс маси тіла <20), що нижче за норму, повинні привести вагу до норми і фахівцям слід бути особливо обережними і не брати таких пацієнток в лікувальні програми ДРТ через непередбачено високий ризик ускладнень при проведенні КСЯ.

Гіперпролактинемія

Бромокриптин – досить безпечний і широко вживаний. Лікування слід починати з дози 1.25 мг (під час їжі) на ніч в перші два тижні, а потім збільшити до 2.5 мг на слідуючі два тижні. Якщо рівень пролактину є нижче 1000 IU/l, дозу препарату потрібно підтримувати. Побічні ефекти бромокриптину (гіпотензія, нудота, запаморочення, головний біль) можуть зробити це неприйнятним для пацієнтки. Зараз пропонуються нові агоністи допаміну пролонгованої дії з меншим побічним ефектом. При рівні пролактину нижче 1000 IU/l МЦ жінки повинен установитися і 70 – 80 % жінок мають овуляцію.

Достінекс – призначають для лікування гіперпролактинемії, включаючи такі види дисфункції, як аменорея, олігоменорея, ановуляція та галакторея. Препарат також показаний для лікування хворих на пролактинсекретуючи аденоми гіпофіза (мікро- і макропролактиноми), ідіопатичну гіперпролактинемію або синдром «порожнього» турецького сідла з асоційованою гіперпролактинемією.

Рекомендована початкова доза Достінексу становить 0,5 мг (1/2 таблетки 0,5 мг) 1 або 2 рази на тиждень. Підвищення тижневої дози повинно проводитися поступово – на 0,5 мг з місячним інтервалом до досягнення оптимальної терапевтичної відповіді. Як правило, терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися від 0,25 мг до 2 мг на тиждень. Для лікування хворих на гіперпролактинемію застосувались дози до 4,5 мг на тиждень.

Тижнева доза може застосовуватися одноразово або розподілятися на 2 або більше прийомів на тиждень, залежно від переносимості. Розподіл тижневої дози на декілька прийомів рекомендовано при застосуванні дози вище 1 мг на тиждень.

Гіпотирозидизм

При гіпотирозидизмі тіротропін рилизінг гормон може стимулювати секрецію пролактину в додаток до ТТГ передньої долі гіпофіза. Корекція замісною терапією з тироксином дозволяє нормалізувати рівень тиротропін-стимулюючого гормону та пролактину, приводить до супресії секреції гонадотропінів і овуляції.

Мета індукції овуляції - регулярна овуляція однієї яйцеклітини за один цикл, щоб уникнути багатоплідної вагітності

Медикаментозна індукція овуляції

Пульсуюче введення ГнРГ

Лікування з введенням гормону ГнРГ, проводиться в спеціалізованому лікувальному закладі жінкам з гіпоталамічною аменореєю і ановуляцією. Жінка носить маленький механічний шприц - насос, що випускає гормон підшкірно кожні 90 хвилин і це звичайно приводить до овуляції одного фолікула. Можливі місцеві реакції на місці введення препарата. ЧНВ подібна тому в нормальній популяції - близько 20-30% за цикл і 80-90 % після 12 місяців використання препарата.

Лікування антиестрогенами: кломіфена цитрат

Дія КЦ направлена на блокування естрогенових рецепторів в гіпофізі, що веде до збільшеної продукції ФСГ, який стимулює розвиток одного або більше домінантних фолікулів. Ці препарати можуть використовуватися тільки в умовах, в яких гіпоталамо – гіпофізарна вісь функціонує, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників. Індукція овуляції з КЦ може проводитися лише при наявності УЗД контролю, тому що можливий множинний розвиток фолікулів і навіть розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. У відповідь на КЦ овуляція настає у 70 % жінок з СПКЯ і ЧНВ має 40 – 60 % за 6 місяців. Частота двоєнь в межах 10 %, а троєнь – 1 %.

Метформін

Появляється все більше повідомлень, що метформін в дозах 1500 мг в день (як і для зниження ваги) покращує менструальний цикл через редукцію інсуліну і концентрації вільного тестостерону як при нормальному ІМТ, так і у жінок з ожирінням при СПКЯ і ановуляторних циклах. Потрібна певна обережність при використанні метформіну, тому що метформін має дозвіл до загального використання, а час переконливих випробувань в репродуктології все ще чекає визначення.

ФСГ

Лікування із фолікулостимулюючим гормоном використовується у жінок з гіпоталамо-гіпофізарними причинами ановуляції, і для жінок з синдромом полікістозних яєчників, які не мали відклику на КЦ (кломіфен – резистентні яєчники). Найсерйознішим ускладненням цієї терапії є синдром гіперстимуляції

яєчників, високий ризик багатоплідної вагітності. Тому це потребує ретельного контролю фахівцями репродуктологами з УЗД та гормональним моніторингом.

Хірургічна індукція

Лапароскопічна діатермія яєчників замінила клиновидну резекцію яєчників у жінок з ПКЯ. При лапароскопії роблять п'ять - шість діатермічних або лазерних проколів в яєчнику. Успіх цієї процедури можна порівняти з успіхом введення гормону ФСГ з нижчим ризиком СГСЯ та багатоплідної вагітності. Якщо під час діатермо- чи лазерного впливу буде багато знищено яєчничової тканини, є потенційний ризик „передчасного випадіння функції яєчників” в майбутньому, хоча цей ризик все ще оцінюється неоднозначно.

Практичні рекомендації

- Відсутність або порушення овуляції є частою причиною безпліддя і в багатьох випадках успішно лікується
- Аменорея і олігоменорея вказують на ановуляцію, аналіз прогестерону не доцільний
- Маса тіла пацієнтки є хорошим прогностичним фактором успішної індукції овуляції. Якщо ІМТ знаходиться в межах 20-29, то шанс лікування безпліддя хороший
- Більшість пар, у яких причина безпліддя ановуляція, можуть вирішити проблему (60-98 % кумулятивний рівень ЧНВ за 6 місяців), але коли є супутні чоловічий чи трубний фактор безпліддя, лікування повинно проводитися в центрах ДРТ
- Індукція овуляції проводиться в умовах постійного клінічного, ультразвукового і гормонального моніторингу. Пацієнти повинні бути інформовані про можливі ризики багатоплідної вагітності (5 – 10 %) і синдрому гіперстимуляції яєчників (< 1 %)
- Кумулятивна ЧНВ менше у жінок з СПКЯ, ніж при гіпоталамічній аменореї.



ГЛАВА 8

ЧОЛОВІЧИЙ ФАКТОР БЕЗПЛІДДЯ

Причини чоловічого безпліддя

На безпліддя скаржиться кожен двадцятий чоловік. Найчастіша причина – патоспермія (оліго-астено- тератоспермія). При нормальній сексуальній функції редукується здатність сперміїв до запліднення, порушується сперматогенез та метаболізм сперміїв, що може привести до пошкодження клітинних мембран. Нерідко причиною безпліддя чоловіків є СТІ генітального тракту, системні захворювання, зовнішні фактори (медикаменти, стиль життя), або їх комбінації. Інколи можуть бути ендокринні фактори. Зниження числа сперміїв не завжди впливає на фертильність, підвищення в питній воді естрогенової складової викликає цікавість, тому що збільшується частота крипторхізму та тестикулярного раку.

Термінологія аналізів сперми

Нормозооспермія (НЗС) – всі параметри сперми нормальні

Олігозооспермія (ОЗС) – редукується число сперміїв: легка і середня = 20 – 5 млн/мл, тяжка = < 5 млн/мл

Астенозооспермія (АстЗС) – редукується рухомість сперміїв

Тератозооспермія (ТЗС) – підвищений рівень аномальних форм сперміїв

Олігоастенотератозооспермія (ОАТЗС) – всі варіанти сперміїв субнормальні. Азооспермія (АЗС) – відсутність сперміїв в спермі

Аспермія (АСп) – анеякуляція, відсутність сперми

Некрозооспермія(НекЗС) – всі спермії не живі або не рухомі

Лейкоцитоспермія – підвищене число лейкоцитів в спермі

Клінічна оцінка. В анамнезі треба звернути увагу на такі характеристики:

Частота статевих актів, еректильна функція, еякуляція, патологія чи хірургічне втручання на крайній плоті, урінарні симптоми, перенесені захворювання, фактори стилю життя та прийомлюбих медикаментів. Обстеження може виявити гіпогонадізм (маленькі яєчка), гіпогонадізм (відсутність локального оволосіння), системні хвороби а також аномалії

статевого члена або яєчок. Розміри яєчок визначаються довжиною (см) та об'ємом (мл) і вимірюються орхідометром.

Великий ризик раку яєчок, коли є припухлості, неопущення яєчок або їх відсутність. Детальна УЗД дозволяє підтвердити варикоцеле або пухлини яєчок.

Трансректальна УЗД простати може допомогти виявити причини малої кількості еякуляту. Рівень ФСГ в сироватці крові –корисний індикатор порушеного сперматогенезу.

Генетичний скрінінг (каріотип, аналіз ДНК мікрodelецій У-хромосоми, муковісцедоз) треба проводити у чоловіків з ОЗС і всім чоловікам з АЗС.

Вибір лікувальної тактики при чоловічому безплідді.

Всі подружні пари віддають перевагу природному зачаттю, діагноз безпліддя потребує роз'ясень і корекції. Якщо безпліддя триває довше 3 років, або репродуктивна функція не може бути відновлена і шансів на природне зачаття немає, треба без вагань переходити на допоміжні репродуктивні технології.

Що не спрацьовує ?

Утримання від статевих зносин впритул до овуляції не покращує якість сперми і вірогідність зачаття. Збільшення частоти коїтусів (альтернативні дні) забезпечує більшу виживаємість сперміїв, ніж серед тих, що залишаються в репродуктивному тракті жінки нормально рухомих сперміїв через 2-3 дні. Лікування з ін'акціями гонадотропінів, андрогенів (местеролон) або антиестрогенів (кломіфен, тамоксифен) не є показаними, оскільки вони не можуть покращити кількість сперміїв та ЧНВ, тому що спермії залишаються дисфункціональними.

Допоміжні репродуктивні технології надають безплідним чоловікам шанс біологічного батьківства. Ця тактика більше успішна, якщо жінка має вік до 35 років. Ефективність методу залежить від кількості і якості сперміїв, отриманих після "відмивання" або методу градієнта щільності. Підготовки сперми відбирає прогресивно рухомі спермії для інсемінації.

Генетичні проблеми і чоловічий фактор безпліддя. Клінічний діагноз генетичні тести, найчастіші дефекти, частота випадків, вроджена відсутність

СВП, муковісцедоз DF508, R117H 66 % vas deferens (ген CFTR) необрструктивна каріотип 47, XXY 15-30 % азооспермія делеції Y AZFa, AZFb 10-15 % хромосоми AZFc каріотип 47, XXY 1 - 2 % тяжка (<5M/ml) транслокації 0,2 - 0,4 % ОЗС делеції Y часткова AZFb 7 - 10 % хромосоми.

Фармацевтичні препарати, які можуть погіршити фертильність чоловіків:

- пошкодження сперматогенезу - sulfasalazine, methotrexate, nitrofurantoin, colcliicine, chemotherapy
- супресія гіпофіза – ін'єкції тестостерона, а-ГнРГ
- антиандрогенні ефекти – ціметидін, спіронолактон
- порушення еякуляції – альфа-блокатори, антидепресанти, фенотіазіни
- еректильна дисфункція – бета-блокатори, тіазидінові діуретини, метоклопрамід
- зловживання ліками – анаболічні стероїди, героїн, кокаїн, каннабіс

Консервативні заходи для чоловіків з субоптимальними аналізами сперми:

- припинити курити - нікотин редукує антиоксиданти в сім'яній плазмі
- збільшити частоту коїтусів – це збільшить число активних спермій
- відмовитися від вживання алкоголю, який може блокувати сперматогенез
- не одягати шорти і уникати парілки в бані - може блокувати сперматогенез
- уникайте пестицидів, гербіцидів, перегрівання і пливу радіації

Внутрішньоматкова інсемінація

У випадках помірної ОЗС спермії мають нормальний функціональний стан. ВМІ виконується з підготовкою від трьох до п'яти мільйонів прогресивно рухомих спермій. Жінка повинна мати як мінімум одну нормальну прохідну маткову трубу для успішного виконання програми ВМІ спермою чоловіка – ІСЧ, або спермою донора – ІСД. Без стимуляції яєчників при ВМІ – ІСЧ на протязі від трьох до шести циклів приводять до зачаття у 15-30 % пар.

Інсемінація спермою донора - принципіальний вибір для 1 з 200

безплідних чоловіків, які зовсім не мають сперми із-за травматичної або природженої анорхії або повної аплазії гермінальних клітин. Оскільки для донорії відбирають високоякісну сперму, ЧНВ в межах 7-15 % за цикл в значній мірі залежить від фертильності. Альтернативною методикам ДРТ при невдалих спробах може бути усиновлення.

Запліднення ін вітро та інтрацитоплазматична ін'єкція одного спермія в ооцит

Для адекватного запліднення ооцитів ін вітро потрібно від одного до двох мільйонів прогресивно рухомих спермій. Не дивно, що при патоспермії запліднення ооцитів дуже низьке. В таких випадках для чоловіка єдиний шанс отримати власну генетичну дитину – це використання методики ІКСІ. Для цього треба лише один життєздатний спермій для одного ооцита. Ця методика також ефективна для чоловіків з АЗС, використовуючи спермії, які були хірургічно отримані з епідідімуса або яєчок.

Значення проведення аналізів на наявність АСАТ (антиспермальні антитіла) спірне. Можуть бути фальшиві позитивні результати наявності антитіл, але це не обов'язково погіршує функцію сперми. Антитіла можуть виявлятися при СТІ (сексуально трансмісивних інфекціях), спайкових процесах, але проведення лікування має обмежене значення. При високих титрах АСАТ успішно були використані кортикостероїди. Проте, можливі тяжкі побічні ефекти, зокрема двосторонній некроз стегна і виразка шлунку. Програма ЗІВ - ефективний і безпечний шлях досягнення вагітності.

Живонародження досягаються в межах 20-30% в програмі ЗІВ, якщо жінка молодше 35 років навіть у випадках тяжкої ОЗС, АЗС, і інших форм патоспермії.

МОДУЛЬ 2. Внутрішньоматкова інсемінація при лікуванні безпліддя

У чоловіків нормальний еякулят має об'єм 2-5 куб. см., кожен еякулят сперми містить мільйони і мільйони спермій, і тільки один потрібний для концепції. Виникає питання, чому настає безпліддя?

Запліднення у людини - складний процес. Для інформації, самки риб відкладають ікру (ооцити) на морському дні. От чому самцям риб потрібно продукувати мільйони спермій, які попадають в морську воду, де мільйони спермій будуть втрачені і лише декілька сотень досягнуть яйцеклітин. Так само і у людей. Із мільйонів спермій, що попадають в вагіну протягом нормального статевого акту, тільки декілька тисяч спермій фактично досягнуть місця потенційного запліднення. Висока втрата, можливо, зумовлена різноманітністю чинників, які впливають на виживаємість спермій. Це, наприклад, вагінальна кислотність і/або цервікальний секрет (ЦС). Деякі спермії гинуть в кислій вагінальній рідині; деякі залишаються в ЦС та криптах цервікального каналу. До того ж, спермії в жіночому репродуктивному тракті виживають протягом обмеженого часу і ооцити можуть бути запліднені тільки на протязі від 12 до 16 годин. Внутриматочна інсемінація дозволяє подолати деякі з бар'єрів, відповідальних за запобігання міграції спермій до дистальної частини маткової труби.

Внутрішньоматкова інсемінація - Intrauterine insemination (IUI) – пряме перенесення в матку спеціально підготовлених активно рухомих і концентрованих спермій, щоб максимально сприяти настанню запліднення. Ця процедура дуже скорочує відстань, яку спермії повинні пройти до місця запліднення і збільшує кількість спермій, які досягають ооцитів. Методика ВМІ дозволяє збільшити на 25 % число спермій в дистальній частині маткової труби. В лабораторіях Клінік ДРТ використовуються різні методи підготовки для покращення якості сперми а також зменшення побічних ефектів, як наприклад, разом з відмивкою спермальної плазми відмиваються антиспермальні антитіла і інші чинники.

ВМІ рекомендується для пар, у яких чоловіки мають патоспермію, тобто порушення якості сперміїв, які могли б досягти верхніх частин репродуктивного тракту жінки-партнера. Правильне пояснення показань для використання ВМІ - скоротити вплив чинників, як наприклад, вагінальна кислотність і ворожість цервікального слизу і отримати вигоду з внесення великої кількості концентрованих і активно рухомих сперміїв як можливо ближче до ооцитів. Внутрішньоматочна інсемінація як в природному, так і переважно, в циклах з індукцією овуляції, рекомендується як правило першого вибору в методиках допоміжної концепції, оскільки процедура неагресивна, а також достатньо економічна.

СЕМІНАР 1. Показання для внутрішньоматкової інсемінації з боку чоловіка – партнера.

- Еякуляторні невдачі – класичне показання для ВМІ, використовуючи сперму чоловіка, із-за нездатності партнера ввести сперму в вагіну. Пари, яким показана ВМІ, повинні пройти відповідне обстеження, зокрема треба в'ясувати анамнез, провести клінічне обстеження, зробити необхідні лабораторні аналізи, виключити трубний фактор і ановуляцію.

- Показанням для ВМІ можуть бути наступні зміни в організмі чоловіка-партнера:

- Анатомічні дефекти пеніса (гіпоспадія);
- Сексуальна або еякуляторна дисфункція;
- Ретроградна еякуляція;
- Ерекційна дисфункція;
- Імунологічний чинник – наявність аутоантитіл і аглютинації сперміїв;
- Висока в'язкість сперми, яка створює коагулят, що перешкоджає транспорту активно рухомих сперміїв до ооциту. Оліго-астено-терато-зооспермія, що проявляється зниженими показниками спермограми: низька концентрація сперміїв, мала рухливість, високий відсоток аномальних сперміїв;
- Інсемінація спермою донора, наприклад, при азооспермії;

- Спадкові, або набуті генетичні хвороби, як наприклад, хвороба Хаттінгтона;
- Гемофілія;
- Тяжкі випадки резус ізо-імунізації.

Показання для ВМІ з боку жінки – партнера:

- Анатомічні дефекти репродуктивного тракту, коли не можливий коїтус;
- Психологічна чи психогенна сексуальна дисфункція, наприклад, вагінізм;
- Цервікальний фактор;
- Погані показники взаємодії сперми і ЦС (ТКСЦС), поганий посткоітальний тест (ПКТ);
- Пошкодження ендоцервікальних залоз в результаті конізації, лазерної хірургії або кріохірургії;
- Овуляторні дисфункції, чутливі до кломіфена цитрату;
- Безпліддя нез'ясованого генезу, коли вагітність не вдається досягти іншими медичними втручаннями;
- Легкі форми ендометріозу;
- Анти-спермальні антитіла в шийці матки.

Жінок із порушеною функцією труб, або з двохсторонньою блокадою фалопієвих труб, не потрібно приймати на лікування методом ВМІ.

СЕМІНАР 2. Початкова підготовка та обстеження перед внутрішньо матковою інсемінацією

Обстеження подружжя ара може пройти по місцю проживання, бажано у відділеннях, які спеціалізуються по проблемі безпліддя. Перед проведенням ВМІ пара повинна дати письмову добровільну, усвідомлену і інформовану згоду на участь в програмі ВМІ. Пара повинна бути інформована про очікуваний курс лікування, методики, аспекти процедур, ризик можливих ускладнень та очікувані результати. Інформація має бути адекватною і реалістичною. Потрібно дати детальні пояснення про частоту настання вагітності і очікуваний шанс у конкретної пари.

Які обстеження проводиться перед ВМІ ?

Мінімальне обстеження треба пройти:

Для чоловіка:

- Медичний огляд – системний по органам та локальний;
- Морфологічний аналіз сперми і функціональні тести;
- Культура (посів) і чутливість до антибіотиків;
- Антиспермальні антитіла;
- Скринінг інфекцій, включаючи сифіліс, гепатити В і С та ВІЛ;
- Ендокринологічні дослідження і терапія виявленої патології

проводиться по відповідним показанням.

Обстеження, як правило, проводиться в діапазоні одного - двох місяців перед забором сперми для ВМІ.

Для дружини:

- Анамнез та медичний огляд – системний по органам та локальний;
- Визначення наявності та розрахунок часу овуляції за даними тестів функціональної діагностики, включаючи БТТ, вивчення цервікального слизу, УЗД, моніторинг росту фолікулів;
- Оцінка потенційної здатності маткових труб – ГСГ, лапароскопія, гістероскопія, гістопатологічна оцінка ендометрія, скринінг локального фактора, включаючи оцінку ЦС та скринінг сексуально трансмісивних інфекцій, зокрема сифіліс, хламідії, туберкульоз, гепатит В і С та ВІЛ;
- Відповідне ендокринологічне обстеження. На 2 – 3 день циклу визначають рівень ФСГ та ЛГ, пролактин, антиспермальні антитіла в ЦС та сироватці крові, рівень прогестерону на 21 день циклу. Жінок з даними про вагініт або наявність тазових запальних захворювань необхідно пролікувати за загальними правилами медицини, а потім братися за ВМІ в спокійний період.

СЕМІНАР 3. Що таке внутрішньо маткова інсемінація в природному циклі та стимульованому циклах ?

Це ВМІ в природному (ПЦ), або в стимульованому циклі (СЦ). Природний цикл: гормональна підготовка або лікування не надається. Стимульований цикл: стимулювання забезпечується введенням гормонів.

ВМІ може виконуватися в природних (не стимульованих) або стимульованих циклах. У природному циклі, овуляція ретельно контролюється серією УЗ обстежень домінантного фолікула (фолікулів) в яєчниках. ВМІ виконується через 24 і 36 годин після появи піка ЛН. Коли жінка, яка має овуляторні цикли, не в змозі вагітніти після 4-6 циклів ВМІ, необхідно провести контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ), що може забезпечити ефективну терапію.

У стимульованих циклах використовуються різні протоколи, щоб активізувати яєчники, які могли б продукувати більш ніж один зрілий ооцит. Це збільшує можливість запліднення і, таким чином, досягти настання вагітності.

Протоколи можуть змінюватися, залежно від відповіді пацієнта на препарати. Переваги комбінації ВМІ з стимуляцією яєчників:

- Збільшується число ооцитів, здатних до запліднення;
- Збільшується рівень гонадних стероїдів в фолікулінову і лютеїнову фази;
- Оптимізується вірогідність взаємодії життєздатних статевих клітин – ооцитів і спермій, одночасно присутніх в генітальному тракті;
- Забезпечується доставка достатньої кількості капацитованих (готових до запліднення) спермій до місця можливого запліднення в матковій трубі.

Ці особливості звичайно важливі для таких технологій, як наприклад ДРТ і GIFT.

Головна проблема методики ВМІ в тому, що треба бути впевненим, що маткові труби нормально функціонують і не потрібна ніяка хірургічна процедура.

При порівнянні ДРТ і ВМІ в лікуванні безпліддя з повноцінними матковими трубами, можна зробити висновок, що методика ВМІ більше економічна, тому шаблонне використання ДРТ в першій спробі не доцільно. Стимулювання яєчників при ВМІ не обов'язкове.

Наявність ряду змінних складових, залучених в лікування безпліддя, точний прогноз результату зробити важко. Проте, в університетських клініках доказано, що в лікуванні ендометріозу комбінація терапії ЛМГ/ВМІ послідовно

більш ефективна, ніж тільки ВМІ, як і чоловічого фактору безпліддя та безпліддя не виявленої етіології.

СЕМІНАР 4. Вартість-ефективність, розрахунок часу, підготовка сперми, кратність спроб внутрішньо маткової інсемінації.

Широка різноманітність протоколів лікування безпліддя включає проведення тільки ВМІ, або ВМІ з введенням кломіфену цитрата або СС-ВМІ і hMG-ВМІ зазвичай обчислюється в термінах вартості народження дитини та частоти успіху/невдачі. Враховуються такі важливі фактори, як вік і тривалість лікування, не дивлячись на збільшені витрати в циклах з hMG, такі контрольовані лікувальні цикли дають вищий рівень ЧНВ, ніж в циклах ВМІ і СС-ВМІ. Для деяких безплідних пар витрати, можливо, менш значимі, якщо врахувати зменшення часу на лікування, уникнення розпачу і горя, яке супроводжує невдалі цикли з меншими затратами і мало успішною процедурою.

Розрахунок часу ВМІ. Хронометраж ВМІ – обов'язковий і є 'критичним ключем' до успіху, тому що в жіночому репродуктивному тракті спермії виживають протягом обмеженого періоду часу і ооцити здатні до запліднення тільки на протязі 12 -16 годин. Вибір часу ВМІ стає ще більш важливим, коли у партнера виявляється олігозооспермія. Хороша ЧНВ залежить від правильного визначення піку ЛГ, або введення тригерної дози ХГ, коли фолікули досягають 18 до 22 мм в діаметрі з єдиною через 36 - 38 годин плановою процедурою ВМІ, або двох процедур ВМІ через 24 і через 36 годин після введення ХГ. Фахівець з лікування безпліддя може рекомендувати одну або дві ВМІ, які виконуються за цикл, в залежності від показників клінічного та УЗД моніторингу, дня і часу введення тригерної дози ХГ. Може бути проведена одна процедура ВМІ перед овуляцією і друга після овуляції. Обидві процедури бажано провести через 18 і через 42 години після введення ХГ. Проте, в деяких випадках доктор може вважати за краще виконати тільки одну процедуру ВМІ за цикл лікування, як правило через 34-36 годин після тригерної дози ХГ, яка ініціює овуляцію.

Вказівки щодо підготовки сперми. Спермограму у чоловіка - партнера потрібно зробити на початку обстеження пари. Чоловіка-партнера також треба обстежити на ВІЛ, HBsAg та Статус VDRL. Після секс-абстиненції 3-4 дні,

сперму отримують мастурбацією в окремій кімнаті, де повинна бути надана можливість помити руки і пеніс. Він може попросити спеціальні журнали, чи включити відеофільм. Сперму збирають в стерильний контейнер який забезпечує лабораторія. Перерваний коїтус для отримання сперми не рекомендується, тому що велика вірогідність контамінації сперми.

Рекомендації по процедурі підготовки сперми

Чоловік-партнер, який був оглянутий лікарем і пройшов обстеження: спермограма, посів (культура), антиспермальні антитіла, ВІЛ, HbsAg, Статус VDRL, повинен мати секс-абстиненцію 3-4 днів. Забір сперми в стерильний контейнер, який забезпечує лабораторія, проводиться мастурбацією, після належним чином помитих рук та пеніса. Мета підготовки сперми – видалити спермальну плазму (містить простагландини), обривки клітин, не рухомі спермії і лейкоцити із еякулята. Відмивка сперми приводить до капацитації (активізуються) сперміїв, здатних проникнути через zona pellucida ооцита, який був овульований із яєчника.

Кімната для забору сперми: повинна бути ізольованою, охайною і чистою, повинен бути пісуар, бажано ванна, ліжка і чиста та дезинфікована підставка, щоб тримати контейнери. Забезпечення, при необхідності, вібратором та еротично-стимулюючими картинками, є суттєвою допомогою напруженому чоловіку-партнеру.

Контейнери, в яких розміщують зібраний зразок сперми, має бути виготовлений з біологічно не отруйного матеріалу, подібному до поліпропілену. Якщо це буде стакан, це має бути боросилікатне скло, добре вимитий і простерилізований. Пацієнт повинен постаратися зібрати сперму мастурбацією, замість прямого коїтуса, щоб уникнути контамінацію. Бажано просити пацієнта зібрати зразок сперми фракційно, відокремити простатичну рідину і фракцію сперми від насінневої плазми. Це розділення корисне особливо у випадку олігозооспермії і при наявності аутоантитіл. Сперму потрібно ретельно відмити перед прямим переносом в матку. Сперма не стерильна, містить нерухомі, морфологічно аномальні спермії і інші клітини і їх обривки на додаток до нормальних, рухомих сперміїв. Відмивання необхідне, тому що сперма

переноситься безпосередньо в матку, проходячи через природний бар'єр цервікального слизу. Протягом відмивання, селекції популяції активно рухомих спермій, гіперактивації і часткової капацитації відбуваються події, які зазвичай відбуваються в цервікальному слизі. Відмивання важливе, тому що насіннева плазма містить простагландини, які можуть викликати маточні скорочення, і тому мають бути видалені.

Щоб ВМІ була успішною, має бути присутня адекватна кількість спермій. Після відмивання повинно бути в межах від 3 до 5 мільйонів рухомих спермій. Якщо є менш ніж 3 мільйони рухомих спермій, жінку потрібно направити для проведення ДРТ/ICSI.

Скільки разів треба проводити спроби ВМІ або СЦВМІ?

Кумулятивна ЧНВ після 4-6 циклів ВМІ була задовільною, в залежності від показань і інших факторів. Більшість клінік вважають можливим продовжити ВМІ ще кілька циклів, перш ніж пропонувати більш складні методики ДРТ. У жінок з верифікованим овуляторним циклом, які не отримали вагітність після 4-6 циклів ВМІ, треба проводити СЦВМІ, що дає кращі результати. Можна думати, що комбінація процедури ВМІ та стимуляція яєчників збільшує кількість репродуктивних клітин, здатних до запліднення, приводячи до більшої можливості запліднення і ЧНВ в стимульованих циклах.

Який рівень ЧНВ в програмах ВМІ?

Результати відповідних спостережень показують:

- ВМІ з контрольованою оваріальною стимуляцією - середня щомісячна частота настання вагітності - 8.9 % і кумулятивна ЧНВ - 39 % після проведення шести циклів ВМІ;
- ВМІ з hMG+hCG циклами – середня щомісячна ЧНВ до 10.9 % і кумулятивна ЧНВ до 46 % після проведення шести циклів ВМІ;
- hMG/ВМІ терапія - кумулятивна ЧНВ після семи циклів лікування була в межах 80 % для безпліддя не виявленої етіології, 53 % у пацієнток з ендометріозом, і 48 % у пар з чоловічим фактором безпліддя;
- Звертає на себе увагу факт, що 94 % вагітностей наступили після проведення ВМІ в перших чотирьох спробах.

• Клінічна ЧНВ 20 % на пацієнтку відмічалася при проведенні СтВМІ при безплідді, зумовленому цервікальним фактором, порушеннями овуляції та ендометріозом. Пацієнтам потрібно відповідно радити, що на вагітність можна надіятися і в подальших спробах ВМІ, але зі значно нижчим успіхом ЧНВ.

СЕМІНАР 5. Методи внутрішньо маткової інсемінації. Можливі ускладнення.

Є різні варіації від лабораторії до лабораторії, не тільки щодо вибору методу підготовки сперми, але і завершальної концентрації спермій для інсемінації. Об'єм сперми для введення в матку може змінюватися від 0,2 мл до 1,0 мл. Об'єм матеріалу, що вводиться, залежить від методу отримання сперми.

Використовуються різні методи інсемінації, включаючи методику великої каплі, пульсуюча внутріматочна інсемінація з використанням автоматичного насоса, і методика повільної ВМІ. Вважається, що останні процедури імітують тривале повільне звільнення маленьких кількостей спермій з крипти цервікального каналу у верхній репродуктивний тракт при природному зачатті. Методика повільного введення сперми в матку може вважатися найбільше прийнятною при умові відмивання спермальної плазми і сепарації активно рухомих спермій.

Ускладнення ВМІ. На щастя методика ВМІ дуже мало і дуже рідко дає ускладнення. Це можуть бути спазми матки (біль – 5%), алергічні висипання (1%),

ризик інфекції (0.2%). Ризики контрольованої оваріальної стимуляції:

- Тяжка форма синдрому гіперстимуляції яєчників – СГСЯ -1%;
- Багатоплідна вагітність;
- Ектопічна вагітність.

Є дуже мало повідомлень про ускладнення, які безпосередньо мають відношення до процедури ВМІ. Ризик інфекції оцінюють в межах 1,8 на 1000 жінок. Іноді можливі алергічні висипання або кровотеча. У стимульованих циклах головні ризики, які хвилюють клініцистів, - синдром гіперстимуляції яєчників та багатоплідна вагітність.

Результати. Показники ЧНВ за цикл лікування значно змінюються між клініками і оцінку результатів важко зробити із-за різноманітності безплідних пар і використання різних протоколів стимулювання яєчників. Зазвичай вагітність відбувається в перших чотирьох - шести спробах і далі ЧНВ ледве збільшується. Дуже важливе питання селекції пацієнтів на програму ВМІ. Найкращі результати мають молоді жінки

З прохідними повноцінними матковими трубами, без порушень овуляції, у яких не виявлено ендометріоза середньої чи тяжкої форми і немає тяжкої патоспермії у партнера. ВМІ з або без контрольованої оваріальної стимуляції часто використовується у більшості пар з субфертильністю або відносним безпліддям при відсутності механічної обструкції в межах генітального тракту партнерів.

- ВМІ – методика більш рентабельна , ніж ДРТ чи ICSI для чоловіків з субфертильністю.

- СЦВМІ - також кращий вибір для пар з безпліддям не в'ященого генезу.

- Вартість вагітності в циклах СЦВМІ приблизно на половину менше, ніж циклу ДРТ.

- Для лікування чоловічого фактору субфертильності рекомендується контрольована оваріальна стимуляція в комбінації з ВМІ, оскільки має найбільшу ЧНВ.

Різними протоколами стимуляції яєчників є:

- Кломіфена цитрат (СС)
- СС + ФСГ / лМГ+ХГ
- ФСГ / лМГ+ ХГ
- рекФСГ + ХГ
- ГнРГ (довгий або короткий протокол) + ФСГ / лМГ або рекФСГ + ХГ

Устаткування для клінік ВМІ

- Центрифуга, з можливістю дії в 300 x g
- CO₂ інкубатор
- Балони для CO₂
- Світловий мікроскоп

- Ламінар з вертикальним потоком повітря (кабінет класу 2)
- Камера Makler для підрахунків сперміїв, або Гемоцитометр
- Пастеровські піпетки
- Піпетки для роботи з ооцитами
- Холодильник
- Штатив для пробірок
- Середовища для культивування / Набір для відмивання сперми / Suprasperm / Pure sperm / Isolated gradient
- Стерильний контейнер для збору сперми
- Одноразовий шприц 1 мл
- Катетер для інсемінації

СЕМІНАР 6. Технологія внутрішньої маткової інсемінації. Живильні середовища. Хоча спермії стійкі до багатьох несприятливих умов і можуть вижити навіть в нормальному фізіологічному розчині, краще, щоб зразок сперми обробити в певному біохімічному засобі, щоб підтримувати цілісність сперміїв і викликати капацитацію і акросомну реакцію.

Забуферені живильні середовища потрібно еквілібрувати в суміші з 5% вуглекислого газу, 5% кисню і 90% азоту, при 37°C, як мінімум з 95% вологості протягом 8 годин, або принаймні в 5% CO₂ в атмосферному повітрі. Рекомендований Ph 7.2 і осмоляльність - 5 міліосмоль / кг, додати 10% інактивованої сироватки або HSA (сировоточний альбумін людини) або синтетичну сироватку, як протеїнову добавку. У випадках, де на рухливість сперміїв несприятливо впливають дефекти їх середньої частини, до середовища може бути додано похідні метілксантіна – пентоксифілін та кофеїн.

Катетери – зараз доступні багато видів катетерів . Ті, які були використані в програмі ЗІВ, можуть бути промиті середовищем для культури тканин, стерилізовані газом і використовуватися багато разів. Місцеві (локальні) катетери потрібно перевірити на токсичність. Простий метод, щоб перевірити токсичність – пропустити оброблений зразок сперміїв через катетер і перевірити їх виживання на 24 години і 48 годин. Якщо 80% сперміїв виживають, через 48 годин ці катетери можуть використовуватися. Треба визначити довжину

маточно-цервікального каналу перед інсемінацією. На катетері повинна зробленв відмітка на 0,5 см менше, ніж фактична довжина маточно-цервікального каналу, щоб уникати контакту з дном матки, що може привести до скорочення м'язів матки і вигнання запліднюючу рідину.

Кроки підготовки сперми. Зразок сперми розріджується при кімнатній температурі протягом 15-30 хвилин. Використовують стерилізовані піпетки і конічні пробірки. До і після процедури відмивки виконується аналіз сперми для підрахунку кількості і рухливості спермій. Це важлива для правильної оцінки спермограми. Використовується живильне середовище при температурі 37° С або кімнатній температурі і еквілібрується в CO₂ інкубаторі перед використанням.

Методика відмивки по впливанню або в градієнті перколу з середовищем Puresperm. Аналіз відмитих рухливих спермій при нормальній морфології повинен скласти як мінімум 3 мільйони (ідеально від 3 до 5 мільйонів). Принципи, яких потрібно дотримуватися протягом процесу відмивання і інсемінації:

- Хоча сперма не стерильна, безпліддя можна вилікувати через спермії, отримані в результаті процедури відмивання.
- При роботі з спермою треба використовувати захисні окуляри і рукавички.
- На кожен зразок сперми використовується інша піпетка.
- Якщо зразок сперми має багато лейкоцитів, еякулят не придатний для ВМІ. Треба провести обстеження пацієнта і при необхідності – лікування.
- Повний об'єм не вагітної матки складає близько 0.5 ml; спермії, можливо, витісняються з матки.
- Належним чином мійте Всі шприци, піпетки та пробірки треба маркувати.

Методи підготовки сперми. Для підготовки сперми зазвичай використовуються наступні процедури :

- **Процедура Sperm-wash** – ліквіфікований зразок еякуляту вперше розбавляється живильним середовищем або забуференим фізіологічним в

співвідношенні 1:1 і 1:3. Суспензію центрифугують протягом 10 хвилин при 150-200 x g, або протягом 3-5 хвилин при 500 x g. Супернатант видаляють, і осадок знову розбавляється в меншому об'ємі свіжого живильного середовища. Ця процедура повторюється один або два рази. Завершальний осадок повторно розбавляється в 0.3-0.5 мл живильного середовища.

Swim-up technique – методика випливання. Після відмивання і концентрації спермій, 0,3-0,5 мл підготовленого середовища ретельно наслоюється над завершальною пілюлею і зразок витримується протягом 30-60 хв при 30°C в 5% CO₂. Рекомендується тримати пробірку під кутом 30°, щоб створити більшу площу взаємодії. Супернатант обережно збирають, не порушуючи пілюлю.

Density Gradient Separation – Розділення в Градієнті Щільності – рухомі спермії відділяються в градієнті щільності наслоюванням на нативну ліквіфіковану сперму над ізотонічним градієнтом розчину і центрифугують протягом 10-20 хв близько 200-600 x g. Супернатант видаляється, і після одного - двох відмивань пілюля повторно розводиться в 0,3-0,4 мл середовища для інсемінації.

The sperm manipulation method - Метод маніпулювання сперми, використовується при підготовці сперми для ВМІ, має також важливий вплив на результат, і вибирається згідно характеристикам зразка отриманої сперми. Huang і ін. аналізували 335 циклів ВМІ, порівнюючи різні методи підготовки сперми в групах з нормальними і анормальними аналізами сперми. Їх результати показали, що метод сепарації в градієнті щільності в зразках сперми з анормальними аналізами мав переваги перед методами випливання (swim up and swim out) для відбору активно рухомих спермій [P<0,05] хоча якість сперми перед підготовкою була навіть гірша, ніж при підготовці сперми іншими двома методами.

Методики ВМІ варіюють від лабораторії до лабораторії, не тільки щодо вибору методу підготовки сперми, але і до завершальної концентрації спермій для інсемінації. Об'єм матеріалу для інсемінації може змінюватися від 0,2 мл до

1,0 мл і впливає на місцеположення сперми. Показано, що внутріматочне введення об'ємів, які перевищують 0,4 мл, досягають матки і труб.

Описані різні методики інсемінації (12), включаючи такі, як bolus technique, пульсуюча ВМІ з використанням автоматичного насоса і повільна ВМІ. Вважається, що останні процедури імітують тривале повільне звільнення маленьких доз спермій від ендocerвіксу у верхній репродуктивний тракт, як це відбувається при природному зачатті. Проте, на практиці звичайно використовується bolus technique.

1. Bolus technique: за 1-3 хвилини в матку вводиться певна кількість концентрованих відмитих спермій. Важливим недоліком методики є те, що вводиться одночасно в матку досить велика кількість спермій.

2. Пульсуюча внутріматочна інсемінація: використовується автоматизований насос, який приєднується до 1,0 шприца і сперма в пульсуючому режимі по 15 хвилин вводиться на протязі 4-6 годин. Недолік цієї методики є те, що протягом 4-6 годин доводиться обмежувати діяльність пацієнтки і перебувати їй в статичному положенні.

3. Повільна внутріматочна інсемінація: використовує авто-шприц, щоб вводити в матку маленькі кількості підготовлених рухомих спермій в безперервному повільному режимі.

Послідовні кроки методики ВМІ:

- Добре освітлена кімната з гінекологічним кріслом;
- Жінка лягає на крісло в позиції на спині після спорожнення сечового міхура (стіл може мати легкий ступінь Тренделенбурга);
- В строгих асептичних умовах і обережності зразок сперми після відмивки заправляється в катетер для ВМІ;
- Проводиться бімануальний огляд для оцінки розміру і позиції матки;
- Ввести вагінальне дзеркало і відкрити шийку матки;
- Обробити шийку матки тампоном з фізіологічним розчином.
- Делікатно ввести катетер через цервікальний канал за внутрішній зів.

Не можна застосовувати силу.

- Щипці зазвичай не потрібно використовувати, окрім випадків з вираженою анте- чи ретро-флексією матки.

- При наявності цервікального стенозу може знадобитися зонд;
- Підготовлений зразок для ВМІ приносить медсестра в стерильній обгортці з зазначеним ім'ям пацієнтки;

- Впродовж 30 - 60 секунд, щоб не було витікання, спермії вводяться в матку;

- Треба бути обережним, бо катетер не перешкоджає витіканню спермій;
- Дуже швидке введення може викликати рефлюкс сперми через маткові труби і заподіяти значний пекучий біль;

- Видалити катетер з легкими поворотами, повільно. Можна обережно ввести 0,5 куб. см повітря, щоб очистити катетер від будь-якої частини зразка, що залишався в катетері. Будьте обережні, щоб не уприснути повітря в матку.

- Залишити жінку в зручній позиції на 15 - 20 хвилин для релаксації;
- Інструктувати жінку, щоб дзвонила, якщо буде відчувати будь-який біль в черевній порожнині, судоми або лихоманку;

- Якщо буде затримка менструації 2 - 3 дні, вона повинна дзвонити, щоб організувати пробу на вагітність і отримати подальші інструкції. Якщо катетер травмує ендометрій, появляється кровотеча, можливість запліднення зменшується під впливом імуноглобулінів ендометрія.

Чинники, які впливають на вірогідність успіху:

Декілька чинників можуть вплинути на вірогідність успіху, найістотнішим з яких є якість і кількість сперми. Здатність клініциста діагностувати чоловічий фактор безпліддя залежить від повноти обстеження чоловіка і якості спермограми. Вибір лікування проводиться на підставі оцінки виявлених специфічних функціональних дефектів і розгляду інших чинників в кожній парі (їх вік, їх відношення до ситуації та фінансовий статус), щоб прийняти рішення щодо ВМІ, або інших методик ДРТ.

Найновіші досягнення в лікуванні азооспемії включають черезшкірну аспірацію сперми і внутріматкову інсемінацію. З одним або двома циклами

PESA у чоловіків з обструктивною азооспермією є можливість успішно досягти вагітності і народження дитини. При різних ситуаціях використовували:

- Для пацієнтів з **ретроградною еякуляцією**, сеча після оргазму може бути використана для підготовки зразка для внутріматочної інсемінації.

- Для пацієнтів з **порушеннями еякуляції** ректальний датчик електроеякулятора був загальноприйнятим методом для успішного отримання сперми від 70 до 90 відсотка спроб. Повідомляється, що ЧНВ з використанням електроеякуляції з ВМІ, дає приблизно 10 відсотків успіху при наявності рухомих спермій і їх нормальної морфології.

- Для пацієнтів з **коїтальними порушеннями** або психогенними еректильними порушеннями пріоритетними є рекомендації і специфічні заходи щоб досягти задовільного коїтусу. Проте, внутріматочна інсемінація в таких випадках є досить ефективною терапією для досягнення фертильності.

- Недавнє спостереження Kutteh і ін.(1996) показали збільшення **АСАТ в ЦС** безплідних жінок в результаті лікування методом внутріматочної інсемінації. Вони знайшли, що у 23 із 153 [15 %] зразків цервікального слизу (ЦС) були позитивними для АСАТ. Після 1-3 циклів ВМІ вагітність наступила у 6 із 23 [26,1 %] жінок з АСАТ в ЦС.

Якщо виявляються антиспермальні антитіла в спермі [наприклад, відновлена вазектомія], або якщо виражена аглютинація спермій, таку сперму потрібно швидко обробити в хімотрипсині (препарат галактози) для використання в ВМІ. Цей метод використовується, щоб запобігти зв'язуванню антитіл із сперміями. Якщо після 6 спроб ВМІ пацієнтка не завагітніла, то необхідно або провести ВМІ в стимульованому циклі, або розглянути проведення програми ДРТ/ICSI.

Метод суперовуляція-внутрішньо-маткова інсемінація [CO-ВМІ] показав добрі результати для лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом, як альтернатива перед виконанням методики ДРТ для лікування безпліддя. Проте, більшість дослідників повідомили про низький результат методик ДРТ у пацієнок з ендометріозом, особливо при його тяжких формах, порівнюючи з лікуванням безпліддя, зумовленого іншою етіологією. Декілька груп

повідомили, що тривале попереднє лікування a-GnRH перед стимулюванням яєчників поліпшило результат по частоті настання вагітності у пацієнток з ендометріозом, яким провели методики ГІФТ і ДРТ.

В проспективному рандомізованому дослідженні порівняли ультратовгий протокол [УДП] з a-GnRH з довгим протоколом індукції овуляції в програмі ВМІ у пацієнток з ендометріозом. Вони засвідчили, що режим УДП перед введенням гонадотропінів може дати кращі можливості досягнення вагітності, особливо у хворих на ендометріоз III або IV стадії. Мета-аналіз Zeyneloglu (1998) показав, що при оцінюванні 980 циклів пацієнток, суперовуляція у яких проводилася з гонадотропінами, коли проводили контрольоване зачаття або ВМІ, було отримано 49 вагітностей в 431 циклі з контрольованим зачаттям [11,37 %], тоді як було 110 вагітностей в 549 циклах з ВМІ [20,04 %]. Повна оцінка всіх семи досліджень, що входять в цей мета-аналіз, виявила надзвичайно істотне збільшення ЧНВ в циклах з доповненням ВМІ [від 30 до 60 %].

Ретроспективний аналіз чинників, що впливають на результат ВМІ, включаючи протоколи СС/hMG/ВМІ, показав, що для відібраної групи субфуртильних хворих це ефективна і прийнятна тактика. Це найбільше вигідно для жінок молодше 40 років з безпліддям 6 років або менше в тривалості, які не мають ендометріозу.

Висновок

Для жінок, що мають функціонально повноцінні маткові труби і чоловік-партнер яких має адекватну спермограму, внутріматочна інсемінація (ВМІ) являється надійним і економічно прийнятним вибором лікування. У таких пар ВМІ дає максимальну фертильність при мінімальному ризику і малими затратами для пацієнток. Середня частота настання вагітності (ЧНВ) при ВМІ складає 10 %, але залежно від показань і характеристики пацієнток, цей показник може бути багато більшим. Доповнення суперовуляцією, особливо контрольованою стимуляцією яєчників має перевагу перед природними циклами як для поліпшення ЧНВ, так і для легкості регулювання і планування лікування. Підготовлений зразок сперми повинен мати певні мінімальні

характеристики, які можуть прогнозувати результат. Більшість вагітностей наступають в перших 3-4 циклах. Після спроб в 4-6 циклах, пацієнтам потрібно радити відповідно, щоб перейти далі до більш активних методик ДРТ.

ГЛАВА 9

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО, ЯК БАЗОВА ТЕХНОЛОГІЯ

Не дивлячись на те, що допоміжні репродуктивні технології включають в себе різні за назвою методики, мета у них однакова. Всі вони мають завдання взяти спермії та яйцеклітини, дати їм шанс запліднення і очікувати вагітність. Можна зазначити три основні методики ДРТ:

- внутріматкова інсемінація (ВМІ) - Intrauterine insemination (IUI)
- запліднення ін вітро (ЗІВ) - In vitro fertilization (ДРТ)
- інтрацитоплазматична ін'єкція одного спермія (ІКСІ) - intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

ВМІ – спеціально підготовлені спермії вводяться в матку, коли очікується овуляція.

ЗІВ - після змішування сперміїв та ооцитів запліднення та початкове дроблення відбуваються в умовах лабораторії в спеціальних живильних середовищах.

ІКСІ – ін'єкція одного спермія безпосередньо в цитоплазму ооцита для запліднення.

Кожна з цих методик ДРТ вимагає проведення трьох процедур: фармакологічна стимуляція яєчників для визрівання більше одного ооцита – контрольована стимуляція яєчників; лабораторна підготовка сперми для відбору активно рухомих, морфологічно нормальних сперміїв для інсемінації, або використання репродуктивних клітин в програмах ЗІВ чи ІКСІ.

Контрольована стимуляція яєчників

Розвиток багатьох фолікулів можна очікувати при використанні антиестрогенів (кломіфена цитрат, тамоксифен). Частіше використовують ін'єкції ЛМГ чи ФСГ. Можуть використовуватися урінарні менотропіни (меногон, менопур, меріонал, фостімон), або рекомбінантні гонадотропіни Гонал-Ф (фолітропін альфа) та Пурегон (фолітропін бета). Дія названих препаратів досить близька по ефективності, проте рекомбінантні препарати більш хімічно чисті і значно дорожчі.

Дозування гонадотропних препаратів треба проводити дуже уважно, щоб отримати відклик яєчників без побічних ефектів. Наприклад, перед ВМІ лікувальний цикл може бути відмінений, якщо є багато фолікулів і великий ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників та індукування багатоплідної вагітності. При узгодженості і за добровільною усвідомленою згодою пацієнтки може бути змінена програма лікування і виконуватися програма ЗІВ чи ІКСІ.

Особливої тактики вимагає ситуація при наявності ризику синдрому гіперстимуляції яєчників. Необхідно проводити ретельний контроль відклику яєчників на КСЯ при використанні агоністів та антагоністів ГнРГ з гонадотропінами. Треба враховувати побічні ефекти агоністів ГнРГ (головні болі, приливи жару, сухість вагіни, потіння, зміна настрою, депресія). Мета ВМІ досягти дозрівання не більше 3 фолікулів. При більшому числі фолікулів дуже високий ризик багатоплідної вагітності. Для програм ЗІВ та ІКСІ проводиться більш агресивний режим КСЯ. Завданням є отримання великої кількості ооцитів, їх запліднення, селекція ембріонів для ЕТ (ембріотрансферу), а решту ембріонів кріо консервують для подальшого використання у випадку не настання вагітності в лікувальному циклі, або використання в подальшому для нової вагітності. Випадки багатоплідної вагітності контролюються обмеженням числа ембріонів для ЕТ. В більшості країн Європи рекомендується вводити тільки 2 ембріони, в дуже рідких випадках їх може бути три. Багато країн законодавчо затвердили перенос одного селективного ембріона для профілактики багатоплідної вагітності. В Україні прийнято вводити 2 ембріони. Проте інколи за згодою пацієнтів вводиться більше ембріонів, але не більше 3. При настанні багатоплідної вагітності може проводитися редукція числа ембріонів. Така тактика не має однозначної підтримки спеціалістів.

При проведенні КСЯ є обов'язковим клінічний і УЗД контроль. Деякі клініки проводять контроль естрадіолу в сироватці крові. Коли домінантний фолікул досягає 18 мм, вводиться тригерна доза хоріонічного гонадотропіну (ХГ) в дозі від 5 000 МО до 10 000 МО (Хорагон, Прегніл, Профазі) для імітації природного піку ЛГ і індукції фінального дозрівання ооцитів.

Скорочення, прийняті в допоміжній репродукції

Англійська мова

Українська мова

IUI	intrauterine insemination	ВМІ	Внутріматкова інсемінація
IVF	in vitro fertilization	ЗІВ	Запліднення ін вітро
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	ІКСІ	Ітрацитоплазматична ін'єкція спермія
GIFT	gamete intrafallopian transfer	ГІФТ	Трансфер гамет в маткові труби
ZIFT	zygote intrafallopian transfer	ЗІФТ	Трансфер зигот в маткові труби
PESA	Percutaneous epididimal sperm aspiration	ПЕСА	Через-шкірна аспірація сперміїв з епідідімуса
ET	embryo transfer	ЕТ	Ембріотрансфер
TESE	testicular sperm extraction	ТЕСЕ	Екстракція сперміїв з яєчка
SUZI	subzonal sperm injection	СУЗІ	Субзональна ін'єкція спермія
DI	donor insemination	ІСД	Інсемінація спермою донора
FERC	Frozen embryo replacement cycle	КріоЕТ	Кріо ембріотрансфер
PGD	preimplantation genetic diagnosis	ПГД	Преімплантаційна генетична діагностика
PGS	preimplantation genetic screening	ПГС	Преімплантаційний генетичний скрінінг

Використання агоністів та антагоністів ГнРГ в КСЯ

ГнРГ – агоністи

- Синтетичні суперактивні агоністи ГнРГ (бузерелін, нафарелін) можуть вводитися як назальний спрей або підшкірно. Гозерелін вводиться як підшкірний імплант
- Вони конкурентно, але відновимо блокують рецептори ГнРГ гіпоталамуса. Після попереднього викиду ендогенного ФСГ, в подальшому продукція ФСГ та ЛГ подавляється, викликаючи у жінок тимчасову аменорею з симптомами менопаузи
- В режимі КСЯ регуляція супресії гіпофіза профілактизує ендогенний фізіологічний пік ЛГ і небажану та несвоєчасну овуляцію, дозволяє

синхронізувати розвиток когорти фолікулів, полегшує виконання схеми лікування та робить зручності для пацієнтів і для клініки

ГнРГ – антагоністи

- недавно почали використовувати антагоністи (цетрорелікс, ганірелікс) для попередження передчасного піку ЛГ при проведенні КСЯ
- Ці препарати вводяться в ін'єкціях після стартового розвитку фолікулів під впливом екзогенного ФСГ, що виключає побічний менопаузальний ефект, асоційований з введенням агоністів ГнРГ.

Підготовка сперми

Для методик ДРТ проводиться селекція популяції активно рухомих, морфологічно нормальних спермій з видаленням спермальної плазми, лейкоцитів та бактерій. Свіжі еякульовані спермії не здатні запліднити яйцеклітину, пока не пройдуть повне дозрівання (капацитацію). Природно капацитація відбувається під час проходження спермій через жіночий геніальний тракт до місця запліднення в ампулярній частині маткової труби. Методика підготовки була розроблена таким чином, що селекція здатних до запліднення капацитованих спермій проходить ті ж етапи, що і в матковій трубі.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)

ВМІ – внутрішньоматкова інсемінація

Для ВМІ спеціально підготовлена популяція відмитих, активно рухомих спермій вводиться в матку перед овуляцією в природному, або стимульованому циклі. Дільш ефективна методика ВМІ при використанні малих доз гонадотропінів для стимуляції овуляції. Це методика першого етапу при лікуванні БНГ, вона малоінвазивна, набагато простіша і дешевша, ніж ЗІВ чи ІКСІ, дає мало ускладнень. Не можна використовувати для ВМІ нативну сперму через великий ризик внесення інфекції, або провокування болі при спазматичних скороченнях матки на введені спермальні простагландини. Інтрацервікальне введення нативної сперми без суперовуляції не ефективне, як і взагалі лікування БНГ. При проведенні КСЯ число і розміри фолікулів визначає УЗД моніторинг. Призначається тригерна доза ХГ, що імітує природний пік ЛГ. Підготовлені для ВМІ спермії концентруються в малому об'ємі живильного

середовища (0,2 – 0,3 мл) і з допомогою еластичного катетера вводяться безпосередньо в матку саме в час введення тригерної дози ХГ, або пізніше, в проміжку до 24 годин. Спермії через фалопієві труби до місця запліднення, де зустрічаються з зрілим ооцитом. Частота настання вагітності варіює від клініки до клініки і складає в середньому 15 % на лікувальний цикл. На ЧНВ в програмі ВМІ впливає багато факторів, включаючи причину безпліддя, вік партнерів, якість сперми, тривалість безпліддя. Якщо у відповідь на КСЯ розвивається більше 3 фолікулів, лікувальний цикл треба відмінити, через дуже велику небезпеку багатоплідної вагітності.

Показання для ВМІ

- БНГ – безпліддя не виясненого генезу
- Чоловічий фактор безпліддя – легка ОЗС, АстЗС, ТерЗС
- Відсутність спонтанного зачаття після індукції овуляції
- Імунологічний фактор (АСАТ – антиспермальні антитіла)
- Еякуляторні порушення
- Ретроградна еякуляція

ІСД – інсемінація спермою донора

Для проведення ІСД в Англії потрібна ліцензія Управління Фертилізації Людини і Ембріології (УФЛЕ). Донор підбирається для збереження сперми в кріо банку. Йому проводиться скрінінг персонального і сімейного анамнезу, медичної та генетичної патології, СТІ, включаючи ВІЛ, гепатити В і С. Визначається каріотип, група крові і резус-фактор, серологічний тест на цитомегаловірус. При нормальній якості сперми майбутнього донора консультує юрист. Зданий еякулят зберігається на карантині в кріобанку. Сперма може бути використана для ІСД лише при перевірці на ВІЛ через 3 і 6 місяців.

Для ІСД у пацієнтки повинна бути хоч би одна функціонуюча маткова труба і жінка повинна мати овуляцію, або давати хороший відклик на КСЯ. Процедура проводиться аналогічно ВМІ з введенням підготовлених спермій в матку перед овуляцією. Це може бути зроблено в природному, або в стимульованому циклі, коли стимуляція проводиться кломіфеном чи гонадотропінами. Середня ЧНВ

біля 10 %, але це залежить від віку жінки. Більшість центрів ДРТ рекомендують парам, які вдаються до програми ІСД, консультуватися з юристом. Треба, щоб обоє партнерів мали повну інформацію про питання ІСД. Згідно з правилами Англійської УФЛЕ від одного донора може народитися не більше 10 дітей.

Показання для програми ІСД:

- Азооспермія (АЗС)
- Тяжка форма олігозооспермії (ОЗС)
- Невдача після програми ІКСІ
- Ризик передачі спадкової патології по лінії чоловіка
- Жінки, які добиваються вагітності без партнера – чоловіка
- Пари, які хочуть отримати вагітність більшим простим методом, ніж ІКСІ

ГІФТ - трансфер гамет в маткові труби

Трансфер гамет в маткові труби – це лапароскопічна методика, при якій яйцеклітини і спермії вводяться безпосередньо в ампулярну частину маткової труби, на противагу ЗІВ, запліднення відбувається в природному місці. Ця методика може бути виконана лише у жінок, які мають щонайменше одну функціонально повноцінну маткову трубу. Загальним з методикою ЗІВ є те, що цикл ГІФТ починається з КСЯ, росту багатьох фолікулів і виконується після отримання ооцитів. Ооцити отримують під контролем УЗД вагінальним доступом. Альтернативно, ооцити можуть бути отримані лапароскопічно під загальною анестезією. Фалопієві труби канюлюють катетером, який містить не більше 60 мкл живильного середовища з яйцеклітинами і сперміями. Зразок сперми попередньо до початку хірургічного втручання повинен бути підготовлений і мала еліквота (100 000 – 200 000) активно рухомих спермій використовуватися для цієї програми.

В центрах, ліцензованих УФЛЕ в Англії в програмі ГІФТ дозволяється переносити в маткову трубу лише 3 ооцити разом зі сперміями, але у молодих пацієнток вводять переважно 2 ооцити. Програма ГІФТ не ліцензується і не контролюється УФЛЕ, тому скільки ооцитів треба ввести в якійсь клініці, вирішують фахівці клініки. Методика в Англії виконується дуже рідко в

невеликій кількості клінік не тільки тому, що вона потребує хірургічного втручання, загальної анестезії, але і тому, що програма ЗІВ дає кращі результати і є контрольованою УФЛЕ.

Програма ГІФТ вперше успішно була виконана в 1984 році і розглядалася як більш „природна”, ніж ЗІВ, не дивлячись на хірургічне втручання (лапароскопія) і ризик багатоплідної вагітності, Програма ГІФТ була прийнятною з позиції деяких релігій, тому що запліднення відбувалося в природою зазначеному місці і не створюються „лишні” ембріони, що вимагає особливої етичної оцінки.

Показання до програми ГІФТ:

- Ідіопатичне безпліддя
- Невдача ВМІ з ІСЧ або ІСД
- Ендометріоз
- Легкі форми чоловічого безпліддя
- Релігійне заперечення участі в програмі ЗІВ

ГЛАВА 10

ЗІВ та ІКСІ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ ПОДРУЖНЬОЇ ПАРИ

Запліднення ін вітро (ЗІВ) та інтрацитоплазматична ін'єкція спермія в ооцит (ІКСІ) є дві головні методики ДРТ, які виконуються в лабораторії ембріології. В цьому розділі детально розглядаються ці дві методики, особливо з точки зору їх безпеки та успіху.

Запліднення ін вітро

В програмі ЗІВ ооцити, що отримані під контролем УЗД з фолікулів яєчників в циклах КСЯ і спеціально підготовлені спермії об'єднуються в лабораторних умовах. Запліднення відбувається поза організмом (ін вітро = в склі). На різних стадіях дроблення запліднених ооцитів їх переносять в матку (ЕТ – ембріотрансфер) для очікування вагітності.

Показання для ЗІВ:

- Тяжкі порушення маткових труб
- Білатеральна сальпінгектомія
- Ендометріоз
- Легка форма чоловічого безпліддя
- Ідіопатичне безпліддя
- Імунологічне безпліддя

Процедури

Контрольована стимуляція яєчників

Пацієнти, яким проводиться КСЯ з гонадотропінами, як правило в довгому протоколі отримують агоністи ГнРГ. Треба мати ретельний баланс безпеки і числа отриманих ооцитів. Ідеальним є варіант достатнього числа ембріонів для ЕТ і кілька ембріонів для крію. Треба звести до мінімуму ризик СГСЯ. Ефективність КСЯ визначається УЗД та гормональним моніторингом. Час введення ХГ визначається розміром лідируючого фолікула =18 мм в діаметрі і через 34 – 38 годин призначається УЗП. Близько 10 % циклів відміняється або через загрозу СГСЯ, або через поганий відклик яєчників на КСЯ.

Забір яйцеклітин

Минули часи, коли ооцити отримували методом лапароскопії під загальною анестезією, тепер методом вибору є отримання ооцитів під контролем вагінального датчика УЗД. Ооцити можуть бути отримані під внутривенною седативною анестезією і навіть у випадках виражених тазових спайок із закритих для лапароскопії яєчників. Більшість пацієнток готові залишити клініку через кілька годин після отримання ооцитів, тому що процедура потребує мінімум обезболювання.

Аспірація кожного фолікула проводиться спеціальною голкою одноразового використання через одну вагінальну пункцію кожного яєчника. Фолікулярна рідина з кожного фолікула, або із кількох фолікулів негайно вивчається в бінокулярній лупі для пошуку кумулус-ооцитарних комплексів, в яких можуть бути ооцити. Як тільки знайдений ооцит, він негайно переноситься в елективне живильне середовище з повним вмістом електролітів і інших поживних речовин, необхідних для запліднення і початкових стадій розвитку ембріонів. Потім ооцити поміщаються в CO_2 – інкубатор з газовим середовищем 5 % CO_2 в атмосферному повітрі з відповідним рН.

Інсемінація

Для успішності програми ЗІВ і культивування використовуються різні системи, включаючи пробірки, чашки Петрі, планшети з 4 лунками, чашки з центральною лункою. Для інсемінації кожного ооцита готують 50 000 – 100 000 активно рухомих і морфологічно нормальних спермій. Запліднення можна ідентифікувати через 12 – 20 годин після інсемінації, коли під мікроскопом видно 2 пронуклеуси, які формуються в цитоплазмі яйцеклітини з материнської та батьківської хроматид, спостерігаються 2 полярних тіла в періветиліновому просторі. Можна очікувати до 60 % запліднення ооцитів, але залишається частина ооцитів, які не запліднюються через неможливість виявити якісь аномалії спермій та ооцитів. На протязі біля 24 годин після інсемінації мембрани пронуклеусів розчинюються, що дає можливість здійснити комбінацію материнської та батьківської хроматид (сингамія), після чого відбувається перший поділ

дроблення до 2 клітинного ембріону. Послідуюче дроблення відбувається в межах інтервалу в 24 години.

ЕТ – ембріотрансфер

Як правило, ЕТ проводиться на 2 або 3 день після інсемінації, коли ембріон проходить етап дроблення до 4, або 6 чи 8 бластомерів відповідно. Перед ЕТ проводять селекцію найбільш потенційно здатних до дроблення ембріонів, які продовжать дроблення не тільки ін вітро, але можна надіятися на продовження дроблення ін віво. Продовженням культивування до стадії бластоцисти (5 день) можна підтвердити здатність ембріонів до розвитку. Як правило 1 - 2, рідше 3 ембріони переносять в матку в невеликій каплі (< 20 мкл) живильного середовища за допомогою еластичного катетера. Сприяти процедурі ЕТ може транс абдомінальна УЗД, наповнений сечовий міхур зменшує антеверзію матки, а також наявності каплі в порожнині матки можна підтвердити правильність проведення ЕТ. Процедура ЕТ безболісна і скоро після ЕТ пацієнтку можна відпустити з клініки. Морфологічно оцінені як хорошої якості решта ембріонів кріоконсервуються для подальшого використання.

Підтримка лютеїнової фази

В природному циклі після овуляції яєчники продукують прогестерон. В циклах КСЯ спостерігається передчасний лютеолізіс. В більшості центрів ДРТ прогестерон вводять вагінально в капсулах або свічках, внутрімязових ін'єкціях, або мікронізований прогестерон в таблетках до початку менструації, або до підтвердження вагітності позитивним тестом. Альтернативно для підтримки лютеїнової фази використовується ХГ. Препарат вводять 2 – 3 рази на тиждень, але при інтенсивній КСЯ треба боятися СГСЯ.

Інтрацитоплазматична ін'єкція спермія

При наявності патоспермії знижується шанс ЗІВ ооцитів. У випадку кількох дефектів сперміїв (концентрація, рухливість, морфологія) ЗІВ може зовсім не дати результату з втратою шансу успішного завершення програми лікування безпліддя. Можна сказати, що ІКСІ – це високо спеціалізований

варіант запліднення ін вітро, коли запліднення очікують після введення одного спермія безпосередньо в цитоплазму ооцита.

Тільки зрілі яйцеклітини (які виділили перше полярне тіло і ввійшли в стадію другої метафази мейозу) годяться для процедури ІКСІ спеціально підготовленими сперміями. Оскільки ІКСІ виконується при вираженій патоспермії, кожен спермій оцінюється за морфологічними даними, спеціальною скляною піпеткою вводиться в цитоплазму. Спермій повинен бути не рухомим, але життєздатним. При малій кількості спермії отримують з еякуляту. При АЗС спермії можуть бути отримані з епідідімуса (ПЕСА), або з яєчок (ТЕСА, ТЕСЕ).

Показання для ІКСІ

Еякульована сперма

- Олігозооспермія (< 20 млн/мл)
- Астенозооспермія (< 30 % прогресивно рухомих)
- Тератозооспермія (< 15 % нормальних форм за критеріями Крюгера)
- Антиспермальні антитіла
- Відсутність запліднення в традиційній програмі ЗІВ
- Еякуляторні порушення
- ПГД за полімеразною ланцюговою реакцією

Епідідімальні або тестикулярні спермії

- Вроджена білатеральна відсутність сім'явиносящих протоків
- Обструкція обох еякуляторних каналів
- Азооспермія
- Невдача вазовазостомії
- Невдача епідідімовазостомії

Успіх програм ЗІВ та ІКСІ

Частота настання вагітності, або рівень успіху ЗІВ може бути зазначений на стартовий протокол, на процедуру отримання ооцитів, або на ЕТ. Вагітність може бути вказана як біохімічна (по високому рівню концентрації ХГ), як клінічна (наявність гестаційного мішечка і видиме серцебиття плоду), або по

живонародженій дитині. Частота живонароджених дітей на стартові протоколи має ще назву „take home baby” тобто „взяти дитя додому”. В кожній клініці пацієнтам надають інформацію про успішність лікувальних програм. Про свою роботу клініки звітують перед органами статистики. Найбільший вплив на ефективність лікування має вік жінки. Після 35 років у жінок знижується оваріальний резерв і зменшується шанс отримати достатню кількість якісних ооцитів у відповідь на КСЯ. Особливо це значимо після 40 років. ЧНВ повинна враховувати, в яку вікову групу входить жінка. Європейський реєстр ДРТ включає звіти більшості клінік з урахуванням методики КСЯ, загальної ЧНВ та показник у жінок до 38 років. Також надається інформація про рівень успіху народження дітей на стартовий протокол, на отримані ооцити, на ЕТ.

Безпека програм ЗІВ та ІКСІ

Надзвичайно важливим аспектом впровадження методики ІКСІ в клінічну практику є стурбованість випадками генетичних та вроджених вад у дітей, народжених після ІКСІ. Особливо це ризиковано при використанні сперми тих чоловіків, у яких фактор безпліддя асоційований з генетичними проблемами. Досвід показує, що частота таких випадків не велика (1,6 %), частіше має відношення до статевих хромосом і про це слід пам'ятати.

Всім чоловікам з патоспермією перед ІКСІ треба проводити генетичне обстеження і каріотипування. Дуже дискусійним є питання про вроджені аномалії. Здається, що програми ЗІВ та ІКСІ підвищують на 1 – 2 % частоту патологій. Не зрозуміло, наскільки вроджені вади розвитку асоційовані з багатоплідною вагітністю та передчасними родами. Треба також взяти до уваги, що діти, народжені після ЗІВ в 2,6 разів частіше мають меншу вагу, ніж діти природного зачаття. Необхідно проводити і далі моніторинг, виконувати методики лише за медичними показаннями.

ГЛАВА 11

ДОПОМІЖНЕ ЗАПЛІДНЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

Допоміжне запліднення (**Assisted fertilization**) базується на мікроманіпуляціях і включає три процедури, розроблені, аби допомогти спермію проникнути в ооцит (Van Steirtegham AC, et al., 1993).

- Перша маніпуляція - **zona drilling**, при якій в *zona pellucida* «свердлять» маленькі отвори, аби дозволити спермію легший доступ в ооцит. Цей технічний прийом дозволяє ооциту природно відібрати спермій.

- Друга маніпуляція називається субзональною інсемінацією - **subzonal insemination (SUZI)**. У цій процедурі, відбирають п'ять спермій і вводять безпосередньо під *zona pellucida* з надією, що один з них візьме участь в заплідненні.

- Третю процедуру називають інтрацитоплазматичною ін'єкцією одного спермія - **intracytoplasmic single sperm injection (ICSI)** і базується на виборі і розміщенню єдиного спермія безпосередньо в цитоплазмі ооциту. Процедура ICSI дійсно запобігає попаданню в ооцит більше одного спермія, але селекція найякіснішого спермія, аспірація його в мікропіпетку і введення в цитоплазму ооциту технічно занадто складна.

Всі ці процедури виконуються, коли запліднення погане або відсутнє, з надією що навіть при малому числі спермій можна розраховувати на запліднення. Ці процедури більше не вважаються експериментальними, вони повноправно ввійшли в клінічну практику клінік ДРТ, але рекомендується генетичне обстеження для пар, що вибирають ці методи. Мікроманіпуляції для деяких пар є альтернативою лікуванню методом ІСД.

Ще одна мікроманіпуляція носить назву **assisted hatching** – допоміжний хетчинг блискучої оболонки. Ця процедура передбачає, що у деяких пар вагітність не настає тому, що *zona pellucida* дуже товста, аби ембріон міг прорватися і це запобігає імплантації. Вважають, що створюючи штучний розрив в *zona pellucida* перед перенесенням заплідненої яйцеклітини в матку, це допомагає імплантації.

Сурогатне материнство

Гендерне СМ

Замісна (сурогатна) мати - жінка, якій проводиться інсеминація спермою чоловіка, який не є її чоловіком, це носить назву гендерне сурогатне материнство. СМ виношує вагітність, народжує дитину, потім повертає її чоловікові – генетичному батькові; його дружина усиновляє дитя. Гендерні СМ зазвичай необхідні тоді, коли у жінки видалені яєчники і у неї ж видалена матка. СМ може бути подругою, родичкою, або незнайомою для єдиної мети - стати вагітною, виносити вагітність і народити дитя для пари - замовників. Оскільки гендерна СМ виношує дитину, яка є наполовину її генетичною, ця процедура включає багато соціальних, етичних і юридичних проблем. Заздалегідь необхідно отримати пораду юриста і психолога. В Україні немає прямої заборони на програму гендерного СМ, проте Українська Асоціація Репродуктивної Медицини не рекомендує використовувати цю програму, враховуючи, що СМ повинна буде віддати батькам – замовникам свою не тільки кровну, але і генетичну дитину.

Гестаційне СМ

Гестаційне сурогатне материнство – коли жінці переносять в матку ембріони, зачаті подружжям, а вона виношує вагітність і народжує дитину для цієї пари. На відміну від гендерного СМ, при гестаційному виношуванні не використовується власна яйцеклітина сурогатної матері і СМ не має генетичної спорідненості з виношуваним дитям. Проводиться традиційна методика ЗІВ (запліднення ін вітро - у пробірці) і ембріон переноситься в матку СМ. Після того, як народжується дитина, гестаційна СМ повертає дит парі - замовникам. Зазвичай гестаційного материнства потребують жінки, у яких видалили матку, але є принаймні один працюючий яєчник. Альтернативно, жінка може мати стан матки, при якому неможливо їй виносити вагітність, або у жінки є медична ситуація, при якій виношування вагітності пов'язане з недопустимим ризиком для її життя. СМ може бути подругою, родичкою або незнайомою, ідентифікованою з єдиної причини – виношування вагітності, яка не є

генетично її власною. Заздалегідь необхідно отримати пораду юриста і психолога.

Донація ооцитів

Донор ооцитів - жінка, якій виконується процедура здобуття ооцитів, які будуть використані для того, щоб інша жінка – реципієнт могла стати вагітною. Яйцеклітини донора запліднюються спермою чоловіка реципієнтки. Проводиться синхронізація циклів донора і реципієнтки і отримані ембріони переносять в матку реципієнтки для індукування вагітності. У програмі ДО реципієнтка повинна мати матку, але не обов'язково мати яєчники.

Показання для ДО – передчасна менопауза (до 40 років) і генетичні хвороби, які жінка не хоче передати в спадок своїм дітям. В останні роки, в зв'язку з успіхами репродуктивної медицини, кількість жінок, які потребують ДО збільшилася за рахунок жінок в перименопаузі, або навіть в природній менопаузі, які бажають мати вагітність, використовуючи програму ДО.

Донори зазвичай розділяються на дві категорії: анонімні і відомі. Проте, пропонують внести до списку трьох типів донорів ооцитів, аби відобразити поточні тенденції: **невідомі, відомі, і дуже добре відомі.**

Невідомі або анонімні донори - жінки, які ніколи не зустрічаються з реципієнткою.

Відомі донори - або, можливо, ідентифіковані донори, це незнайомі раніше жінки - донори, яких знайшла реципієнтка для єдиної мети, - забезпечити здобуття ооцитів. Вони не анонімні, але не мали раніше жодних стосунків з реципієнткою.

Добре відомі донори - близькі друзі або родичі, які знають реципієнтку протягом довгого часу. Так само, як з гендерним і гестаційним сурогатним материнством, необхідна юридична і психологічна підтримка.

Пацієнтки, які потребують донації ооцитів і у яких є випадіння функції яєчників або менопауза, можуть почати цикл у будь-який час, використовуючи протокол ініціації циклу стимуляції (Таблиця 1.2). Пацієнтки, одержуючі донорські ооцити для інших цілей, чим випадання функції яєчників, або у яких час від часу є менструації, можуть застосувати такий протокол. Реципієнтка

вимірює базальну температуру. На 21 день циклу реципієнтки, якщо є підвищення БТ принаймні 4 дні, необхідно визначити рівень Прогестерону в сироватці крові. Якщо сталася овуляція, що, як вважають, підтверджується підвищенням БТ або рівнем Прогестерону більш ніж 4 нанограм/мл, реципієнта приймає в/мязово 3.75 міліграм депо-Гн-РГ (декапептіл, або діферелін).

Таблиця 1.2. Варіант протоколу ініціації циклу стимуляції.

Цикл лікування

	День циклу	Доза
1. Естрадіол (прогінова)	1-5	2 мг/ день
	*6-9	2 мг/ день 12 година
	10-13	2 мг/ день 8 година
	**14-28	2 мг/ день 12 година
2. Прогестерон	15	50 міліграм
	16-23	100 міліграм щодня

- *День 6 - день, коли донор починає лікування гонадотропінами або день перед

- прийомом кломіфена цитрату, який призначають з початку стимуляції

**День 14 - день введення ХГ донору ооцитів.

Після десенситизації гіпофіза і визначення рівня естрадіолу сироватки крові менше 50 pg/ml, дослідження вагінальним ультразвуком, починають стимуляцію яєчників. Рівень Е2 може бути визначений на 11 і 21 дні циклу, а рівень Прогестерону в сироватці крові на 21 день циклу реципієнтки. УЗД ендометрію може бути корисне в деяких обставинах. Через 6 годин після ін'єкції можна брати кров для визначення рівня Прогестерону в сироватці крові. Коли ініційований цикл донора відміняється, реципієнтка повинна отримати другу дозу депо- ГнРГ 3.75 міліграм через 21 - 28 днів після першої дози. Якщо донор починає отримувати гонадотропіни (або кломіфен), реципієнтка повинна отримувати щодня підшкірно ін'єкції 0.5 міліграм ГнРГ, введення якого продовжують, поки донорові не буде введена тригерна доза ХГ.

Якщо програма ДО виконується спільно з циклом ГІФТ, застосовується той же протокол, що і для ЗІВ, за винятком того, що дозування Прогестерону 50

мг/день проводиться в день процедури ГІФТ і продовжується протягом 3 днів. Дозу Прогестерону збільшують до 100 мг/день на четвертий день після процедури ГІФТ і продовжують до встановлення вагітності.

Якщо реципієнтка стає вагітною, вводять Прогестерон в/м по 100 мг/день в 9:00 ранку, і один раз 400 міліграм Прогестерону у вагінальних свічках в 21:00 щодня. В подальшому дозу зменшують до 2 міліграм щоденно. Лікування припиняють через 14 тижнів після ембріотрансфера.

Ця глава дала визначення деяким процедурам в допоміжних репродуктивних технологіях. Звичайно, варто сподіватися, що викладений матеріал забезпечить краще розуміння цих складних технологій, у тому числі методики донації репродуктивних клітин і ембріонів.

МОДУЛЬ 3. АЛГОРИТМ ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

СЕМІНАР 1. Допоміжні репродуктивні технології: терапевтичне запліднення, ооцити і сперма донорів, заморожені ембріони, багато що інше.

Дорога до планування сім'ї і зачаття нерідко проходить через кабінети фахівців, які професійно займаються проблемами безпліддя. На цій дорозі ти можеш відчути себе Алісою в Задзеркаллі, що увійшла до незвичайного світу, де лікарі і ліки мають владу над овуляцією – з точністю, що перевершує точність запуску космічного корабля; де сперму твого партнера витягуватимуть, промиють і введуть за допомогою стерильного катетера, а плановане зачаття здійснюється не в темних просторах твоєї матки, а в спеціальному лабораторному посуді, де створюються умови, максимально близькі до таких в матці.

Ти раптом заговориш на новій мові: цикли, стимуляція овуляції, кріоконсервація, ембріотрансфер. У твоєму розкладі з'явиться те, що ти ніколи не планувала раніше: гормональний пік, перевірка овуляції, секс в розраховані доктором години. Ви з партнером вирушаєте в пригороду, повну емоційних зльотів і падінь. «Лікування безпліддя не так фізично інвазивне, як хірургія, як відкриті операції на серці. Але емоційно воно набагато сильніше захоплює вас», - говорить Ерік Саррі, доктор мед. наук, директор Центру репродуктивної

медицини в Колорадо і президент товариства допоміжних репродуктивних технологій. – «Цей процес емоційно дуже складний, який би метод ви не вибрали – низько технологічний або високо технологічний. Надзвичайно важливе спілкування в парі. Взаємна рішучість і мотивація також допоможуть в процесі пошуку шансу отримати дитя в сім'ю».

Крім того, потрібно враховувати можливість народження кількох дітей. Багатоплідну вагітність сучасні фахівці репродуктивної медицини розглядають як ускладнення методик ДРТ. Проте, хоча ризик народження двійнят або трійнят знижується, але він як і раніше досить великий. Дуже важливо вивчити ваш попередній досвід лікування безпліддя. Інколи навіть потрібно тверезо оцінити, чи дійсно ви бажаєте продовжувати лікування. Розібравшись в своїх відчуттях і поговоривши з партнером, ваша сім'я зможе краще скористатися методами, про які далі коротко піде мова.

На мові репродуктивної медицини лікування полягає в строго контрольованих і обчислених за часом ряду етапів: прийом препаратів, які сприяють дозріванню яйцеклітин (ооцитів) і які викликають овуляцію. Що потім – аспірація під контролем УЗД з яєчників фолікулярної рідини, пошук ооцитів, які після спеціальної підготовки об'єднуються із сперміями партнера для того, щоб настало запліднення. Далі проводиться контроль наявності запліднення і дроблення ембріонів і, нарешті, перенесення (трансфер) ембріонів в матку для подальшої їх імплантації. Чиї яйцеклітини і чия сперма? Як правило, допоміжні репродуктивні технології мають на увазі використання репродуктивних клітин обох партнерів, у ряді випадків використовуються ооцити або сперма донорів

Що ж таке ДРТ?

Допоміжні репродуктивні технології – це методики лікування безпліддя, при яких маніпуляції з репродуктивними клітками, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних кліток, процеси запліднення і розвитку ембріонів до їх перенесення в матку реципієнтки, здійснюються в умовах ін вітро.

Низькотехнологічні методи

Мають на увазі лише маніпуляції із спермою (інсемінація) або стимуляція овуляції препаратами. Можливо одному або обом партнером потрібний лише такий метод, але залежно від багатьох причин – віку жінки і того, як довго вона намагалася завагітніти, фахівець з безпліддя може відразу перевести пацієнтку на один з методів допоміжних репродуктивних технологій.

Внутрішньоматкова інсемінація

Цей метод має на увазі здобуття сперми після 2-5 днів сексуальної абстиненції, потім її спеціальну обробку - «промивання» в лабораторії, аби очистити її від зайвих складових, інколи відділяють менш активні спермії. Потім концентровану суспензію спермій за допомогою тонкого еластичного катетера вводять:

- у шийку матки – інтрацервікальна інсемінація (ІЦІ);
- безпосередньо у матку жінки –внутріматкова інсемінація. Інсемінація здійснюється у момент виходу яйцеклітини, а саме запліднення настає в природних умовах репродуктивного тракту жінки. Часто цій процедурі передують стимуляція овуляції. Зараз практично виконується лише ВМІ, як процедура з більшими шансами на успіх настання вагітності. Якщо ВМІ виконується сперміями чоловіка, говорять про ІСЧ, якщо використовуються спермії донора – ІСД.

Кому це підходить? Жінкам, у яких безпліддя викликане, наприклад, ендометріозом або порушеннями виділень цервікального слизу. Також може застосовуватися при патоспермії (понижених показниках спермограми) у чоловіка. Показання і умови виконання програми ВМІ вам детально пояснить лікар.

Вірогідність успіху. Частота настання вагітності залежить від дуже великого числа чинників. Проте навіть 4-8% на цикл при ІСЧ і біля 30% в циклах ІСД можна вважати не поганим успіхом. Рекомендується проводити 3 – 4 цикли інсемінації. За відсутності ефекту необхідно обговорювати використання інших методик ДРТ.

Вартість. Від 200 доларів, якщо жінка не приймає препарати для стимуляції овуляції. Близько 500 доларів за цикл і більше, якщо пацієнтка приймає препарати і знаходиться під спостереженням для визначення овуляції.

Високотехнологічні методи

Здорові «дітки з пробірки» після запліднення ін вітро

Перше в світі «дитя з пробірки» - Луїза з'явилася на світ в Англії 25 липня 1978 року. Перше дитя - дівчинка після ЗІВ в Україні (м. Харків) народилася 19 березня 1991 року. По теперішній час за допомогою методики ЗІВ в світі народилися більше трьох мільйонів малят, і лікарі зробили вивід, що діти, зачаті в умовах ін вітро, не більш схильні до ризику для здоров'я, ніж зачаті природним способом. Деякі фахівці вважають, що після ЗІВ є підвищена небезпека викидня і можливість того, що немовля може народитися з пониженою масою тіла.

Треба знати. Організми жінок різні і фахівцями обов'язково враховуються особливості стану їх здоров'я, тому прагнуть, щоб зробити мінімальною вірогідність побічних ефектів. Під час виконання процедур можливий дискомфорт, проте спільно з лікарем можна усунути і це явище. Пам'ятайте, що всі маніпуляції і процедури при необхідності можна знеболити.

Стимуляція овуляції.

Що це таке? З медичної точки зору – це прийом препаратів, таких як кломіфена цитрат або ін'єкції гонадотропінів (урінарних або рекомбінантних), які стимулюють ріст фолікулів і дозрівання яйцеклітин в яєчниках. За допомогою цієї технології дозріває декілька яйцеклітин, здатних до запліднення, що підвищує шанси завагітніти – будь то за допомогою старого доброго сексу (так зване контрольоване зачаття) або шляхом виконання методик допоміжних репродуктивних технологій. Крім того, стимуляція овуляції дозволяє досить точно розрахувати час овуляції, або час маніпуляції для здобуття ооцитів, що значним чином підвищує шанси на настання вагітності.

Кому це підійде? Парам, яким не допомогло низько технологічне лікування, у яких є проблема з боку чоловіка або нез'ясовне безпліддя, а також жінкам з видаленими або блокованими фалопієвими трубами, коли природа

безсила і лише методики ДРТ дадуть реальний шанс отримати таку бажану вагітність. Лише фахівці здатні вирішити весь комплекс проблем у конкретної безплідної подружньої пари:

- Визначити показання для використання методик ДРТ;
- З'ясувати, чи немає протипоказань;
- Погоджувати з подружжям методику лікування в конкретному циклі;
- Переконатися в наявності повного забезпечення виконання програми;
- Обговорити з пацієнтами ризик можливих ускладнень.

Техніка проведення. На підготовчому етапі проводять аналіз сперми і за допомогою ультразвука перевіряють розміри матки. Це допоможе потім лікареві успішно зробити ембріотрансфер.

- **Контрольована стимуляція яєчників** – впродовж 7-10 днів жінка приймає препарати для стимуляції росту фолікулів і дозрівання ооцитів. Зазвичай ці препарати вводяться щодня самотійно, після детальної інструкції клініциста. Аналіз крові показує рівень гормонів естрадіолу і прогестерону, регулярно проводиться УЗД-моніторинг для визначення темпу розвитку фолікулів яєчників, в яких дозрівають яйцеклітини.
- Отримують яйцеклітини і сперму. Внутрішньом'язове введення хоріонічного гонадотропіну стимулює дозрівання ооцитів у фолікулах. Через 35-37 годин після ін'єкції ХГ, лікар вводить тонку порожнисту голку через стінку піхви в яєчники під контролем УЗД і акуратно забирає фолікулярну рідину з кожного фолікула. Потім ембріолог збирає ооцити і переносить їх в спеціальних живильних середовищах в CO₂ інкубатор (частіше отримують від 10 до 15 яйцеклітин).

На етапі отримання ооцитів можливий дискомфорт. Впродовж деякого часу (1-2 години) жінка знаходиться в клініці під контролем фахівців і всі питання вирішує з лікарем. Поки жінка проходить процедуру отримання яйцеклітин, її партнер вносить свій вклад – отримує сперму і передає в лабораторію.

- **Запліднення.** Яйцеклітини і спермії – зазвичай 50-100 тисяч сперміїв на яйцеклітину, - поміщаються в спеціальну лабораторну посуду для культивування. Після 24 годин ембріолог перевіряє наявність запліднення і

дроблення. Якщо запліднення пройшло дуже успішно, а після ембріотрансферу залишилися якісні ембріони, декілька ембріонів можна заморозити – ця технологія називається кріоконсервація ембріонів. При необхідності ними можна скористатися в наступні цикли.

- **Ембріотрансфер.** Якщо запліднення пройшло успішно, через 2-3 дні ембріони виймають з інкубатора, поміщають в тонкий еластичний катетер і переносять в матку реципієнтки. (Лікар вводить катетер через шийку матки до середини порожнини матки).

Скільки ембріонів? Згідно інструкції, в США у віці 35 років і менше вводять до двох ембріонів, у віці 33-37 років – 2-3 ембріони, у віці 38-40 років – не більше чотирьох і не більше п'яти – у віці від 40 і старше. Після ЕТ лікар стежить за рівнем гормону прогестерону. У Європі багато країн ввели правило перенесення в матку одного селективного ембріона. В Україні провідні Центри ДРТ вводять не більше 2 ембріонів і в окремих випадках за згодою подружжя вводять 3 ембріони, згідно з Наказом МОЗУ № 771 від 23 грудня 2008 року. Через 10-14 днів після ЕТ проводять тест на вагітність.

Вірогідність успіху. У жінок, чия проблема зводиться лише до порушень овуляції – приблизно в 80% удається отримати якісні ооцити. У програмах ЗІВ і ІКСІ вдається отримати частоту настання вагітності в межах від 30 % до 50 %.

Вартість. Від 3 до 4 тисяч доларів за цикл, залежно від використаних препаратів.

Треба знати. Лікарські препарати, які використовують для лікування безпліддя, можуть викликати деякі побічні ефекти і ризики –от багатоплідних вагітностей і розвитку кіст яєчників до рідкого, але небезпечного синдрому гіперстимуляції яєчників, що викликає різною мірою здуття живота, болі, нудоту, блювоту, набір ваги і рідини в черевній порожнині. Будь-яке ускладнення і побічний ефект необхідно ретельно обговорити з лікарем. Необхідно пам'ятати, що звернення із зверненням до лікаря, який веде лікувальну програму, може привести до непередбачуваних наслідків.

СЕМІНАР 2. Введення одного спермія в цитоплазму ооцита)

Що це таке? Один спермій вводиться в цитоплазму зрілої яйцеклітини, отриманої після стимуляції овуляції. Цей революційний підхід мікроманіпуляційної техніки дозволяє мати потомство чоловікам з важкими формами патоспермії, раніше приречених на безпліддя, або використання сперми донора.

Кому це підійде? Парам, які не можуть завагітніти внаслідок чоловічого чинника безпліддя. Це може бути пов'язано з низькою концентрацією спермійів, відсутністю спермійів в еякуляті, відхиленнями від норми в будові, формі або функціях спермійів, проблемами їх проникнення в ооцит.

Техніка проведення. Отримання спермійів для ІКСІ може здійснюватися з еякулята, маніпуляцій ними методами за допомогою голки. Жіночі яйцеклітини забираються після стимуляції овуляції, як це робиться в програмі ЗІВ. В кожну зрілу яйцеклітину вводиться один спермій. Контроль запліднення, розвиток ембріонів, відбір для ембріотрансферу виконується так само, як і при заплідненні ін вітро. Залежно від віку жінки можна переносити в матку реципиентки 1 або 2, а за узгодженням з подружжям і 3 ембріонів.

Вірогідність успіху. Приблизно 30% - 40 % народжень при ІКСІ, як і при ЗІВ.

Вартість. В межах 1000 доларів додатково до вартості програми ЗІВ.

Треба знати. Отримання спермійів з яєчок або їх придатків за допомогою голки не болюча процедура, але виконується із знеболенням. Після закінчення маніпуляції може бути опухання і дискомфорт, тому потрібно бути у контакті з лікарем, аби своєчасно надати допомогу при необхідності. Таке лікування практикується з 1992 року. Перше дитя в Україні (Київ) за програмою ІКСІ (дівчинка народилася в 1997 році) було отримане фахівцями Інституту Репродуктивної Медицини (ІРМ). Вже багато тисяч дітей народилося після ІКСІ з використанням спермійів з еякулята, яєчка або епідідімуса (придатка яєчка). У дітей не було виявлено істотних порушень в розвитку в порівнянні з дітьми, народженими після ЗІВ і зачатими природним шляхом.

СЕМІНАР 3. Використання донорських яйцеклітин

Що це таке? Запліднення ін вітро з використанням яйцеклітин іншої жінки - донора. Донорські яйцеклітини запліднюються спермою партнера і вводяться в матку пацієнтки. При цьому для чоловіка дитя буде генетичним, а для жінки – кровним, але не генетичним.

Кому це підійде? Використання донорських яйцеклітин дозволило мати дитя жінкам без яєчників або з яєчниками, що не функціонують внаслідок патологічних процесів. Сьогодні очевидний факт, що за відсутності або функціональній неповноцінності яєчників єдиним методом досягнення вагітності є використання донорських яйцеклітин. Донація ооцитів показана також за ситуації, коли у жінки є генетичні порушення, які можуть передаватися потомству, а також безуспішність спроб отримання власних нормальних ооцитів. Обов'язковою є інформована добровільна згода всіх учасників програми оводонації і оформлення відповідних нормативних документів.

Вірогідність успіху. Близько 50 – 60 %. Донорські яйцеклітини зазвичай беруться у молодих жінок, які дають більше шансів завагітніти, ніж у жінок за 35 років може наступити вагітність на основі власних яйцеклітин.

Вартість. У Росії і в Україні оплата програми донації ооцитів знаходиться в межах від 3000 до 5000 доларів: сюди входить традиційна програма ЗІВ і вартість багатопланової і неймовірно складної підготовки, отримання і використання донорських яйцеклітин.

Техніка проведення. Пошук донора – це звичайно або хтось із знайомих, або його рекомендує агентство по підбору донорів, або клініка, Програма має декілька етапів, без виконання якого-небудь з них завдання стає не здійснимим. Для деяких пар важливо, аби донор була фізично схожий на одного з батьків, аби була однієї з ними раси, релігії і статури. Донор проходить повний цикл медичного обстеження на предмет сексуально трансмісивних інфекцій а також психологічне тестування. Потім донору проводиться контрольована стимуляція яєчників, отримання яйцеклітин. Для запліднення, як правило, береться сперма партнера, а реципієнту проводиться гормональна підготовка матки для

перенесення і імплантації ембріонів. Потім, після отримання ембріонів проводиться ембріотрансфер.

Треба знати. Не будучи пов'язані з дитям генетично, пацієнтка виношуватиме дитя в своєму організмі, з якого він візьме для свого росту і розвитку абсолютне все необхідне, що генетично детерміноване. Пацієнти не повинні відчувати смутку і розгубленості, тому що чекають народження власного, бажаного дитяти.

СЕМІНАР 4. Сурогатне материнство.

Що це таке? Ембріон пари поміщається в донорську матку. При успішній процедурі сурогатна мати виношує і народжує дитяти для пари.

Кому це підійде? Жінкам з видаленою маткою або перев'язаними фаллопієвими трубами, важким рубцюванням тканин, вродженими відхиленнями або іншими порушеннями, які не дозволяють матці виношувати плід, а також жінки з серйозними проблемами здоров'я, що робить виношування дитяти ризикованим і небезпечним для її власного життя.

Вірогідність успіху. Успіх процедури залежить від віку генетичної матері і здоров'я її яйцеклітин. Народжуваність при виношуванні плоду сурогатною матір'ю складає 37% при віці 35 років, 28% при віці 38 років і 26% при віці 40 років. Ці показники значно варіюють від клініки до клініки.

Вартість. Від 5 тисяч доларів. Сюди входять медичні і юридичні витрати. Послуги агентства і сурогатної матері не мають регламентованих рекомендацій. Вважається загальноприйнятим в більшості країн світу, що альтруїстична суррогатність - єдино прийнятна форма. Потрібно відшкодовувати компенсацію медичних витрат протягом вагітності і лікування ускладнень, безпосередньо пов'язаних з вагітністю, які не охоплені національною службою охорони здоров'я або медичним страхуванням. Також потрібно дати компенсацію за пов'язані з вагітністю витрати, так само як і за втрату фактичного (але не потенційного) доходу, якщо це не охоплено національною системою соціального забезпечення.

Техніка проведення. Генетичній матері проводиться контрольована стимуляція овуляції. У неї отримують яйцеклітини, її партнер здає сперму.

Яйцеклітини запліднюються в лабораторії по методиці ЗІВ або ІКСІ. В цей час проводять синхронізацію готовності матки сурогатної матері (вводяться естрогени і прогестерон), аби підготуватися до перенесення ембріонів (один або два) в матку, де може відбутися їх імплантація, тобто, приживлення.

Треба знати. Виношування дитини сурогатною матір'ю – складний процес, в якому може знадобитися консультація психолога і юриста. Вагітність проходить під обов'язковим постійним контролем жіночої консультації.

Перенесення замороженого ембріона

Що це таке? Ембріони, отримані в програмі ЗІВ або ІКСІ з власних або донорських яйцеклітин і сперми чоловіка або донора, були кріоконсервовані (заморожені), а потім відтаяні і перенесені в матку.

Кому це підійде? Будь-яка жінка, що вибрала кріоконсервацію, як метод збереження не використаних в лікувальному циклі ембріонів.

Вірогідність успіху. Близько 25% народжень на ембріотрансфери. Перша дівчинка в Інституті Репродуктивної Медицини народилася 27 жовтня 2003 року. У мами вагітність настала після перенесення в матку відтаяного ембріона, який зберігався в Кріобанк ІРМ протягом 6 місяців при температурі мінус 196 градусів Цельсія.

Вартість. Ця процедура додає приблизно 300 доларів до вартості методик ДРТ, де були отримані в достатній кількості ембріони. Вартість кріо-програм, наприклад, в США не порівняна з нашими цінами, там оплачують ще 2-3 тисячі доларів за заморожування, відтавання і перенос ембріонів.

Техніка проведення. Перед проведенням процедури перенесення в матку ембріонів, відтаяних після кріоконсервації і зберігання (максимально до 5 років), потрібно пройти повне обстеження, перелік необхідних аналізів в різних клініках приблизно однаковий. Для підготовки матки до ембріотрансферу проводиться гормональна терапія. Слід пам'ятати, що не всі ембріони виживуть після кріоконсервації. Для ембріотрансферу виберуть самі кращі ембріони.

Треба знати. При тому, що заморожування ембріонів – поширена перевірена практика в репродуктивній медицині, заморожування незапліднених

яйцеклітин (наприклад, молодих жінок, які проходять протиракову терапію) – все ще вважається надзвичайно складною проблемою.

За і проти ембріонів з пробірки

Пренатальна генетична діагностика – відносно нова технологія, при якій з ембріона, що містить 4-10 кліток, вилучається одна. Тест її ДНК дозволяє виявити вроджені хвороби і порушення до того, як ембріон введуть в матку. Такий тест зазвичай рекомендують, коли хтось з партнерів або вони обоє мають серйозні генетичні проблеми, які можуть передаватися дитині.

Зазвичай, батьки також проходять генетичні тестування. (Важливо пам'ятати, що не всі вроджені хвороби можна діагностувати). З кількох причин ПГД неоднозначно: по-перше, якщо виявлений генетичний дефект, ембріон не можна переносити, а по-друге, цю процедуру можна використовувати для визначення статі дитини, що для не медичної мети заборонено.

МОДУЛЬ 4. АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК В ПРОГРАМАХ ДРТ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

Всім пацієнткам програм ДРТ треба уважно ознайомитися з представленою інформацією. При проходженні етапів лікування ми рекомендуємо Вам ще раз перечитати ті розділи, які Ви вже читали раніше, і з приводу яких у Вас виникали хоч які сумніви і не вияснені питання. При переході до відповідних етапів лікування Ви зможете поставити своєму лікарю питання, що хвилюють Вас, і своєчасно вирішити виникаючі проблеми.

Треба пам'ятати, що у кожної пацієнтки – свій індивідуальний відклик на отримані в процесі лікування медичні препарати, і що кожен подальший цикл лікування відрізняється від попереднього. Це означає, що насправді відклик Вашого організму відрізнятиметься від відклику інших пацієнток на одні і ті ж препарати. В кожному із подальших циклів лікування Ваш організм може відкликатися по-іншому, тобто, не так, як в попередньому циклі ДРТ. У зв'язку з цим Ваше обстеження, лікування і, відповідно, його результати, можуть відрізнятися від такого інших пацієнток. Переконливо просимо не порівнювати результати Вашого обстеження і лікування, що проводиться, а також плановане в

майбутньому лікування з результатами обстеження і лікування, отриманими у інших пацієнток. Хоча Ви і можете знайти багато подібного з ними, будь ласка, пам'ятаєте про те, що програма лікування безпліддя методиками ДРТ завжди персоніфікована і є особистою справою кожної пари. Більшість пацієнток відчують незручності і ніяковість при прилюдному обговоренні їх особистих проблем.

Інформація, що міститься в цих рекомендаціях, повинна допомогти Вам в процесі лікування методиками ДРТ.

СЕМІНАР 1. Рекомендації перед початком лікування

Якщо Ви плануєте лікування методом запліднення ін вітро, приблизно за 1–2 місяці до початку циклу проведення програми ЗІВ, рекомендується разом з чоловіком звернутися до лікаря і вияснити питання, що цікавлять Вас. На прийомі повторно оцінюються результати проведеного попереднього обстеження, що включає: огляд на кріслі, УЗД, гормональне обстеження, визначення збудників сексуально трансмісивних захворювань, тобто стандартного обстеження для пацієнтів перед лікуванням методом ЗІВ. За показаннями проводяться додаткові методи обстеження. Вам будуть видані для ознайомлення і оформлення «Заява-зобов'язання» та «Договір» на проведення лікувального циклу методом ЗІВ (включаючи методи ІКСІ, допоміжний хэтчинг, видалення фрагментації з ембріона). Форми угод сторін на проведення кожної процедури мають бути підписані Вами і Вашим партнером до початку лікувального циклу. Під час прийому лікар перегляне зібрані документи і допоможе Вам отримати відповідь на будь-які питання, які залишилися для Вас або Вашого партнера не до кінця зрозумілими. Однією з умов для початку лікування методом ЗІВ є оберігання від вагітності в циклі, в якому починається лікування з використанням не гормональних, а бар'єрних методів контрацепції (презерватив).

Заходи, які сприяють підвищенню шансів на успіх в лікувальному циклі

Для жінок:

1. Уникайте, по можливості, прийому будь-яких лікарських препаратів. Якщо Вам призначені іншим лікарем будь-які лікарські препарати, Ви повинні повідомити Вашого лікаря до початку лікування.
2. Виключіть куріння і прийом алкоголю.
3. Максимально обмежити вживання кави і напоїв, які мають кофеїн (не більш 2-х чашок в день).
4. Уникайте в лікувальному циклі ДРТ змін в харчовому раціоні і дієт з метою зниження маси тіла.
5. Утримуйтеся від статевих контактів за 3–4 дні до пункції фолікулів, а в подальшому і після перенесення ембріонів аж до дня проведення тесту на вагітність (детальні рекомендації Вам будуть надані у виписці в день перенесення ембріонів).
6. Звичайне фізичне навантаження, як і заняття фізичними вправами, не протипоказані до тих пір, поки збільшені в результаті лікування яєчники не створюватимуть певний дискомфорт. Будьте обережні.
7. В лікувальному циклі треба уникати гарячих ванн, відвідин лазень і саун.
8. Постарайтеся уникати спілкування з хворими гострими респіраторними вірусними інфекціями, уникайте переохолоджень. В разі підвищення температури тіла, появи симптомів простуди, негайно повідомите Вашого лікаря.

Для чоловіків:

1. Підвищення температури тіла понад 38°C за 1 – 2 місяці до процедури ЗІВ/ІКСІ може негативно впливати на якість сперми. При будь-якому захворюванні, що супроводжується підвищенням температури тіла, треба поінформувати лікаря, який виконує програму ДРТ.
2. Не рекомендуються відвідувати лазню та сауну, принаймні, протягом 3 місяців до початку лікування, оскільки підвищена температура може несприятливо впливати на якість сперми; будь ласка, утримуйтеся від їх відвідання.

3. Прийом лікарських препаратів, алкоголь і куріння сигарет мають бути, по можливості, повністю виключені до початку лікування методами ДРТ.
4. Не починайте яких-небудь нових спортивних занять або занять, пов'язаних з важкими фізичними навантаженнями протягом 3-х місяців до початку програми ДРТ. Якщо Ви займаєтеся бігом, будь ласка, постарайтеся перейти на ходьбу без перевантажень.
5. Утримуйтеся від носіння тісної нижньої білизни.
6. Утримуйтеся від статевих контактів, принаймні, 3 дні, але не більше 7 днів до збору сперми (в день пункції фолікулів).

Для дружини і чоловіка:

При появі генітальної герпетичної інфекції, треба повідомити лікаря про появу симптомів: загальне нездужання, загальна слабкість, невмотивована втома, гострі прояви захворювання або висипань, що гояться. Майте на увазі, що незалежно від того, чоловік або дружина страждають генітальним герпесом, будь-яка з вказаних стадій герпетичної інфекції буде підставою для негайного припинення лікування методами ДРТ і проведення лікування.

СЕМІНАР 2. Початок програми допоміжних репродуктивних технологій

Напередодні початку програми ДРТ за 7 – 10 днів до менструації пацієнтка повинна записатися на прийом, щоб лікар провів УЗД органів малого тазу і оцінив стан яєчників і товщину ендометрія (слизистої оболонки матки). Після того, як лікар упевниться у нормальному стані яєчників (відсутності кіст яєчників) і ендометрія, за наявності необхідних офіційних документів (Заявобов'язання і Договір на надання медичної допомоги вказаним методом лікування, підписані обома партнерами) і результатів обстежень, лікар приймає пацієнтку на програму (лікувальний цикл ДРТ).

Пацієнтка отримує індивідуальний лист призначень, детально пояснюються правила введення лікарських препаратів і “спосіб життя” впродовж лікувального циклу ДРТ. На кожен подальший прийом пацієнтці слід приходити з листом призначень. У листі призначень вказується П.І.Б.

пацієнтки, її вік, номер амбулаторної карти і детально розписується вся схема лікування: назва препаратів, добові дози, кратність і послідовність їх введення, дата кожного подальшого відвідування лікаря. При проведенні лікувального циклу обоє, і жінка і чоловік, повинні строго виконувати всі призначення і рекомендації лікаря, і приходити на моніторинговий огляд в призначений час.

Кожний етап лікування методами ДРТ пацієнтка оплачує заздалегіть. Лікування, що проводиться, може бути припинене на будь-якому етапі, якщо лікар вважає, що шанси на успішне його завершення і здобуття добрих результатів будуть у край низькі, настали ускладнення, які унеможливають успішне завершення програми ДРТ, або коли пацієнти припинили фінансування програми. Якщо пацієнтка знімається з програми, то лікувальний заклад поверне гроші за непроведені етапи лікування.

СЕМІНАР 3. Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ)

Її мета – отримати більше одного ооциту, тим самим збільшити шанси на настання вагітності. Для цього жінці призначають гормональні препарати, які викликають в її яєчниках одночасне дозрівання декількох фолікулів. У кожному з фолікулів дозріває одна яйцеклітина, які забирають під час пункції. Після запліднення яйцеклітин отримують декілька ембріонів. Чим більше було отримано ембріонів високої якості – тим більше шансів настання вагітності після їх перенесення в матку пацієнтки.

Основні препарати для контрольованої стимуляції яєчників:

1. Агоністи гонадотопін-релізінг гормона (а-ГнРГ) – Діферелін, Декапептіл;
2. Антагоністи гонадотопін-релізінг гормона (ант-ГнРГ) - Оргалутран, Цетротід;
3. Препарати людських менопаузальних гонадотропінів (лМГ) – Менопур, Фостімон;
4. Препарати ФСГ – Пурегон, ГОНАЛ-Ф, Бравель;
5. Препарати хоріонічного гонадотропіну людини (ХГ) – Прегніл, Хорагон.

Ці препарати призначаються згідно розробленим лікувальним схемам або “протоколам КСЯ”. В даний час у всьому світі розроблено і з успіхом

застосовується декілька таких “протоколів стимуляції яєчників”, що передбачають спільне або послідовне використання препаратів вказаних груп для досягнення основної мети стимуляції яєчників в циклах ЗІВ – дозрівання декількох оцитів в фолікулах. Перед початком стимуляції лікар разом з Вами обговорює найбільш підходящий саме для Вас протокол стимуляції.

Як правило, спочатку призначається а-ГнРГ (Діферелін, або Декапептіл) на 10 – 14 днів з середини другої фази попереднього циклу (21 день менструального циклу) для супресії спонтанної активності гіпофіза. Це ще не сама стимуляція, а лише підготовка яєчників до її проведення препаратами ЛМГ або ФСГ. Вона дуже важлива, оскільки підвищує ефективність стимуляції, що проводиться в подальшому, і дозволяє понизити дози препаратів ЛМГ (ФСГ), що призначаються, і, відповідно, вартість лікування. Це важливий аргумент, оскільки препарати, які використовуються в протоколах стимуляції програм ДРТ, проводяться виключно дорого вартісними гормональними препаратами. Початок введення а-ГнРГ зазвичай доводиться на 21-й день при 28-денному циклі або 23-й при 30-денному циклі і продовжується, в середньому, 10 – 14 днів, але можливо, і довше, якщо в цьому виникне необхідність. Ця схема стимуляції суперовуляції – сама традиційна, найбільш поширена і ефективна із всіх запропонованих на сьогодні. Вона носить назву “традиційного довгого” протоколу КСЯ. Можуть використовуватися і інші схеми стимуляції (ультракороткий, короткий, ультрадовгий та протоколи різних модифікацій), але вони використовуються значно рідше і, в основному, при неефективності стандартних “довгих” режимів, або за вибором лікаря. За 10 – 14 днів підготовки яєчників пацієнтка приходить на прийом до лікаря лише двічі: перед початком введення а-ГнРГ (1-й прийом, тобто безпосередньо введення в програму ЗІВ) і після закінчення цього терміну (2-й прийом). Звичайно, якщо не виникне яких-небудь непередбачених причин для додаткового відвідання лікаря.

Після того, як під дією а-ГнРГ буде досягнута необхідна міра супресії гіпофіза (що визначає лікар на другому прийомі по зниженню концентрації естрадіолу в крові і характерній ультразвуковій картині), лікар робить додаткові призначення. Доза а-ГнРГ зменшується удвічі і для стимуляції “пригнічених”

яєчників безпосередньо призначаються препарати гонадотропних гормонів “Менопур” або “Пурегон” (“Гонал-Ф”) додатково до а-ГнРГ на протязі 12–14 днів.

Описана вище схема – комплекс а-ГнРГ + ЛМГ (ФСГ) – дозволяє профілактизувати атрезію фолікулів, забезпечити їх синхронній розвиток, тим самим значно збільшити кількість преовуляторних фолікулів в яєчниках. В свою чергу, це дозволяє отримати достатню кількість зрілих ооцитів, запліднити їх, отримати ембріони високої якості і індукувати вагітність. Крім того, традиційний протокол дозволяє планувати лікувальний цикл з врахуванням побажань і потреб пацієнтки і клініки: “наблизити” або, навпаки, “відсунути” на декілька днів пункцію фолікулів для отримання зрілих ооцитів без побоювання, що це погіршить результати лікування.

Введення препаратів для КСЯ продовжується до призначення в середині циклу однократно препарату ХГ, який сприяє фінальному дозріванню яйцеклітин у фолікулах. Це дозволяє провести пункцію фолікулів на другому етапі лікування і отримати зрілі ооцити для подальшого продовження програми ЗІВ.

Перший день введення гонадотропнів вважається початком лікувального циклу ДРТ і відлік надалі ведеться саме від цього дня. Цим лікувальні цикли ДРТ відрізняються від інших лікувальних циклів, що використовуються в допоміжній репродукції (внутріматочна інсеминація спермою чоловіка чи донора), в яких стимуляція починається на 3 – 5-й день менструального циклу і без попереднього введення а-ГнРГ. Препарати діють на яєчники і стимулюють дозрівання фолікулів. Доза препарату, що вводиться, для стимуляції росту фолікулів підбирається індивідуально, з врахуванням віку жінки, її ваги і вихідного стану яєчників (оваріального резерву) і залежить від реакції яєчників на лікування, що проводиться. Цю реакцію оцінюють періодично по рівню статевих гормонів в сироватці крові (естрадіолу) і ультразвуковій картині (число і розміри фолікулів в кожному з яєчників, а також товщина ендометрія). Проведення УЗД і визначення концентрації естрадіолу в ході лікування

гормональними препаратами носять назву “ультразвукового і гормонального моніторингу”.

СЕМІНАР 4. Ультразвуковий і гормональний моніторинг

Організаційні моменти

УЗ-моніторинг проводиться лікарем, який веде лікувальну програму, а аналіз крові на гормони (естрадіол, прогестерон, ХГ) виконується в діагностичній лабораторії за направленням лікаря. Окремо моніторинг не оплачується, оскільки, його вартість входить як етап у вартість протоколу лікування. Частота проведення моніторингу встановлює лікар, залежно від отриманих результатів (УЗ картина і концентрація гормонів). Дата і час кожного слідуючого візиту до лікаря для проведення моніторингу вноситься до контрольного листка, що знаходиться на руках у пацієнтки. Як правило, число відвідань в лікувальному циклі знаходиться в межах 5 - 10 разів. Час вибирається обов'язково з врахуванням побажань пацієнтки, адже більшість з них продовжують працювати.

Як правило, УЗД проводиться вагінальним датчиком, що значно інформативніше абдомінального УЗД. Перед проведенням УЗД необхідно випорожнити сечовий міхур для поліпшення якості отриманого зображення.

В кабінеті моніторингу медична сестра готує пацієнтку. Пацієнтка роздягається як для гінекологічного огляду, лягає на підготовлене гінекологічне крісло і лікар вводить датчик у вагіну пацієнтки, заздалегідь на нього надівається стерильний презерватив, який після використання викидається.

Процедура УЗД досконала, безболісна і безпечна. Деякі пацієнтки можуть мати відчуття незручності або ніяковості, можливі невеликі виділення з вагіни після закінчення процедури УЗД, зв'язані, головним чином, з використанням спеціального гелю для поліпшення якості отриманого зображення. Але це не впливає на виконання програми.

Що оцінюється на моніторингу?

Перший УЗ моніторинг зазвичай проводиться на 5-й або 6-й день стимуляції гонадотропінами для оцінки відклику яєчників (динаміки зростання фолікулів) і товщини ендометрію з метою підбору найбільш оптимальної дози

препарату і визначення дати наступного візиту. До початку активного зростання фолікулів (до досягнення ними розмірів від 10 мм і вище) УЗД проводиться 1 раз в 4 – 5 днів, потім яєчники оглядаються частіше – 1 раз в 2 – 3 дні. Аналізи крові на естрадіол беруть або з тією ж частотою, або декілька рідше (залежить від конкретної ситуації).

Залежно від динаміки зростання фолікулів і гормонального фону лікар, який веде програму, визначає періодичність явки на моніторинг індивідуально для кожної пацієнтки і підбирає дозу препаратів. На кожному моніторингу лікар підраховує кількість фолікулів в кожному яєчнику, вимірює діаметр кожного фолікула, оцінює товщину слизової оболонки матки (ендометрію).

Нарешті, коли фолікули досить дозріли для пункції з метою забору ооцитів, буде призначена одноразова ін'єкція ХГ. Як правило, цей препарат призначається за 35 – 36 годин до самої пункції з метою фінального дозрівання ооцитів в фолікулах. Якщо пункцію не проводити, овуляція виникає через 38 - 42 години після часу ін'єкції ХГ. Головними і обов'язковими умовами для призначення ХГ є певна міра фолікулярного розвитку по даним УЗД (не менш 3-х зрілих фолікулів). Потенційно зрілим фолікулом на фоні стимуляції є фолікули розмірами 18 – 20 міліметрів.

СЕМІНАР 5. Пункція фолікулів

Час проведення пункції намічається лікарем заздалегіть за стандартною схемою: через 35 – 36 годин після введення ХГ. Дата і час передбачуваної пункції фіксуються в аркуші призначень пацієнтки. Мета даного етапу – отримати яйцеклітини з фолікулів стимульованих яєчників шляхом їх проколу порожнистою голкою (пункція). Це втручання проводиться під ультразвуковим контролем (УЗП) за допомогою спеціального датчика, на який закріплюється адаптер, через який власне і проводиться пункція в стерильних умовах (операційна, маніпуляційна) і, як правило, під внутрішнім наркозом.

Схематично, процедура пункції фолікулів виглядає таким чином. Ультразвуковий вагінальний датчик через вагіну підводиться безпосередньо до яєчника. На екрані монітора є пунктирна лінія, яка вказує напрям руху голки. Порожнистою голкою проколюються стінки вагіни і яєчник, голка вводиться по

черзі в кожен фолікул і спеціальним аспіратором чи шприцами проводиться аспірація фолікулярної рідини. Вміст фолікула (фолікулярна рідина з яйцеклітинами) транспортується, чи передається безпосередньо, в ембріологічну лабораторію в спеціальних стерильних одноразових пластикових контейнерах виготовлених з нетоксичного полімеру. Вся процедура пункції фолікулів триває в середньому 15 – 20 хвилин.

Рекомендації пацієнткам перед пункцією фолікулів

Для того, щоб уникнути блювоти в час і після проведення наркозу необхідно:

1. Увечері, напередодні пункції утриматися від їди після 18-00 і від прийому будь-яких рідин після 24-00.
2. В день процедури УЗП утриматися від їди і будь-яких рідин до її початку.

Наполегливе прохання – приходити на пункцію без макіяжа, контактних лінз, манікюру і ювелірних прикрас. Ви можете не знімати свої обручки. Ви повинні підійти в клініку за 30 хвилин до того часу, на який Вам призначена пункція (відповідна дата і час проставлені у Вашому контрольному листі (аркуші призначень). Ваш чоловік до часу завершення пункції повинен здати сперму для її подальшого аналізу, спеціальної обробки і запліднення отриманих яйцеклітин. Тому йому слід прийти з Вами в день пункції і підійти до реєстратури (координатора), повідомивши про мету приходу (УЗП у дружини). Медична сестра лабораторії ДРТ супроводжує чоловіка в спеціальне приміщення для здачі сперми. Чоловік повинен знаходитися в клініці аж до здобуття результатів пункції і спермограми. Медична сестра клініки запрошує пацієнтку в кімнату для переодягання. Потім може вимірюватися температура тіла, артеріальний тиск, з'ясовується загальне самопочуття, пропонується повністю випорожнити сечовий міхур. Пацієнтку супроводжують в маніпуляційну (операційну), де готують до проведення пункції: допомагають лягти в гінекологічне крісло, проводять обробку зовнішніх статевих органів. Після введення лікарських препаратів для наркозу (тобто коли пацієнтка засне) проводиться сама процедура.

Після пункції Ви знаходитеся під спостереженням медичного персоналу госпіталю протягом 1,5 – 2 годин. Після того, як анестезіолог упевниться в

задовільному Вашому стані і хорошому самопочутті, буде дозволено вставати. Медична сестра клініки ДРТ супроводжує Вас разом з чоловіком до лікаря, який веде лікувальну програму. Ми не дозволяємо пацієнткам ходити в перші дві години після пункції без супроводу, тому з Вами має бути Ваш чоловік або будь-яка інша супроводжуюча особа.

Рекомендації пацієнткам після пункції фолікулів

Кожна клініка ДРТ прагне на кожному етапі давати повну інформацію пацієнткам про перебіг лікувальної програми. Так, зразу після закінчення УЗП, як тільки ембріолог перегляне аспірати і відбере ооцити, лікар повідомляє пацієнтку про результати пункції, робить нові призначення, призначає дату і час контрольного огляду та орієнтовний день перенесення ембріонів. Наступного дня після пункції пацієнтка може переговорити безпосередньо з ембріологом, який займається отриманими клітинами. Ви отримаєте вичерпну відповідь фахівця на питання, що цікавлять, з приводу якості яйцеклітин, сперми, їх запліднення, а через день після пункції Ви можете дізнатися про кількість і якість отриманих ембріонів. Номер телефону ембріолога і час дзвінка вписуються Вашим лікарем в лист призначень.

Після пункції Ви можете приймати їжу і пити, як вважаєте за потрібне, по самопочуттю. З метою профілактики виникнення запального процесу після УЗП можуть вводитися антибіотики широкого спектру дії.

Після закінчення процедури пацієнти можуть відчувати деякий дискомфорт в області малого тазу, відчуття втоми або навіть сонливість, що може бути зв'язане з проведенням наркозу. Також можливі незначні кров'яні виділення із статевих органів після УЗП, пов'язані з проколом стінки піхви під час пункції. Як правило, вони мізерні і за кольором варіюють від червоного до темно-коричневого і не потребують втручання лікаря.

Коли треба повідомити лікаря про проблеми

Будь ласка, повідомляйте Вашого лікаря, якщо після пункції виникли наступні симптоми:

- Температура тіла підвищилася понад 37°C;
- Сильні кров'яні виділення з вагіни;

- Незвичайні або сильні больові відчуття в області малого тазу;
- Проблеми при сечовипусканні або опорожненні кишечника;
- Нудота, блювота або пронос;
- Гострий або стріляючий біль;
- Біль або різі при сечовипусканні;
- Незвичайний біль в спині;
- Збільшення окружності живота.

СЕМІНАР 6. Підтримка функції жовтого тіла

На місці пункції фолікулів утворюються жовті тіла. У нормі на місці зрілого фолікула, що “лопнув” під час овуляції, у жінки репродуктивного віку також утворюється жовте тіло, головною функцією якого є вироблення гормону прогестерону, який “підготовлює”слизисту оболонку матки до прикріплення ембріона. Проте в циклах ДРТ для контрольованої стимуляції яєчників використовуються препарати а-ГнРГ, які знижують функцію жовтого тіла. Більш того, концентрація гормону естрадіолу в циклах, де проводиться КСЯ, непропорційно підвищена в порівнянні з прогестероном. Тому необхідна медикаментозна підтримка функції жовтого тіла і нормалізація співвідношення естрогенів і прогестерону, починаючи з дня пункції фолікулів. Це покращує стан слизової оболонки матки – ендометрію і підвищує тим самим шанси на успішну імплантацію (прикріплення) ембріонів.

В більшості випадків ми призначаємо натуральний гормон прогестерон у вигляді фармацевтичних препаратів. Утрожестан, випускається у вигляді капсул для вживання через рот або введення в вагіну. Крінон - вагінальний гель. Дюфастон - синтетичний прогестерон; вживається лише перорально, оскільки випускається в таблетованій формі. У ряді випадків після пункції фолікулів аж до дня проведення тесту на вагітність призначаються лікарські препарати Прогінова або Естрофем. Обидва препарати містять жіночий гормон естрадіол, який також бере участь в підготовці слизової оболонки матки до імплантації ембріонів. Препарати випускаються у вигляді пігулок, але Прогінова вживається перорально, а Естрофем вводиться в вагіну. Вибір і дозування лікарських препаратів здійснюється індивідуально. Всі призначення фіксуються лікарем в

листку призначень відразу після УЗП, а потім після перенесення ембріонів проводиться корегування дози препаратів.

СЕМІНАР 7. Третій етап – запліднення яйцеклітин і культивування ембріонів

Після передачі фолікулярної рідини в лабораторію ембріолог проводить “пошук” ооцитів, які потім переносять в CO₂ інкубатор. Через 4 – 6 годин після отримання ооцитів в живильне середовище з ооцитами додають близько 50 – 100 тисяч спермій на кожну яйцеклітину. Якщо параметри сперми не задовольняють вимогам стандартного ЗІВ або попередні спроби ЗІВ були невдалими, обговорюється питання про подальшу тактику лікування: можливе проведення ІКСІ із спермою чоловіка, або ЗІВ з використанням сперми донора. Якщо пацієнт не може отримати сперму в день пункції, або в еякуляті немає спермій, передбачено проведення процедури біопсії яєчка. Це принципове питання повинне вирішуватися на етапі селекції пацієнтів на програми ДРТ. При теперішньому рівні розвитку програми кріокансервації сперми треба в циклах підготовки отримати спермії маніпуляційними методами, провести кріокансервацію і, маючи резерв спермій, взяти подружню пару в програму ДРТ.

День пункції (УЗП) вважається нульовим днем культивування ембріонів; першим днем культивування вважається наступний після пункції день. Саме цього дня більшість яйцеклітин проявляють перші ознаки запліднення. Вони вже помітні через 16 – 18 годин після об'єднання яйцеклітин і спермій (інсемінація) – pojawiaються пронуклеуси. Повторна оцінка запліднення проводиться через 24 – 26 годин після інсемінації. Контроль запліднення проводиться ембріологом при перегляді чашок з культивованими клітками під мікроскопом. Однією з причин невдачі програми ЗІВ є відсутність запліднення яйцеклітин. Часто причину цього встановити дуже важко, не дивлячись на широкий діапазон знань учених в цій області. Від цього ніхто не застрахований, і такий результат часто важко прогнозувати, але про нього необхідно пам'ятати. Якщо у пари не сталося запліднення яйцеклітин при стандартній методиці ЗІВ, і жінці і чоловікові необхідно разом з лікарем проаналізувати весь алгоритм

ведення лікувальної програми і вирішити питання про подальшу лікувальну тактику. Можливі варіанти: повторна здача сперми і проведення процедури ІКСІ, або проведення ІКСІ з уже отриманими в день пункції і кріоконсервованими сперміями (якщо спермії хорошої якості). Вважають правильною тактику обговорення із самого початку, ще до проведення пункції, можливості переходу від ЗІВ до ІКСІ в разі невдачі традиційної програми ЗІВ.

СЕМІНАР 8. Мікроманіпуляції

Метою лікування методом ЗІВ є настання вагітності і народження одної здорової доношеної дитини. Нові лабораторні технології дозволили максимізувати шанси на настання вагітності при зниженні ризику багатоплідної вагітності. До допоміжних лабораторних процедур відносяться ІКСІ, культивування ембріонів до стадії бластоцисти, видалення фрагментації, допоміжний хэтчинг і кріоконсервація ембріонів. Всі лабораторні процедури виконуються з максимальною безпекою для статевих клітин і ембріонів.

ІКСІ

Одне з найбільш істотних удосконалень в лікуванні чоловічого безпліддя було здобуття запліднення патологічними зразками сперми з використанням ІКСІ. Слово “ІКСІ” (ICSI) походить від скорочення перших букв англійської словосполучки Intra Cytoplasmic Sperm Injection. Перекладається дослівно як “Введення спермія в цитоплазму ооцита”. Процедура показана, як правило, при важких формах чоловічого безпліддя, при яких істотно знижена здатність спермій до запліднення. Ін’єкція одного спермія в цитоплазму ооцита проводиться за допомогою інвертованого мікроскопу, оснащеного мікроманіпуляторами, з використанням спеціальних мікроінструментів та живильних середовищ. Згідно Наказу Міністерства охорони здоров’я України № 771 від 23 грудня 2008 року “Про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» показаннями до проведення методики ІКСІ є наступні стани:

- патоспермія;
- наявність аглютинатів спермій;
- азооспермія (в разі отримання спермій маніпуляційними методами);

- незадовільне (відсутнє) запліднення ооцитів в попередніх спробах ЗІВ.

Процедура ІКСІ проводиться в день отримання у жінки яйцеклітин, або наступного дня, якщо не сталося самостійного запліднення.

Здобуття спермій для ІКСІ може здійснюватися з еякулята або хірургічними методами (біопсія яєчка чи придатка). За допомогою мікроінструментів під мікроскопом вибираються спермії хорошої морфологічної якості. Для кожного ооцита один спермій поміщається в мікроголку, за допомогою якої здійснюється прокол оболонки, а потім спермій вводиться в цитоплазму яйцеклітини. Таким чином, проводиться запліднення всіх отриманих при пункції яйцеклітин.

Показники частоти запліднення при ІКСІ можуть варіювати від 20% до 60%. Немає гарантії, що будь-яка з яйцеклітин після проведення процедури заплідниться. Нездатність яйцеклітини до запліднення і дроблення може бути пов'язана з труднощами самої процедури (пошкодження яйцеклітини), а також з якістю самих статевих кліток. Так, наприклад, при виборі спермій для ІКСІ зовні вони можуть бути хорошої якості (рухливість і будова), але містити хромосомні аномалії. Якість яйцеклітин також впливає на результати проведення ІКСІ і всієї програми ЗІВ. В цілому, частота настання вагітності після проведення ІКСІ не відрізняється від такої в середньому при звичайній програмі ЗІВ і складає 30–40%.

Допоміжний хетчинг

Яйцеклітина людини оточена позаклітинною оболонкою, названою прозорою зоною або *zona pellucida*. Функції блискучої оболонки:

- Запліднення (на ній знаходяться рецептори пізнавання і пов'язання із сперміями);
- Захисна функція (оберігання яйцеклітини або ембріона під час проходження по маткових трубах);

Для того, щоб сталося прикріплення ембріона і проникнення під слизисту оболонку матки (нідація), він повинен звільнитися від цієї оболонки. Щільність блискучої оболонки яйцеклітини може змінюватися унаслідок впливу різних

чинників, внаслідок чого виниклий ембріон не може самостійно вивільнитися з неї, і відповідно не може упровадитися в порожнині матки. Тому за наявності певних показань ембріологом робляться спеціальні насічки на блискучій оболонці ембріона з метою допоміжного його вивільнення, так званий допоміжний хетчинг. Допоміжний хетчинг може проводитися механічним, хімічним способом, або за допомогою спеціальної лазерної установки.

Показання до проведення допоміжного хетчингу

1. Вік жінки старше 38 років;
2. Попередні невдалі спроби імплантації;
3. Наявність ембріонів з поганими морфологічними показниками;
4. Підвищений рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в крові;
5. Перенесення розморожених ембріонів;
6. Куріння.

Перед початком програми ЗІВ лікар обговорює з подружньою парою можливість проведення цієї маніпуляції. При цьому відповідне вирішення дружини оформляють в спеціальній графі угоди на лікування методом ЗІВ.

Видалення фрагментації

Дроблення клітин ембріона зазвичай відбувається рівномірно, при цьому утворюються клітини - бластомери однакових розмірів, без сторонніх включень. У ряді випадків формуються особливі включення між бластомерами - фрагменти. Імовірно, джерелом фрагментів може бути цитоплазма (клітинна рідина) іншого, зруйнованого в процесі дроблення, бластомера. Багаточисельними дослідженнями показано, що відсоток фрагментації впливає на долю такого ембріона. При фрагментації до 30 % від об'єму ембріона, такий ембріон може розвиватися. При перевищенні цього показника відбувається, як правило, загибель ембріона, його деградація.

Процедура видалення фрагментації проводиться при її поширеності більше 30%. За допомогою мікроінструментів під мікроскопом з порожнини ембріона видаляються фрагменти, і такий ембріон продовжує свій подальший розвиток, здатний прижитися і дати розвиток нормального плоду. Перед початком програми ЗІВ лікар обговорює з подружньою парою можливість

проведення цієї маніпуляції. При цьому відповідне вирішення дружини оформляють в спеціальній графі угоди на лікування методом ЗІВ.

Стадії розвитку ембріонів

Запліднену яйцеклітину називають **зигота** – це одноклітинний ембріон, який має повний диплоїдний (подвійний) набір хромосом від гамет організму батька та матері. Проте наявність зигот ще недостатньо для вирішення питання про можливість перенесення ембріонів у порожнину матки. Спочатку необхідно упевнитися в нормальному дробленні і розвитку ембріонів. Про це можна судити лише виходячи з кількості і якості клітин ембріона, який продовжує дроблення, і не раніше, чим через добу після запліднення, коли з'являються перші ознаки дроблення. Найчіткіше вони виявляються на другий день культивування. Щодня ембріологом проводиться оцінка ембріонів з фіксацією всіх параметрів: кількість і якість клітин ембріона (бластомерів), швидкість дроблення, наявність відхилень і так далі. Перенесенню підлягають лише ембріони хорошої якості. Перенесення ембріонів проводиться на 2-3-4-5 день культивування – залежно від темпів їх розвитку і якості ембріонів.

До недавнього часу, ембріони культивувалися протягом трьох днів і потім переносилися в матку, або заморожувалися. В даний час поширене так зване продовжене культивування ембріонів протягом п'яти, або навіть шести днів, поки вони не досягають стадії бластоцисти. Бластоцисти мають більшу частоту успішної імплантації, дозволяючи переносити меншу кількість ембріонів і знижувати ризик багатоплідної вагітності, при тому, що частота настання вагітності не змінюється.

СЕМІНАР 9. Перенесення ембріонів

Як було сказано, перенесення ембріонів (ембріотрансфер – ЕТ) проводиться на 2-5 день культивування залежно від стадії їх розвитку. В день перенесення ембріонів необхідно прийти заздалегідь, за 30 хвилин до призначеного часу. Присутність чоловіка можлива, але не обов'язкова. В день ЕТ пацієнткам дозволяється легкий сніданок, але слід обмежити прийом рідини. Це зменшить дискомфорт, пов'язаний з наповненим сечовим міхуром. Безпосередньо перед перенесенням ембріонів лікар, ембріолог і подружня пара

вирішують питання про кількість ембріонів для ЕТ. Ембріолог демонструє на фотографії відібрані для трансферу ембріони, відповідає на питання, які цікавлять подружню пару. Після отримання інформації про готовність лікаря до проведення процедури ЕТ ембріолог здійснює набір ембріонів в катетер, який є тонкою пластиковою трубочкою з приєднаним шприцом, і передає його лікареві, який виконує ЕТ. Процедура ЕТ в технічному плані проста. Пацієнтка лягає на гінекологічне крісло. Лікар оголює в дзеркалах шийку матки, після чого вводить катетер через канал шийки в порожнину матки. У катетері знаходяться ембріони, які потрапляють в порожнину матки. Потім лікар передає катетер ембріологові, який досліджує під мікроскопом його вміст на предмет наявності ембріонів, що могли залишитися в катетері. Перенесення ембріонів зазвичай не займає багато часу (5 – 10 хвилин). Процедура безболісна, але інколи пацієнтка може відчувати легкий дискомфорт. В тому випадку, якщо після проведення ЕТ у подружньої пари залишаються “зайві” ембріони хорошої якості, парі пропонується їх заморозити для зберігання і подальшого перенесення після розморожування в разі відсутності вагітності в цій спробі ЗІВ. Після перенесення ембріонів пацієнтка знаходиться в горизонтальному положенні протягом 30 – 50 хвилин, після чого одягається і обговорює з лікарем особливості подальшого лікування і способу життя.

Як поводитися після ЕТ

Лікар надає детальну виписку в 2-х екземплярах (Вам і лікареві за місцем проживання) про проведене лікування методом ЗІВ. У виписці вказуються: рекомендації по способу життя, терміни проведення тесту на вагітність і ультразвукового дослідження, дозування і тривалість прийому лікарських препаратів. Крім того, при необхідності (працюючим пацієнткам) видається лист непрацездатності (лікарняний лист). Іногороднім пацієнткам видається відкритий лікарняний лист, який вони можуть продовжити за місцем проживання. Після перенесення ембріонів доза препаратів Прогестерону (“Утрожестан” або “Крінон”), як правило, збільшується, і їх прийом може продовжуватися аж до 12-14 тижнів вагітності, коли формується плацента (дитяче місце) і виділяється “свій” (ендогенний) Прогестерон в достатній

концентрації. Після ЕТ деякі пацієнтки відзначають незначні рідкі кров'яні виділення або виділення бульбашок повітря із статевих органів. З цього приводу не треба турбуватися. Це зовсім не означає, що в цей час ембріони виганяються з порожнини матки. Відразу після проведення ЕТ дуже корисно, прийшовши додому, прилягти і постаратися розслабитися, відпочити від емоційного стресу. З моменту перенесення ембріонів аж до проведення тесту на вагітність можна без боязні повернутися до більшості традиційних повсякденних справ і обов'язків з виключенням надмірного фізичного навантаження. Вважається абсолютно нормальним, що при негативних результатах тесту на вагітність Ви будете звинувачувати себе в тому, що щось зробили або, навпаки, не зробили в цей проміжок часу – часу чекання.

У зв'язку з цим постарайтеся не робити нічого з того, за що Ви докорятимете себе, якщо вагітність не настане, і дотримуйтеся нижче приведених рекомендацій:

1. Не приймайте ванну і не плавайте в першу добу після ЕТ.
2. Не приймайте душ і не обливайтесь водою.
3. Не користуйтеся тампонами.
4. Уникайте статевого життя аж до проведення першого тесту на вагітність.
5. Не займайтеся бігом, аеробікою, тенісом, лижами, альпінізмом і іншими подібними видами спорту.
6. Не починайте занять іншими видами спорту або фізкультурою.
7. Не піднімайте тягарів.
8. Ви можете повернутися до “роботи” після 24 годин перебування в ліжку і одного або двох днів помірної фізичної активності.
9. Постарайтеся чимось зайнятися і таким чином, відвернутися від чекання результатів тесту на вагітність, що допоможе Вам пережити ці 12 – 14 днів.

Перед постановкою тесту на вагітність можуть бути незначні кров'яні виділення із статевих органів. Чимало пацієнток, вагітних після ЗІВ, мали подібні виділення до постановки тесту і навіть після отримання позитивного результату! Не втрачайте оптимізму! Вам слід обов'язково здати кров на аналіз,

навіть якщо думаєте, що ці виділення – менструація і вагітність не настала. Має бути зроблений кількісний тест на вагітність визначенням в крові ХГ.

СЕМІНАР 10. Діагностика вагітності

Кількісний ХГ-тест на вагітність має бути зроблений через 14 днів після перенесення ембріонів. Якщо цей час випадає на вихідний “недільний” день, тест може бути зроблений в понеділок. Для здачі крові на аналіз необхідно прийти в лабораторію вранці від 8.00 до 11.00 години. Результати будуть вже готові після 15.00. Направлення на аналіз можна отримати відразу у лікаря після ЕТ.Іногороднім пацієнткам рекомендується зробити аналіз на ХГ за місцем проживання і про його результати повідомити лікаря по телефону. В разі прикріплення в порожнині матки ембріон виділяє гормон хоріонічний гонадотропін. Як правило, концентрація цього гормону порівняна з результатами лікування різними методами ДРТ: наявність вагітності, кількість ембріонів в порожнині матки. Більшість тестів на вагітність дають або позитивні, або негативні результати. Проте, інколи зустрічаються “слабо позитивні” результати при низькій концентрації ХГ в крові. Якщо Вам дали саме такий результат, він може свідчити про наступне:

1. Імплантація ембріона запізнилася, але проходить нормально.
2. Вагітність перервалася.
3. Позаматкова вагітність.
4. Лабораторна помилка.

Подальший моніторинг ХГ надзвичайно важливий в кожній з вищезгаданих ситуацій. Через 3-5 днів після слабопозитивного результату необхідно повторити це дослідження. Повторне дослідження крові на ХГ дасть можливість визначити, чи прогресує вагітність і чи розвивається вона нормально.

Перше УЗД рекомендується проводити через тиждень після дня отримання позитивного тесту на вагітність (або через 3 тижні після перенесення ембріонів). УЗД в такому ранньому терміні надзвичайно важливе в плані можливості переривання вагітності (викидня), позаматкової вагітності і багатоплідної вагітності. Після ЗІВ позаматкова трубна вагітність може

виникнути в 2 – 3 % вагітностей, причому виключити таке ускладнення не можна навіть у жінок з видаленими обома матковими трубами. Своєчасна, рання діагностика позаматкової вагітності і проведення лапароскопічної операції дозволяє уникнути серйозних ускладнень, загрозливих життю жінки. Друге ультразвукове дослідження проводиться через 10 днів після першого з метою підтвердження нормального розвитку вагітності, визначення серцебиття плоду. Як тільки виявляється серцебиття плоду, рекомендуємо звернутися до Вашого акушера-гінеколога по місцю проживання для ранньої постановки на диспансерний облік по вагітності. Зразковий термін вагітності на даний момент складе 6 – 7 тижнів.

При негативному тесті на вагітність пацієнтка припиняє прийом препаратів Прогестерону. Менструація може прийти через 3 або 5 днів, якщо вона не прийшла раніше. Менструальні виділення можуть відрізнятися від звичайної менструації (бути рясніше, скудніше, коротше або довше). Якщо менструація не прийде протягом найближчого тижня, повідомте про це лікаря клініки, де проводився лікувальний цикл ДРТ і повторіть аналіз крові на ХГ.

Якщо Ваш цикл лікування методом ЗІВ не завершився успіхом – не відчаюйтеся! Ви можете провести з лікарем бесіду з приводу Вашого лікування і перспектив на майбутнє. Все, що реально допоможе в цьому випадку – це час і повторна програма ЗІВ.

ГЛАВА 12

М'ЯКІ ПРОТОКОЛИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ УСПІХУ ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

Поскільки набирає все більшого поширення м'якший підхід до лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій, виникає питання, чи справді стратегія ударних (великих) доз індукторів овуляції тепер приречена відійти в історію?

Здається, це знаходить підтвердження усюди:

- «ДРТ дружня до пацієнтів»,
- «ДРТ в не стимульованих циклах»,
- «мінімальна стимуляція яєчників»,
- «м'яка ДРТ»,
- «слабка ДРТ»,
- навіть «світла ДРТ».

Повідомлення на щорічному конгресі ESHRE ще і ще раз сигналізують глибокі зміни в клінічному підході до ДРТ, зокрема до ДРТ – запліднення ін вітро. Ми чуємо різні терміни, які підкреслюють значення змін і характеризують оцінку успіхів клінік ДРТ. Але що дійсно відбувається? Що обумовлює ці події? Чому така різнополярність оцінок успіху в програмах ДРТ?

До цих пір колективні зусилля фахівців в програмах ДРТ були сконцентровані на отриманні ооцитів, їх заплідненні ін вітро, ембріотрансфері і, кінець кінцем, на досягненні позитивного тесту на вагітність. Іншими словами - сурогатний результат. Для піонерів ДРТ 30 років сурогатні результати були критичними індикаторами, що визначали нову стратегію протоколів стимуляції яєчників, лабораторні процедури і ембріотрансфери. Максимальна стимуляція яєчників була необхідною для отримання достатньої кількості ооцитів, щоб компенсувати відносно низьку ефективність лабораторних процедур. Проте, сьогодні, оскільки з'явилося нове покоління дітей ДРТ, ці старі парадигми лікування і оцінки успіху викликають серйозну дискусію.

Необхідність поставити під запитання і переглянути поточну практику започаткував більш ніж десятиліття тому Robert Edwards з колегами(1996) в передовій статті журналу «Human Reproduction»,де вони виразили турботу «збільшеними вимогами» щодо стимуляції яєчників . Цей підхід підтримали Bart Fauser і інші лідируючі фахівці,які теж вважають,що треба розглянути переваги стратегії м'яких протоколів стимуляції яєчників і переоцінити підходи до оцінки ефективності ДРТ, і зокрема ЗІВ

В той же час, були зроблені перші серйозні кроки ,щоб звернути увагу на іншу надзвичайно важливу сторону програм ДРТ: значне збільшення частоти багатоплідної вагітності. І хоча все ще є захисники «досягнення повної сім'ї» в одному циклі ЗІВ, більшість практикуючих фахівців і все більше і більше пацієнтів зараз визнали дійсно велику проблему багатоплідної вагітності для дітей,батьків,родини і лікувальних закладів. Економічна вартість багатоплідної вагітності була виділена в аналізі John Collins. Він встановив,що менш ніж половина повної вартості ЗІВ є результатом самого лікування .Введення в рутинну клінічну практику методики переносу одного селективного ембріона треба вважати найголовнішим досягненням в розвитку ДРТ,причому лідирує і веде за собою в цьому відношенні Північна Європа. Рухаються в тому ж напрямі колеги з багатьох країн світу,проте для деяких пацієнток все ще практикується перенесення аж до п'яти ембріонів. Вивчення шансів на успіх в практиці ДРТ при ембріотрансфері одного селективного ембріона (SET) продовжується.

Нові визначення успіху в ДРТ:

- Народження в строк одної живої дитини;
- Ставити за мету уникнути багатопліддя;
- Результати оцінювати на стартовий протокол або протягом заданого періоду лікування;
- Оцінювати економіку лікувальних циклів і фінансові затрати на народження одної дитини;
- Приймати до уваги такі параметри,як дискомфорт пацієнтів,незручності і ускладнення.

Оцінка результату успіху зберігає ключ до розвитку програм ДРТ. У недавній статті Human Reproduction були запропоновані ряд критеріїв для оцінки успіху, і вони визначаються рентабельністю і складністю лікування. Дійсно, результат того, що складає успіх в програмах ЗІВ, був темою значних дебатів на сторінках журналів ESHRE.

У 2005 році, наприклад, вичерпне обговорення провела Австралійська група, яка відстоює як основний критерій успішного народження в строк одної дитини. Вони пропонують назвати таку тактику визначення успіху - **«BESST» - birth emphasising a successful singleton at term**, що відповідає терміну - **строкове народження одної дитини – «СНОД»**. Можливо вже зараз слідє поставити питання про введення цього терміну для оцінки ефективності діяльності Клінік ДРТ в Україні.

Узгодженої точки зору дійшли в дебатах в популярних наукових журналах деякі інші групи. Кінець кінцем, фахівці досягли консенсусу і з'явилася угода, що головною метою лікування в програмах ДРТ більше не має бути отримання позитивного тесту на вагітність, що не може брати до уваги подальші ускладнення, як наприклад самовільний аборт, або передчасні роди. В значній мірі узгоджено, що **метою сучасного лікування в циклах ДРТ має бути строкове народження одної здорової дитини (СНОД)**. Як альтернатива, може бути оцінка результатів циклів ДРТ по **рівню життєздатних вагітностей (РЖВ)**, тобто таких, які доношені до строку 20 тижнів вагітності.

Найважливішим стає питання, як краще за все цього досягти.

Поки багато зусиль було спрямовано на визначення успіху в програмах ДРТ, фахівці тільки-тільки почали звертати увагу на те, що зумовлює невдачу циклів ДРТ.

Проблема полягає в тому, що спеціалісти були вимушені затратити значні зусилля на визначення успіху програм ДРТ, і тільки тільки почали звертати увагу на те, що складає причини невдач в цих програмах. Змінюється оцінка відклику яєчників на КСЯ. Можливе використання більше 20 комбінацій і схем стимуляції, вільне володіння якими вимагає великого досвіду і глибоких знань. Якщо раніше отримання тільки трьох або чотирьох ооцитів оцінювали як

слабкий відклик на проведення традиційного стимулювання яєчників, то такий «скромний урожай» є добрим результатом м'якої стимуляції. Викликає занепокоєння велика частота анулювання циклів після тривалого знижуючого регулювання ГнРТ і використання протоколу підвищення дози гонадотропінів. Звичайно, розчарування фахівців і пацієнтів явно менше, коли анулювання циклу відбувається тільки через декілька днів лікування низькими дозами до введення підвищених доз препаратів, що знижує фінансовий прес.

Фінансова дійсність

Учасники виконання програм ДРТ не можуть допустити зневаги до жодної ланки всього технологічного процесу, в тому числі до фінансової і комерційної складової. Окремі пари можуть оплатити проведення тільки одного циклу лікування, тому домагаються проведення традиційного протоколу контрольованої стимуляції яєчників, щоб максимізувати можливість концепції в цьому єдиному циклі. Наприклад, Інститут Репродуктивної Медицини (Київ) пропонує програму «три ЕТ в одному циклі КСЯ». Тобто, після КСЯ і отримання достатньої (більше 8) кількості ембріонів проводиться ЕТ 1 або 2 селективних ембріонів в циклі стимуляції. Надлишок ембріонів кріо консервується і виконується ЕТ в послідуєчих не стимульованих циклах. Перша в ІРМ дитина (дівчинка) народилася після ЕТ відтаяних ембріонів, які зберігалися в кріо банку при температурі мінус 196 градусів на протязі шести місяців 27 жовтня 2003 року. Скоро їй буде 5 років. Дитина розвивається гармонійно.

Проте, якщо ми по справжньому впевнені, що традиційний підхід до КСЯ не найкращий для пацієнтів, це диктує необхідність спробувати переконати і вищих чиновників, і фахівців, і пацієнтів, що доцільно фінансувати програму ЗІВ відповідно до нового визначення успіху лікування, до СНОД (строкового народження одної дитини).

Система оплати лікувальних програм поза сумнівом повинна пристосуватися до практики, а не навпаки. Проте, не дивлячись на комерційні обмеження, практика програм ДРТ дійсно змінюється. Ясно, що природний цикл і модифіковані природні цикли ДРТ, в яких головною метою є монофолікулярний розвиток, представляє собою новий інтерес. Хоча

представлена частота настання вагітності за цикл становить близько 7%, ряд центрів зараз пропонують серії природних циклів, як альтернативу єдиному циклу традиційної КСЯ. Звичайно, при таких підходах важливо проводити оцінку рентабельності, вартості і ефективності.

Результативність ДРТ в ПЦ по даним 20 авторів (усереднені дані) була така:

Проведено аналіз 1800 ПЦ, в яких було проведено 819 ЕТ. Отримали 129 вагітностей.

ЧНВ склала 15,8 % на ЕТ; у пацієнток з бідним відкликом яєчників в ПЦ ЧНВ вища (14,4 %), ніж в коротких протоколах традиційної КСЯ з а-ГнРГ (5,5 %).

Кумулятивна ЧНВ в ПЦ при проведенні кількох циклів з УЗП (ультразвуковою пункцією фолікулів) мала досить серйозні результати:

- Paulson R. (1992) – по 3 УЗП, ЧНВ – 43,0 %;
- Aboulghar M. (1995) – по 5 УЗП, ЧНВ – 41,7 %;
- Nargund G. (2001) – по 4 УЗП, ЧНВ – 46,0 %;
- Модифіковані протоколи (Pelinck M, 2005) – по 3 УЗП, ЧНВ – 34,0 %.

Висновок: ПЦ і модифіковані протоколи дають ЧНВ, близьку до протоколів КСЯ.

В журналі Lancet в 2007 році були опубліковані результати по кумулятивному народженню живих дітей в межах 12 місяців на стартовий протокол лікування методом ЗІВ з стратегією стандартної схеми КСЯ і м'яким протоколом.

Протокол м'якої стимуляції

В даний час ідеальний баланс між ефективністю і тягарем лікування представляють м'які протоколи стимуляції. Недавні спостереження груп спеціалістів в містах Utrecht і Rotterdam показали, що м'яка стратегія стимуляції в комбінації з SET - ембріотрансфером одного селективного ембріона, може забезпечити за рік таку ж кумулятивну частоту народження в строк одної здорової дитини, як традиційні протоколи КСЯ, але з меншою вартістю, без багатоплідних вагітностей, і з меншими психологічними проблемами.

Економічні вигоди від цієї м'якої стратегії є особливим інтересом в контексті оплати циклів ЗІВ. Вони свідчать, що лікування, яке проводиться за курсом «м'яких» циклів, можливо, рентабельніше, ніж стратегія одного або двох традиційних циклів. Крім того, удосконалення, що продовжуються в культивуванні ембріонів і кріоконсервації, суттєво збільшують вигоди від стратегії м'яких протоколів. На 14 Всесвітньому Конгресі ДРТв Монреалі (Канада) Robert Edwards заявив: **«діяльність ембріологічних лабораторій в клініках ДРТ досягла такої досконалості, що зараз досить 2-4 ооцитів для того, щоб мати 1-2 ембріони високої якості для ЕТ і отримати вагітність».**

В подальшому можуть бути повністю використані ембріони високої якості для ембріотрансферу кріоконсервованих та відтаяних ембріонів в природних циклах, що буде сприяти заохочуванню пари погодитися на трансфер за один раз тільки одного селективного ембріона. Окрім того, м'які протоколи можуть зменшити кількість відмінених (анульованих) протоколів і таким чином покращити кумулятивну частоту народження, як це було відмічено в статті Edwards і інші в 1996 році. М'яка стимуляція не має негативного впливу на ендометрій і ембріони. Було доказано, що надмірні рівні естрадіолу мали несприятливий вплив на рецептивність ендометрія. Окрім того, в м'яких циклах стимуляції встановлена значно нижча частота анеуплоїдії ембріонів, ніж в традиційних протоколах.

Традиційні протоколи стимуляції яєчників дійсно сприяли отриманню більшого числа ембріонів, ніж м'які протоколи, проте середнє число еуплоїдних ембріонів було рівним в обох протоколах. Поки що неясно, чи цей ефект є результатом селекції ооцитів *in-vivo*, чи відображує більш фізіологічне гормональне оточення протягом кінцевих стадій дозрівання ооцитів. Так чи інакше, продовжується пошук поглибленого розуміння уразливості статевих клітин і ембріонів в умовах оточення, в якому вони розвиваються.

Інша причина для зміни сучасного ставлення до програм ДРТ - розпізнавання умов периконцепції і маніпулювання зі статевими клітинами або ембріонами, які можливо можуть викликати аномалії в період раннього розвитку. У дослідженнях дозрівання *in vitro* (IVM – *in vitro* maturation)

показано, що субоптимальні умови культивування можуть пошкодити мейотичне веретено дроблення ооциту, приводячи до хромосомних порушень. Передімплантаційний генетичний скрінінг дозволяє вибрати для ембріотрансферу тільки еуплоїдні ембріони, проте сама процедура ПГС досить складна і може негативно впливати на розвиток ембріонів. Зараз розширюються перспективи розвитку в репродуктивній медицині. Це вимагає уважної оцінки представлених наукових досліджень і більш критичного підходу до впровадження нових методів.

Нові підходи до ДРТ характеризує те, що лікування починається задовго до першої ін'єкції гормонів. Збільшується розуміння того, що на успіх в природній концепції і в програмах ДРТ суттєву роль відіграє стиль життя. Поки що період до концепції для пар, що почали лікування безпліддя, був спорадичним і погано структурованим. Тепер, коли стають ясно визначені негативні ефекти токсинів (наприклад, нікотину) на якість статевих клітин, імплантацію, вагітність і тривалість здоров'я, виконавці програм ДРТ почали більше використовувати профілактичний підхід до оптимізації умов до концепції. Працюючи, щоб поліпшити результати ЗІВ, пацієнти зосереджують увагу на їх власному здоров'ї, стають партнерами в веденні лікувальних програм. Це нове взаємовідношення означає, що відповідальність за результат лікування розділена і охоплює як можливості Клініки, так і можливості пацієнтів. Таким чином, ми можемо працювати разом, добиваючись успіху.

Ці зміни і колективні підходи поволі змінюють обличчя ДРТ. Традиційні протоколи КСЯ поза сумнівом поступово відійдуть до історії ДРТ. Звичайно, не легко буде переконати і пацієнтів, і тих, хто вкладає кошти в програми ДРТ, щоб змінитися разом з нами і щоб ці зміни сприймалися позитивно.

МОДУЛЬ 5. ПРОТОКОЛИ КОНТРОЛЬОВАНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ В ПРОГРАМАХ ДРТ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

СЕМІНАР 1. Стратегія контрольована стимуляції яєчників, термінологія.

Стратегія контрольованої стимуляції яєчників в програмах ДРТ має за мету досягти мультифолікулярного росту і отримати кілька преовуляторних

ооцитів. Має місце значна міжособова мінливість у відповідь на КСЯ, тому пошук відповідного протоколу стимуляції важливий як для безпеки, так і для успіху програм ДРТ.

Частота настання вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій покращується при переносі кількох ембріонів. В природному не стимульованому циклі отримують, як правило, лише один ооцит. При сучасному оснащенні лабораторій ДРТ і наявності кваліфікованого персоналу ембріологічного підрозділу, можна отримати вагітність при наявності 3-4 ооцитів. Природним циклам приділяється все більше уваги, тому що вони максимально безпечні і дешеві. Число ембріонів (зазвичай від одного до трьох), які використовують для ембріотрансферу, ґрунтується на даних про вік пацієнток, анамнез і морфологічну оцінку якості ембріонів. Стратегія суперовуляції розробляється для лікування пацієнток як з не нормальним відкликом, так і з "нормальним" відкликом яєчників на індуктори овуляції.

Ключові слова: природні, нестимульовані цикли, допоміжні репродуктивні технології, запліднення ін вітро, суперовуляція, контрольована стимуляція яєчників.

Народження першої в світі дитини (1978) після запліднення ін вітро - ЗІВ (in vitro fertilization - ДРТ) відбулося після ембріотрансферу єдиного ембріона, отриманого після запліднення ін вітро одного зрілого ооцита, отриманого в природному нестимульованому менструальному циклі. Згодом виявилось, що природні цикли недостатньо ефективні як в плані практичного застосування, так і в плані частоти настання вагітності. Природний цикл ДРТ вимагав цілодобового гормонального контролю крові або сечі, щоб виявити спонтанний пік лютеїнізуючого гормону. Крім того, вихід ооциту (овуляція) міг відбутися в будь-яку годину дня або ночі, що часто робило неможливим отримати ооцит. Не дивлячись на те, що більшість центрів зазвичай використовують суперовуляцію з метою досягнення мультифолікулярного росту, деякі практикуючі фахівці в останні роки відновили інтерес до природного (не стимульованого) циклу ДРТ. Робота ембріологічних лабораторій Центрів ДРТ стала настільки досконалою, що для досягнення вагітності може бути достатнім отримання лише одного

ооцита, його запліднення ін вітро, отримання ембріона та ЕТ. Загалом ЧНВ покращується із трансфером більшого числа ембріонів, наприклад, від двох до чотирьох.

Переваги природних циклів:

1. Немає небезпеки ускладнень від використання індукторів овуляції;
2. Уникнення багатоплідних вагітностей;
3. Немає проблеми “надлишку ембріонів”;
4. Мінімальна КСЯ – “дружня процедура” для пацієнтів: менше часу та препаратів, краще сприймається фізично та емоційно;
5. Вища якість ембріонів в ПЦ ;
6. Можливість повтору кількох циклів без перерви;
7. Умови для імплантації в природних циклах більш сприятливі, ніж в стимульованих циклах;
8. В ПЦ відсутня асинхронність дозрівання ембріона, ендометрія та формування жовтого тіла.
9. Повна відсутність ризику СГСЯ;

Кумулятивна ЧНВ в ПЦ (кількість УЗП на 1 пацієнтку):

- ☐ Paulson R. (1992) – по 3 УЗП, ЧНВ – 43,0 %
- ☐ Aboulghar M. (1995) – по 5 УЗП, ЧНВ – 41,7 %
- ☐ Nargund G. (2001) – по 4 УЗП, ЧНВ – 46,0 %
- ☐ Модифіковані протоколи (Pelinck M, 2005) – по 3 УЗП, ЧНВ – 34,0 %

Висновок:

ПЦ і модифіковані протоколи дають ЧНВ, близьку до протоколів КСЯ. Отримання багатьох ооцитів - ключовий елемент в успіху таких програм ДРТ, як наприклад, запліднення ін вітро, введення одного спермія в цитоплазму ооцита, преімплантаційна генетична діагностика, трансфер бластоцист, кріоконсервація надлишку ембріонів, що суттєво впливає на кінцевий результат програм ДРТ. Вся стратегія суперовуляції зводиться до впливу на яєчники з метою отримання якоїсь кількості гамет – ооцитів. В спеціальній медичній літературі немає єдиного терміну, який визначав би цей вплив. Використовується більше двох десятків визначень:

Терміни, які використовуються в медичній пресі відносно впливу на яєчники (овуляцію)

1. Controlled ovarian stimulation(COS)-Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) -Контрольована оваріальна стимуляція (КОС)
2. Controlled ovarian hyperstimulation (COH) – Контрольована оваріальна гіперстимуляція (КОС); -Контрольована гіперстимуляція яєчників (КГЯ)
3. Ovarian hyperstimulation – Гіперстимуляція яєчників;
4. Ovarian hyperstimulation syndrom (OHSS) – Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ);
5. Ovarian stimulation - Стимуляція яєчників;
6. Ovulation induction (OI) – Індукція овуляції (ІО);
7. Induction of superovulation (ISO)– Індукція суперовуляції (ІСО);
8. Single follicle stimulation – Моно-фолікулярна стимуляція;
9. Multiple follicle stimulation – Мульти-фолікулярна стимуляція;
10. Stimulation of follicles – Стимуляція фолікулів;-Стимуляція росту фолікулів;
11. Stimulation of superovulation – Стимуляція суперовуляції;
12. Stimulated cycles – Стимульований цикл;
13. Super-physiological ovarian stimulation – Супер-фізіологічна стимуляція яєчників;
14. Maximal ovarian stimulation – Максимальна стимуляція яєчників;
15. Controlled stimulation of superovulation- Контрольована стимуляція суперовуляції;
16. Hormonal ovarian stimulation – Гормональна стимуляція яєчників;
17. Відповідь яєчників на стимуляцію овуляції;
18. Гонадотропна стимуляція яєчників;
19. Контроль росту фолікулів в природному циклі;
20. Controlled stimulation of ovulation- Контрольована стимуляція овуляції
21. Стимуляція яєчників гонадотропінами

СЕМІНАР 2. Стандартні підходи до стимуляції овуляції

Використання протоколів, які базуються на введенні гонадотропінів, стали опорою стратегій суперовуляції для ДРТ. В перші роки (після 1978) як єдиний препарат для ЗІВ використовували кломіфена цитрат (СС).

Стимуляція фолікулогенезу кломіфеном

- Початок – 2-5 день циклу, на протязі 5 днів;
- Стартова доза – 50 мг на день; Робоча ефективна доза – 100 мг на день.
- Дози більше 100 мг на день призначають пацієнткам зі збільшеним ІМТ (в інших випадках тільки збільшує кількість побічних ефектів);
- УЗД - огляд на 11-12 дмц (наявність домінантного фолікула);
- Після досягнення фолікулом розміру > 20 мм, призначають тригерну дозу ХГ (5-10 тисяч МО).

Недоліки стимуляції СС

- ☐ Довгий період напіввиведення;
- ☐ Висока частота багатопліддя;
- ☐ Периферійні анти-естрогенні ефекти;
- ☐ Тонкий ендометрій;
- ☐ Негативний вплив на якість цервікального слизу;
- ☐ Редукція маточного кровотоку;
- ☐ Низька частота вагітності не дивлячись на високу частоту овуляції.

Причини ненастання вагітності при застосуванні кломіфену

- ☐ Антиестрогенна дія кломіфену:
 - ендометрій (дуже тонкий ендометрій)
 - цервікальний слиз (збільшення в'язкості, що порушує пенетраційну здатність спермійв);
- ☐ Кломіфенрезистентність;
- ☐ Якість яйцеклітин (збільшення частоти хромосомних аномалій);
- ☐ Збільшення базального рівня ЛГ, що також може приводити до зниження чутливості до стимуляції та збільшення частоти самовільних абортів.

Кломіфенрезистентність

- ☐ 20-30% пацієток не дають відклику на стимуляцію кломіфеном і тому можуть бути кандидатами для терапії гонадотропінами, або для інших лікувальних підходів;
- ☐ Кломіфенрезистентність, як правило, спостерігається у жінок з ІМТ > 30, високими рівнями ЛГ, співвідношенням ЛГ: ФСГ > 3-4;
- ☐ Після 1-2 вдалих спроб індукції овуляції кломіфеном інколи спостерігається підвищення базального рівня ЛГ.

Лікувальний підхід при кломіфенрезистентності

- ☐ Зниження маси тіла (ваги);
- ☐ Збільшення стартової дози кломіфену;
- ☐ Паралельне застосування кортикостероїдів (при наявності гіперандрогенії) та гормонів щитоподібної залози (за показаннями);
- ☐ Паралельне призначення препаратів, що збільшують чутливість до інсуліну (метформін – 500 мг 2-3 р. на добу: приводить до збільшення частоти овуляції та зростання частоти настання вагітності);
- ☐ Застосування гонадотропінів одночасно з кломіфеном, або як монотерапія;
- ☐ Хірургічні методи лікування.

Пізніше появилася методика пульсуючого внутрішньовенного введення гонадотропін релізінг гормону (GnRH - ГнРГ), проте ці підходи були покинуті в значній мірі через низьку ефективність і дуже скромні результати. Зараз широко використовуються протоколи з введенням агоністів ГнРГ і гонадотропінів. Намічається збільшення ролі антагоністів ГнРГ.

Багатопланові недоліки стимульованих циклів:

- Асинхронність вікна імплантації і часу ЕТ;
- Передчасне дозрівання ендометрія в циклах КСЯ;
- Нерівномірна glandularна і стромальна диференціація в середині лютеїнової фази;
- Експресія рецепторів статевих гормонів в ендометрії;
- Субоптимальний розвиток ендометрію;
- Параметри гемодинаміки в артеріях матки-яєчників;

- Зміни гістологічної картини ендометрія;
- Зміни експресії інтегринів в ендометрії;
- Вплив КСЯ на розвиток вагітності ранніх строків.

СС і гонадотропіни.

Спільне використання СС разом з гонадотропінами приводило до збільшення як числа ембріонів, доступних для ЕТ, так і подальшої ЧНВ при порівнянні з призначенням тільки одного СС. Комбінована схема індукції суперовуляції:

кломіфена цитрат 100 мг/день з 2 по 6 день МЦ, гонадотропіни 150-225 ОД/день 3-5-7-9 дні МЦ і далі по відклику яєчників. Як конкурентні, використовували протоколи для індукції мультифолікулярного відклику яєчників з СС зазвичай з 2 до 5 дня менструального циклу в дозі від 50 до 150 міліграм в день протягом 5 днів; гонадотропіни вводили в дозі 75 - 150 МО в день і продовжували після останнього дня призначення терапії СС. Повний цикл лікування складав 5-денний курс СС, завершений введенням гонадотропінів на протязі послідуєчих від 3 до 5 днів. Моніторинг циклу включав серійне ультразвукове дослідження (УЗД) з вагінальним датчиком, щоденні вимірювання естрадіолу в периферійній крові. Відносно ендогенного піку ЛГ питання можна вважати вирішеним після введення в практику репродуктивної медицини антагоністів ГнРГ. При досягненні лідируючим фолікулом середнього діаметру, що перевищує 17 мм, вводиться внутрішньом'язово або підшкірно хоріонічний гонадотропін в дозі від 5000 до 10,000 МО для фінального завершення дозрівання ооцитів. Пункція фолікулів під контролем УЗД і пошук ооцитів виконується через 34 - 36 годин після введення тригерної дози ХГ. Історично, головним практичним недоліком комбінованих протоколів СС та гонадотропіни була велика здатність до мимовільної овуляції і потенціал необхідності отримання ооцитів в нічний час. Використання антагоністів ГнРГ приводить до відродження інтересу до режимів СС разом з гонадотропінами.

Побічні ефекти при застосуванні кломіфену:

- **Мінімальні:** приливи, нудота, головний біль, зниження гостроти зору, запаморочення;

- **Поширені:** антиестрогенна дія (в більшості випадків можна подолати одночасним призначенням E2), багатопліддя – 8-10%, утворення кіст яєчників – 5-10%, самовільне переривання вагітності – 13-25%.

Останнє десятиріччя у пацієток, резистентних до СС, або коли не бажані антиестрогенні ефекти СС застосовуються тамоксифен, ВЧ-ЛМГ або р - ФСГ а також- інгібітори ароматази (летрозол, фемара).

СЕМІНАР 3. Використання інгібіторів ароматаз (Letrozole)

- Нестероїдний зворотній інгібітор ароматаз;
- Застосування при вираженому пригніченні росту ендометрія на фоні кломіфену;
- Гіперактивна реакція на стимуляцію кломіфеном (3 або більше фолікулів);
- Препарат зменшує рівень естрадіолу, і тим самим, збільшує концентрацію ФСГ та ЛГ;
- В інструкції до препарату (в Україні) не вказано на застосування його для індукції овуляції;
- Застосування по 2,5 мг (1 табл.) на добу 5-9 д.ц.

Переваги інгібіторів ароматази для ІО

- Відносно короткий період напіввиведення ≈ 45 год.;
- Відсутній негативний вплив на ендометрій і цервікальний слиз;
- Формування одного домінантного фолікула при ізольованому призначенні;
- Тонкий ендометрій;
- Негативний вплив на якість цервікального слизу;
- Останні дослідження не підтверджують наявність підвищеного ризику вроджених вад розвитку.

Модифіковані протоколи

- Початі як протоколи ПЦ, при розмірі ЛФ 12-14 мм – вводять малі дози ЛМГ та ант-ГнРГ
- Порівняння МП (n=85) і довгого (n=85) у жінок старше 40 років:

ЧНВ на ЕТ: в МП – 10,0 %

в довгих – 10,7 %

Висновок: у жінок старше 40 років доцільні модифіковані протоколи.

СЕМІНАР 4. Протоколи на базі гонадотропінів.

Розробка нових гонадотропінів і впровадження єдиних режимів суперовуляції для ДРТ прискорила передумова, що їх використання представляє собою більш фізіологічний підхід до мультифолікулярного відклику яєчників, особливо щоб уникнути потенційно шкідливого антиестрогенного впливу СС на розвиток ооцитів і ендометрія. На ринку репродуктивної медицини появилось кілька гонадотропінів, які зараз реалізуються. Сюди входять отриманий із сечі менопаузальний гонадотропін людини (hMG - лМГ) в ампулах, що містять по 75 МО стимулюючих гормонів (FSH - ФСГ) і (LH – ЛГ); сечовий очищений FSH, що складається з 75 МО FSH та < 1 МО LH в ампулі; рекомбінантний FSH. Високо очищені сечові FSH і рекомбінантний FSH – як правило вводять підшкірно (subcutaneously - SC), хоча hMG традиційно вводили внутрішньом'язово (intramuscularly - IM); hMG також можна вводити SC; істотна причина чому не вводять hMG SC в тому, що з досвіду пацієнтів відомі відгуки про місцеві реакції, зокрема від присутності урінарних протеїнів.

Роль ФСГ

- ☐ Проліферація гранульозних клітин і ріст фолікула
- ☐ Активація системи фермента ароматази, відповідальної за перетворення андрогенів в естрогени

Роль ЛГ

- ☐ Синтез андрогенів в клітинах теки фолікула
- ☐ Фінальне дозрівання фолікула
- ☐ Овуляція і формування жовтого тіла
- ☐ Підтримка секреції прогестерона в лютеїновій фазі

Умови призначення гонадотропінів

- ☐ Початок в перші 5 днів спонтанного або індукованого циклу;
- ☐ Відсутність кіст в яєчниках;
- ☐ Товщина ендометрія не більше 5 мм;
- ☐ Фінансова спроможність (5-20 амп.)

Індукція овуляції гонадотропінами

- При індукції моноовуляції, препарати починають вводити не пізніше 5-го дня циклу в дозі 75—150 МО. Після 5-7 днів лікування контролюють реакцію яєчників за допомогою УЗД або вимірювання рівня Е2;
- При досягненні лідируючим фолікулом розміру 18-20 мм, призначають людський хоріонічний гонадотропін в дозі 3—10 тисяч МО;
- Овуляція відбувається через 36—40 годин після призначення препарату;
- Кумулятивна частота настання вагітності за 6 місяців лікування у кломіфен-резистентних пацієнток з СПКЯ в дослідженні Balen та ін. складала 62%, а за 12 місяців лікування - 73%. Частота багатоплідних вагітностей склала 19%.

Справедливо вважають, що для стимуляції яєчників немає універсальних схем і протоколів. Представлені в статтях велика кількість комбінацій і схем стимуляції вимагають великого досвіду і знань. Набиратися досвіду слід з більш простих протоколів. Максимально безпечним вважають підвищуючий протокол малих доз (**Step-up**). Він має на увазі стратегію поступового підвищення малих доз гонадотропінів під контролем клінічного, УЗД і гормонального моніторингу; починають з мінімальної дози в 35-50-75 МО; через 5-7 днів огляд, дозу збільшують на ½ - 1 ампулу при необхідності, контроль через 2-3 дні.

Може успішно використовуватися **понижуючий високодозовий протокол - (Step-down)**: починають з дози в 75-150 МО.; через 5-7 днів огляд, дозу зменшують при досягненні лідируючим фолікулом 14 мм. Стратегія стимуляції яєчників полягає в призначенні великих стартових доз гонадотропінів для всіх пацієнток. У тих, де розвивається кількість фолікулів, що перевищує бажану, поступово знижують дозу гонадотропінів. При використанні тільки гонадотропінів, лікування починається в ранню фолікулінову фазу на другий або третій день менструального циклу, зазвичай в дозі від 150 до 300 МО в день, щоб максимізувати розвиток гонадотропін-сенситивної частини пулу антральних фолікулів. З 6 дня циклу проводиться серійне УЗД і визначення концентрації естрадіолу. Якщо використовується антагоніст ГнРГ, щоб запобігти спонтанному піку ЛГ, його введення починають, коли лідируючий

фолікул досягає в діаметрі 12 - 13 мм. Вибір часу введення hCG визначає ряд параметрів, зокрема переважно середній діаметр лідируючого фолікула (зазвичай 16 мм, або більший) і додатково концентрація естрадіолу і швидкість росту фолікулів. Вибір часу ін'єкції hCG (від 5000 до 10000 МО) має критичне значення: якщо ввести hCG дуже рано, будуть отримані переважно незрілі ооцити, якщо ввести надто пізно, ооцити можуть бути перезрілими. При використанні агоністів ГнРГ, або антагоністів ГнРГ, рутинний моніторинг ЛН не потрібний. Щоденна доза гонадотропінів може бути змінена в більшу або меншу сторону залежно від індивідуального відклику пацієток. Вважається кращою стратегія понижуючого високодозового протоколу з режимом "зниження" високої дози гонадотропінів (в межах від 225 МО до 450 МО), введених на початку циклу стимуляції і згодом зменшеної в послідуочі дні. Експериментальні дослідження свідчили, що у приматів стратегія понижуючого високодозового протоколу ,можливо,приводить до синхронізації дозрівання фолікулів. Крім того,стратегія зниження високої дози можливо скорочує кількість і вартість препаратів для стимуляції,а також ризик синдрому гіперстимуляції яєчників - ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).Протягом останнього десятиліття більшість клінік широко використовували засновані на гонадотропінах режими суперовуляції для ДРТ з додатковим введенням агоністів ГнРГзмагання (наприклад, декапептил дейлі). Введення агоністів ГнРГ викликає звільнення великої кількості гонадотропінів з аденогіпофіза, десенсибілізацією і понижуючу регуляцію (down-regulation) з подальшим пригніченням гонадотропної функції.Введення a-GnRH спочатку викликає велику хвилю гонадотропінів, які звільнюються з аденогіпофіза, з послідуочною десенсибілізацією і зниженою регуляцією (down-regulation),з подальшою супресією гонадотропної функції.В кінці 1980-х років було вперше повідомлено,що рутинне введення a-GnRH з гонадотропінами для суперовуляції поліпшувало результати ДРТ.Це було підтверджено недавно в рандомізованому метааналізі. У цьому повідомленні частота клінічної вагітності за цикл ДРТ була достовірно вищою (співвідношення нерівності 1.80). Чи зумовлена сприятлива дія a-GnRH перш за все покращенням якості ооцитів і ембріонів,чи збільшенням

числа отриманих ооцитів, повністю не ясно. Деякі автори підтримують останнє твердження. Порівняння циклів тільки з гонадотропінами і протокола а-GnRH/гонадотропіни не продемонстрували ніяких істотних відмінностей в частоті запліднення, імплантації, тоді як середня кількість отриманих ооцитів і перенесених ембріонів були значно більшими, коли використовували а-GnRH. Введення а-GnRH може бути в довгому, або короткому протоколах. У довгому протоколі, який був домінуючим підходом в програмах ДРТ у більшості центрах, а-GnRH починають вводити в середині лютеїнової фази попереднього менструального циклу (наприклад, leuprolide 0.5 або 1.0 міліграм SC щодня). Альтернативно, введення а-GnRH може розпочатися після прийому оральних контрацептивів (ОК). Попередній прийом ОК меншує можливість утворення функціональних оваріальних кіст, які з'являються завдяки початковому стимулюючому ефекту в овуляторному циклі. У довгих циклах з а-GnRH супресія гіпофіза настає приблизно від 7 до 10 дня і завершається менструацією. Стимуляція яєчників гонадотропінами зазвичай починається на третій день менструації, або при документованій адекватній супресії естрадіолу. Доза а-GnRH може бути зменшена, або підтримуватися протягом контрольованої суперовуляції і його введення припиняється в день введення hCG. У коротких, або протоколах спалаху (flare-up) починають вводити а-GnRH в ранню фолікулярну фазу (день 2 або 3) циклу з введенням гонадотропінів з 1, 2 чи 3 дня менструації. Короткий протокол експлуатує початкову стимулюючу фазу а-GnRH, що зменшує загальну кількість необхідних гонадотропінів. Мета-аналіз не продемонстрував істотної різниці в анулюванні циклів, ЧНВ між довгим і коротким а-GnRH протоколами. Потенційна користь протоколу спалаху, особливо у пацієнок з поганим відкликом яєчників (low-response patients) досліджується. Рутинно підтримується використання а-GnRH для суперовуляції в програмах ДРТ, хоча специфічний протокол потрібно індивідуалізувати під потреби кожної пацієнтки. Недавно запропоновані комерційні - нові антагоністи GnRH, які розширюють і збільшують фармакологічний вибір препаратів для ДРТ. Поки що неясно, чи рутинне використання антагоністів коли-небудь витіснить агоністи GnRH і стануть домінуючими.

СЕМІНАР 5. Стимуляція при поганому відклику яєчників (Low Responder)

Загальноприйнято, що жінки з очевидним ненормально низьким відкликом на суперовуляцію, мають малу кількість ооцитів і ембріонів, низьку ЧНВ і частоту імплантації. Низький відклик яєчників залежний від старшого хронологічного віку, але також залежить від зменшеного яєчникового резерву в будь-якому віці. В програмах ДРТ в США за даними SART жінки, старше 40 років мали 23% анульованих циклів і частоту народження живих дітей 9.6%. Для порівняння у жінок, молодше 35 років, було 9.4% анульованих циклів і 34% народження живих дітей. Стало ясно, що в будь-якому хронологічному віці, біологічний або функціональний вік яєчників та ооцитів може мати значну різницю між жінками. Тому зрозуміло, що прогноз індивідуального відклику пацієнток на суперовуляцію і вибір відповідного протоколу має базуватися не тільки на віці, але додатково і на її даних минулого відклику на стимуляцію і оцінці оваріального резерву. Описані ряд тестів визначення оваріального резерву, зокрема: визначення базального рівня FSH (2-3 день МЦ); визначення концентрації естрадіолу в крові; тест відклику на стимуляції яєчників - clomiphene challenge test (CCCT); рівні inhibin-B на 3 день МЦ; УЗД визначення кількості антральних фолікулів (від 2 до 10 мм); об'єм яєчників.

Всі ці тести корелюють з функцією яєчників, але більшість широко використовують кілька тестів, це базальний рівень FSH і естрадіолу, і CCCT. ЧНВ різко знижується, якщо FSH в день 3 піднімається вище 20 mIU/mL і дуже мало вагітностей настає при рівні FSH вище 25 mIU/mL. Часто можна бачити значні коливання гонадотропінів між циклами. Як тільки знаходять, що жінка має високий базальний рівень FSH, відклик яєчників на суперовуляцію і можливості для успішної вагітності зменшені, навіть якщо лікування робиться в подальшому циклі, в якому основний FSH нормальний. Також описане прогностичне значення високого рівня базального естрадіолу (>75 - 80 pg/mL), особливо у жінок, старше 35 років. Раннє підняття рівня естрадіолу можливо відображає прискорений розвиток фолікулів, що зв'язано з перименопаузним скороченням фолікулярної фази. Крім того, жінки, у яких помітно підвищений

естрадіол на день 3, рідко показують супутнє підняття FSH із-за інгібіції зворотного зв'язку. Тому, адекватна інтерпретація базальних значень гормонів в ранній фолікулярній фазі вимагає одночасного визначення FSH і естрадіолу.

Взагалі, вік пацієнтки можна вважати маркером якості ооцитів, а рівень ФСГ – маркером саме оваріального резерву з досить чітким клінічним значенням.

Можна виділити кілька значимих меж концентрацій ФСГ на 2-3 день МЦ:

- 3-8 МО/л – клінічна норма – хороший відклик на КСЯ;
- 8-10 МО/л – відклик від нормального до помірно зниженого;
- 10-12 МО/л – низький оваріальний резерв, знижений відклик на КСЯ;
- 12-17 МО/л – поганий відклик на КСЯ і низька ЧНВ;
- Більше 17 МО/л – дуже поганий відклик на КСЯ;

Практично значимим маркером фолікулярного резерву яєчників є визначення по УЗД на 2-3 день МЦ числа антральних фолікулів діаметром до 10 мм.

- До 4 фолікулів – прогнозується бідний відклик на КСЯ, висока частота анульованих циклів;
- 5-7 фолікулів – можливий бідний відклик, призначаються більші дози ЛМГ;
- 8-12 фолікулів – помірний відклик на КСЯ, помірна ЧНВ;
- 13-20 фолікулів – хороший відклик на невеликі дози ЛМГ, помірний ризик розвитку СГСЯ;
- Більше 20 фолікулів – надмірний відклик, високий ризик СГСЯ.

Clomiphene citrate challenge test (CCCT) – кломіфен цитратний тест відклику -динамічний і по деяких аргументаціях чутливий тест оваріального резерву. CC вводиться в дозі 100 міліграм в дні циклу з 5 до 9. Рівні FSH визначають в дні 3 і 10. Не нормальним вважають CCCT по визначенню рівня FSH, якщо він в два рази перевищує середнє відхилення. Не нормальний CCCT, можливо, відображає невідповідність між естрадіолом і здатністю клітин гранульози до секреції інгібіна В.

Стратегія лікування пацієток ДРТ з поганим прогнозом сприймається через нечисленні публікації і відсутність одноманітності в критеріях визначення пацієток з поганим відкликом. Інтуїтивно привабливий один підхід до стимуляції яєчників - просто збільшити щоденну дозу гонадотропінів більше 300IU (наприклад, до 450 IU). Ця стратегія є обмеженою. Скорочення дози leuprolide може бути корисне в цих випадках; так a-GnRH ініціюється в 0.5 mg/d в mid-luteal фазі, а потім зменшується до 0.25 міліграма з початком введення гонадотропінів. Цей режим малих доз приводить до покращення рівня естрадіолу і тенденції у напрямі покращення ЧНВ у селективних пацієток з поганим відкликом. Для пацієток старшого віку (>39 років) використовують протокол доз a-GnRH низького рівня, як підхід першої лінії з визначенням яєчникового резерву.

Пацієткам, які продемонстрували поганий відклик (наприклад, анульований цикл) в протоколі знижених доз a-GnRH або для пацієток з прогнозом, визначеним за критеріями оваріального резерву, (наприклад, високий базальний рівень FSH і/або неодноразово визначений високий рівень естрадіолу у жінок після 35 років), альтернативна стратегія – вводити a-GnRH в режимі спалаху (flare-up regimen).

Один такий підхід, який ми назвали "coflare" протокол, - вводили leuprolide в дозі 1 міліграм в дні з 2 до 4, а потім зменшували дозу до 0.5 міліграма з дня 5, вводили гонадотропіни в максимальній дозі 450 IU/D, що починали в 3 день циклу. Така стратегія може поліпшити результати як в відклику яєчників, так і в ЧНВ, використовуючи стратегію спалаху (flare-up regimen) у пацієток з поганим відкликом яєчників.

Про багатообіцяючі результати з ОК та мікродозами в режимі спалаху (flare-up regimen) повідомили інші центри. Це підхід попередньої підготовки з ОК на протязі від 14 до 21 днів, з послідовним введенням двічі в день мікродоз leuprolide (40 мкг), починаючи з 3 дня після відміни ОК, і згодом вводять високі дози гонадотропінів на третій день лікування мікродозами leuprolide (40 мкг).

Клінічні результати в лікуванні поганих відповідачів були в кращому випадку скромні. Не дивлячись на різні стратегії суперовуляції, істотна

пропорція пацієток з поганим відкликом яєчників, особливо старшого репродуктивного віку, або з біохімічним свідченням низького оваріального резерву, часто не в змозі відповісти адекватно протягом спроби ДРТ циклу, кінець кінцем матимуть успіх в завершенні їх сімейств тільки з наступним лікуванням з донорськими ооцитами або через усиновлення.

СЕМІНАР 6. Стимуляція пацієток з високим відкликом яєчників

Жінки, що показують високий відклик на суперовуляцію, мають більшу частоту успіху в програмі ДРТ, ніж пацієтки з поганим відкликом. Проте, пацієтки, які мають дуже високий відклик на стимуляцію яєчників, формулюють унікальну клінічну ситуацію. Ця підгрупа пацієток, істотна частина яких мають виражений синдром полікістозних яєчників - СПКЯ (PCOS), або високий рівень співвідношення LH:FSH, мають високий ризик анулювання циклу завдяки надмірним рівням (часто >5000 pg/mL) естрадіолу, неадекватно великої кількості преовуляторних фолікулів. Якщо в таких циклах вводиться hCG, у цих жінок високий ризик розвитку тяжкої форми СГСЯ - OHSS, особливо, якщо настає вагітність OHSS маніфестується масивним збільшенням яєчників (>10 см) і появою рідини в різних порожнинах - розвитком асцити, hydrothorax, hemoconcentration, hypercoagulability, і oliguria, з azotemia і hyperkalemia. Тяжка форма OHSS може приводити до перекруту яєчників і потенційно смертельного ускладнення тромбоемболії, ниркова недостатність, adult respiratory distress syndrome, апоплексія яєчників з hemoperitoneum. Лікування тяжкої форми OHSS по суті підтримуюче (симптоматичне) і найбільш ефективна тактика - профілактика ускладнень.

Ключова мета суперовуляції у пацієток з високим відкликом яєчників на стимуляцію – врахування ризику (молоді жінки, з PCOS або PCO-like) і отримати відповідь яєчників, щоб отримати адекватну кількість преовуляторних ооцитів з відносно помірною концентрацією естрадіолу. Теоретично раціональний підхід - використовувати високоочищений сечевий FSH, або r-FSH, маючи на увазі, що у цих жінок часто є тонізуюче підняті рівні LH. При порівнянні hMG, і очищеного FSH для ДРТ в комбінації з a-GnRH у 34 жінок з

PCOS. Вони не виявили ніякої клінічної вигоди від очищеного FSH щодо дозування або терміну стимуляції, гормонального відклику, числу отриманих зрілих ооцитів, дроблення ембріонів, або ЧНВ з іншого боку, зменшення щоденної дози гонадотропінів до 150 IU (і навіть до 112.5 IU), здається, приводить до помірнішого відклику, з нижчими рівнями пікового естрадіолу і поліпшення ЧНВ.

Була запропонована успішна стратегія стимуляції PCO-like пацієнток з подвійною супресією ОК і leuprolide з послідуєчим введенням низьких доз гонадотропінів.

ОК (norethindrone acetate/ethinyl estradiol, 1/35) зазвичай приймають протягом 28 днів, з послідуєчим підшкірним введенням leuprolide ацетатом 1 mg/d, частково покриваючи останні 7 днів прийому ОК. Низькі дози гонадотропінів (наприклад, FSH 150 IU/D) починаючи на третій день МЦ. HCG вводиться в меншій дозі (3300 до 5000 IU), ніж для пацієнток з поганим відкликом. Подвійна супресія приводить до меншого співвідношення LH:FSH, значно нижчого рівня андрогенів при порівнянні із стандартною супресією тільки одним a-GnRH. Ця стратегія привела до істотно легшого відклику яєчників на стимуляцію з високою ЧНВ, невеликим числом анулювання циклу і розвитку ускладнення СГСЯ.

У деяких лікувальних циклах надмірну відповідь на стимуляцію яєчників не можна передбачити, або вона відбувається не дивлячись на "лагідний" підхід до суперовуляції. У цих випадках, СГСЯ в цілому можна уникати тільки при відміні введення hCG і анулюванні циклу. У цих випадках треба зробити кріоконсервацію всіх отриманих ооцитів або преємбріонів для ET в майбутньому в не стимульованому циклі і уникнути розвитку СГСЯ в циклі концепції.

Альтернативна стратегія, яка може відвести анулювання циклу, мінімізуючи ризик серйозного СГСЯ, є "дрейф"; стимулювання гонадотропінами припиняється протягом одного або кількох днів, продовжуючи щоденне введення агоністів. HCG (3300 до 5000 IU) вводиться одноразово, коли концентрація естрадіолу падає нижче 3000 pg/mL з лідером фолікулом 16 mm

або більше. Траєкторія фолікулярного росту зазвичай підтримується, якщо дрейф ініційований при середньому діаметрі лідера-фолікула досягає 13-14 mm. Цей підхід привів до прекрасної ЧНВ з відносно низькою частотою анулювання циклу та клінічно істотним СГСЯ. Таким чином можна стверджувати, що оптимальний вибір і виконання протоколів суперовуляції є інтегральним як до успіху, так і до безпеки ДРТ. Специфічне комбінаційне і початкове дозування лікування, подальша корекція дози, остаточний вибір часу введення hCG і пункції фолікулів, сприяють отриманню достатньої кількості і якості ооцитів і преємбріонів. Далі, мінімізація наявних ризиків СГСЯ є критичним питанням для безпеки пацієнток. Всі преємбріони треба кріо консервувати для використання для ЕТ в наступуючих природних циклах, коли буде повністю усунений ризик СГСЯ.

Якою може бути доля кріоконсервованих гамет і зигот ранніх стадій розвитку?

- для індукції вагітності у пацієнтки в наступуючих циклах
- для інших безплідних пар (ембріодонація)

Форс-мажорні стани

- смерть або інвалідність: - одного або обох батьків
- законне розлучення
- окреме проживання
- зберігання кріоембріонів після закінчення репродуктивного віку
- втрата контакту з батьками
- відмова оплачувати кріосервіс
- втрата інтересу одного, або обох батьків до кріоембріонів
- бажання одного, або обох батьків знищити кріоембріони
- мати щастя народити дитину через певний час

Значна варіабельність відклику яєчників на суперовуляцію, імперативно вимагає, щоб протоколи стимуляції суперовуляції були індивідуалізованими. Вік пацієнток, оваріальний резерв і результати стимуляції в попередніх циклах мають бути взяті до уваги в процесі відбору відповідного протоколу для ДРТ.

ГЛАВА 13

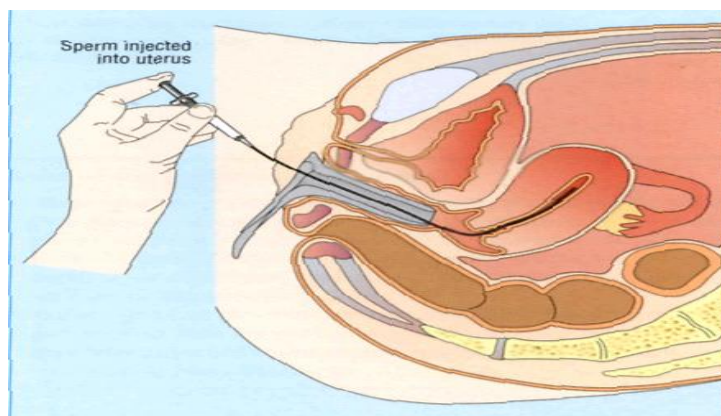
ТЯЖКІ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ.ПРОГРАМИ ДОНАЦІЇ ГАМЕТ І ЕМБРІОНІВ

Нерідко подружні пари сприймають безпліддя як невиліковне, оцінюють цю ситуацію як тяжкий емоційний стрес. Вони погоджуються на різні процедури в надії почати нове життя. Для того,щоб сприйняти перенесений стрес і зрозуміти,що проведене лікування не завжди приводить до бажаної вагітності,треба мати добрий психологічний запас, достатню життєву силу і поради висококваліфікованого спеціаліста, щоб прийняти правильне рішення.Безпліддя – це не вирок, а діагноз. Для кожної подружньої пари треба вибрати таку тактику ведення,яка найбільше підходить саме їм.

Донація сперми, ооцитів та ембріонів

Рекомендації відносно донації гамет і ембріонів треба надавати пацієнтам залежно від тяжкості і форми безпліддя, оцінки соціальних та емоційних моментів, тому що в програмі донації має місце негенетичний статус одного, або обох майбутніх батьків. Чоловіки і жінки по різному сприймають необхідність звернутися до донора гамет і ембріонів. Програми донації гамет і ембріонів мають персоніфіковане значення і стосуються конкретної пари. Треба зважити,що донори можуть біти відомі, або анонімні.Рекомендації консультантів можуть стосуватися упередженості людей, яким відомо про донацію, вирішення питання про інформацію своїх близьких і рідних,як і необхідність інформації майбутньої дитини про її генетичне походження.В різних клініках,в різних країнах ці питання вирішуються не однаково і питання про широку інформацію генетичного походження дитини сприймається по різному.

Внутріматкова інсемінація спермою донора (ВМІ ІСД)



Варіанти тяжких форм безпліддя

- донація сперми, яйцеклітин або ембріонів
- усиновлення
- сурогатне материнство
- сприйняття бездітного стилю життя

Проблеми для пар, які дають згоду на програми донації гамет чи ембріонів

- занепокоєння та емоції асоційовані з безпліддям і не генетичне батьківство
- різне сприйняття донації сперми, яйцеклітин і ембріонів в залежності від культуральних, релігійних і моральних поглядів пацієнтів
- селекція, скрінінг і юридичний статус донорів і реципієнтів
- коли,що,де і як розповісти дитині про її чи його генетичне походження та коли, що і як розповісти широкому колу родичів

Селекція і скрінінг донорів

Інформація надається про відбір і обстеження донорів. Донори гамет повинні надати детальні особисті, медичні, генетичні та сімейні дані і повинні пройти скрінінг на СТІ, включаючи ВІЛ, гепатити В і С, інші вірусні інфекції, зокрема цитомегаловірус. Визначається каріотип і проводиться детальна консультація до початку програми донації. Донори підписують заяву-зобов'язання і надають неідентифікаційну інформацію про себе, яка повинна бути доступна реципієнтам.

Карантин донорської сперми

Після оцінки якості сперми при нормальних показниках проводиться кріо консервація. Зразок сперми повинен знаходитися на карантині протягом 6 місяців, після повторного негативного тесту на ВІЛ та інші СТІ, сперма може бути використана в клініці. Ооцити, як правило, використовуються в нативному вигляді через недосконалі методику їх кріо консервації. Реципієнти повинні розуміти, що є невеликий ризик зараження ВІЛ інфекцією, коли на час обстеження аналізи у донора ооцитів ще не серопозитивні.

Юридичні проблеми

Юридичний статус донора, реципієнта та майбутньої дитини треба в

деталях обговорити на консультативному прийомі до початку лікувальних програм. Згідно з законодавством Англії (УФЛЕ), прийнятому в 1990 році, жінка, яка народила дитину, є її легальна (законна) **мати**, а її чоловік або партнер є легальний (законний) **батько** (якщо він не може доказати, що не давав згоди на проведення лікування), не залежно від того чи були використані їх власні гамети, чи донорські.

На цей період часу анонімність донора захищена, проте дитина має право в 18 років звернутися до УФЛЕ (або в 16 років, коли збирається одружитися) і в'яснити, чи були він чи вона народжені в результаті використання гамет донорів і хто може мати відношення до цього. Перегляд законодавства передбачає можливість ідентифікувати донора, відмовитися від анонімної донації і надати дитині право повної інформації про її генетичне походження.

Донори не мають ніяких батьківських прав або зобов'язань по відношенню до дітей, які народилися після лікування безпліддя і можуть забрати погодження на використання гамет чи ембріонів до моменту ЕТ реципієнтці

Усиновлення

В прийнятому в 1980 році законі «благополуччя дітей» признано головним. Більшість договорів підтримують „відкрите усиновлення”, яке заохочує добрі стосунки з дитиною та сім'єю, з якої вона походить. Вибір дитини для усиновлення проводиться за уявленим зразком дитини, яку уявляли собі усиновителі і попередня оцінка приводить до порівняння уявної і реальної дитини і визначає подальші їх взаємовідносини.

Усиновлення після лікування безпліддя

Серйозним приводом для усиновлення є невдача отримати свою генетичну дитину в результаті виконання програм ДРТ. Суттєвим є вибір часу для прийняття рішення про усиновлення після лікування безпліддя. Поради спеціаліста дуже допомагають цьому процесу і можуть реально підготувати пару до усиновлення.

Агентства по усиновленню і процес оцінки

Всі питання усиновлення треба вирішувати через агентства, тому що місцева влада має власні критерії до усиновлення. Співбесіда проводиться за кілька місяців до усиновлення. Це необхідно для того, щоб зрозуміти мотиви безпліддя чи бездітності усиновителів і вияснити стабільність їх намірів. Процес може займати багато часу і тут можуть надати допомогу експерти, які не приймали участі в підготовці до усиновлення і можуть неупереджено подивитися на перспективу цієї пари усиновити саме цю дитину.

Усиновлення іноземцями

Для іноземців усиновлення може бути складним і дорого вартісним. Деякі країни мають двохсторонні взаємовигідні договори. Можуть збільшувати труднощі політичні і юридичні проблеми, тому всі процедури усиновлення треба проводити через агентства, повинна бути ухвала місцевої влади, органів опіки і соціального забезпечення.

Сурогатне материнство

При виконанні програми СМ одна жінка (сурогатна мати) виношує і народжує дитину для іншої жінки (мати-замовник) в результаті договору (складається до настання зачаття). Після народження СМ передає дитину матері-замовниці за винагороду, або без неї.

Типи сурогатного материнства

- **Неповне (гендерне) сурогатне материнство** – коли жінка, яка виношує дитину (СМ) також надає свою власну яйцеклітину і таким чином є генетичною матір'ю дитини. Гендерне СМ може бути індуковане методикою ВМІ (ІСД), або як результат методик ЗІВ чи ІКСІ.
- **Повне (гестаційне) сурогатне материнство** – коли жінка, яка виношує і народжує дитину немає до неї генетичного відношення. Для ЕТ можуть бути використані ембріони, отримані з гамет подружньої пари. Альтернативно, це можуть бути ембріони відомих, або анонімних донорів. Повне сурогатне материнство можливе лише як результат методик (ЗІВ, або ІКСІ) з отриманням ембріонів ін вітро запліднення і послідуючим ЕТ.

Юридичні проблеми

В Англії не можна легально скласти договір між СМ і замовниками. Закон дозволяє після народження дитини від донорських гамет мати права юридичних батьків. Це значить, що СМ може виношувати вагітність після зачаття донорських гамет. Таким чином вона є законною матір'ю народженої дитини. Замовники можуть стати законними батьками тільки за рішенням суду. Тут є значні проблеми, якщо СМ передумає, вона не віддасть дитину замовникам.

Консультації по проблемі СМ довготривалі і всебічні. Часто потрібні багаторазові зустрічі, щоб вияснити всі питання, направлені на захист дітей та дорослих, причетних до цієї проблеми. Це необхідно для того, щоб рішення приймалося на базі повної інформації і детального розгляду.

Проблеми, вирішення яких рекомендується для СМ

- вивчити відповідне до СМ законодавство
- врахувати можливі ризики, багатоплідну вагітність, самовільний аборт або народження дитини з вродженими вадами розвитку
- власні діти СМ – що вони знають, як їх підготувати до сприйняття вагітності СМ, що будуть робити батьки для роз'яснення ситуації, втрати, занепокоєння, ревності
- ненероджена дитина, ведення вагітності, ускладнення, майбутні потреби дитини
- взаємовідносини з членами сімейства (родиною), друзями, колегами, їх відношення, очікування та надії
- практика поведінки після народження дитини – дотримання умов договору, грудне годування, передавання дитини матері-замовнику, майбутні контакти.

Сприйняття бездітного стилю життя

Якщо одні подружні пари навіть при невдачах відчують полегшення від медичної допомоги, то інші сприймають невдачі як великий травматичний досвід. Сприйняття бездітного стилю життя приходить через певний проміжок часу і часто після великого психологічного і емоційного стресу. Вибір життя без

дітей повністю відрізняється від бездітності, викликаної обставинами. Прийняти таке рішення дуже не просто. Має певне значення досвід з дитинства про позитивне чи негативне сприйняття батьківства і формування погляду на цю проблему індивіда. Безпліддя і послідуєчі невдалі спроби лікування можуть змінити віру в успіх. Тому позитивний досвід свого дитинства допомагає конструктивно сприймати бездітність. Для пар, що вирішили сприйняти бездітний спосіб життя, дуже позитивна роль партнерів, друзів та членів родини. Мають значення культурні, релігійні і соціальні фактори оцінки батьківства і ролі дітей в сім'ї, що допомагає подружній парі прийняти рішення пристосуватися до існуючої ситуації, чи шукати інше рішення.

Рекомендації для тих пар, які пробують сприйняти бездітне майбутнє, варіюють по частоті і інтенсивності і можуть бути лікувальні і підтримуючі. Такі особи можуть звернутися до свого загально практикуючого (сімейного) лікаря з міні симптоматикою хвороб загального типу, гінекологічних дискомфортів, депресії, втрату апетиту, порушеннями сну і конфліктами в статевих взаємовідносинах. Вияснення причин вказаних негараздів і своєчасне втручання лікарів допомагає адаптуватися до стилю бездітного життя. Це допомагає зняти відчуття депресії і безпорадності, змінити погляди пари на своє майбутнє, зосередитися на інших, ніж бездітність, цінностях і мати відчуття достойного рівня життя.

До того, як буде прийняте рішення про бездітний стиль життя, особи можуть звернутися до свого сімейного лікаря з відчуттям депресії і безпорадності, міні симптоматикою гінекологічних хвороб, різних дискомфортів, депресії, втратою апетиту, порушеннями сну і конфліктами в статевих взаємовідносинах.

МОДУЛЬ 6. Ускладнення і проблемні питання допоміжних репродуктивних технологій

Проблеми з допоміжним зачаттям можуть бути клінічні, етичні або психологічні. Далі будуть представлені медичні проблеми ускладнень ДРТ, етичні питання, що стосуються створення ембріонів та доля їх надлишку, складнощі прийняття рішення коли і як треба припинити лікування.

Широке впровадження в клінічну практику методів допоміжної репродукції тісно пов'язане з проблемою підвищення частоти всіляких ускладнень: синдрому гіперстимуляції яєчників, багатоплідної вагітності і пов'язаної з нею необхідності редукції ембріонів, гнійно-септичних ускладнень, що виникають при редукції ембріонів, а також ускладнень методик ДРТ, що вимагають оперативного лікування.

Найбільш доцільно умовно розподілити ускладнення ДРТ наступним чином:

- Синдром гіперстимуляції яєчників;
- Багатоплідна вагітність;
- Ускладнення, які вимагають оперативного втручання:
 - Ускладнення трансвагінальної пункції яєчників;
- *Поранення магістральних судин;
- *Поранення сечового міхура і кишечника;
 - апоплексія і перекрут яєчника;
 - ектопічна вагітність;
 - гнійно-септичні ускладнення.

СЕМІНАР 1. Синдром гіперстимуляції яєчників

СГСЯ без сумнівів є найбільш серйозним ризиком лікування з гонадотропінами. Не зовсім в'яяснено, чому розвивається СГСЯ, особливо при поєднанні контрольованої стимуляції яєчників з агоністами ГнРГ та СПКЯ. Як правило, СГСЯ розвивається у пацієнток з великим відкликом на гонадотропіни, коли розвивається більше 20 фолікулів і різко піднімається концентрація естрадіолу в сироватці крові. СГСЯ розвивається на екзогенне введення гонадотропінів, або після різкого збільшення продукції ендogenous ХГ в циклі успішного лікування, коли відбулася імплантація ембріона. Проявляється СГСЯ значним збільшенням яєчників та великими розмірами фолікулів (не дивлячись на дренаж яєчників під час аспірації фолікулів), відмічаються болі в черевній порожнині, напруженість живота та вихід рідини із судинного русла, що приводить до асцити та гемоконцентрації. В більш тяжких випадках може бути поява рідини в грудній порожнині, розвиток артеріальних та венозних тромбозів

через гіперкоагуляцію. Режим суперовуляції треба негайно корегувати і моніторинг направити на мінімізацію СГСЯ. Повністю уникнути СГСЯ мабуть неможливо, тому що його природа не вивчена. Зустрічаються навіть випадки СГСЯ на кломіфен при індукції овуляції у дуже чутливих жінок, особливо коли є СПКЯ. Проводити лікування треба в спеціалізованих клініках, де є відділення ДРТ, щоб кваліфіковано прийняти необхідні міри. Лікування проводиться в залежності від ступеня тяжкості. У випадку легкої форми СГСЯ без больового компонента та гемоконцентрації може бути досить тільки ретельного моніторингу та збільшення перорального прийому рідини. Пацієнткам з середньою та тяжкою формою СГСЯ профілактично вводяться антикоагулянти, проводиться внутрішньовенна регідратація, видалення рідини з порожнин організму жінки, контроль за показниками крові та кількістю введеної рідини і виділеної сечі.

Представлення СГСЯ

Симптоми

- Абдомінальні болі, збільшені яєчники, гострий асцит;
- Напруженість живота через збільшені яєчники та гострий асцит;
- Погане самопочуття, нудота, блювання;
- Порушення функції кишечника – запор або пронос;
- Темна і концентрована сеча через редукцію перфузії нирок;
- Скорочення руху діафрагми через асцит чи рідину в плевральній порожнині;
- набряк нижніх кінцівок і вульви.

Вибір часу

- Ранній початок: через 1 – 5 днів після введення тригерної дози ХГ, скоро після отримання ооцитів та проведеного ЕТ.
- Пізній початок: 7 – 14 днів після ЕТ коли різко збільшується концентрація ендогенного ХГ після успішної імплантації.

Форми тяжкості СГСЯ

Легка

- Симптоми абдомінального дискомфорту і нудота

- Яєчники збільшені до 5 – 12 см

Середня

- Маніфестує признаки легкої форми плюс блювота та діарея
- УЗД виявляє асцит

Тяжка

- Маніфестує признаки середньої форми плюс асцит та гідроторакс
- Гемоконцентрація, порушення згортання крові, порушена функція нирок, дис- функція печінки і тромбоемболізм.

Ведення пацієнток з СГСЯ

Легка форма

- Не потребує втручання
- Збільшити пероральний прийом рідини
- Контроль через регулярний інтервал часу за симптомами

Середня

- Спостерігати в умовах клініки щоденно
- Проводити профілактику тромботичних явищ до самої виписки
- Моніторування функції печінки, виділення сечі та електролітів, регулярний контроль крові та згортання

Тяжка

- Контроль балансу рідини з введенням до 3 літрів, вводити альбумін
- Видалення рідини (асцит та гідроторакс)

СЕМІНАР 2. Багатоплідна вагітність

Деякі подружні пари з довготривалим безпліддям, які отримують „за одну ціну двійню”, або більш багатоплідну вагітність, повинні знати про великий ризик народження глибоко недоношених дітей, на виживання і сервіс яких можуть бути використані величезні кошти. Крім того, серед дітей з багатоплідної вагітності висока захворюваність і смертність. Крім неонатальної смертності у недоношених дітей із багатоплідної вагітності церебральний параліч зустрічається серед двійні у 5 разів, а серед трійні у 19 разів частіше, ніж при одноплідній вагітності. Частота трійні або більшої кількості плодів стали

можливими при використанні методик допоміжного запліднення, таких як індукція овуляції, ЗІВ та ІКСІ.

В Англії підраховали, що профілактика народження однієї трійні може зекономити на неонатальних проблемах таку суму коштів, що їх хватило б на проведення одного циклу ЗІВ всім безплідним парам, які є на обліку в Національному Сервісному Центрі. Акуратний моніторинг при стимуляції овуляції у пацієнток програми ВМІ може редукувати ризик розвитку багатьох фолікулів. Якщо не вдається цього досягти, пацієнтку переводять на програму ЗІВ, отримують всі ооцити, або відміняють цикл без введення тригерної дози ХГ. Якщо пацієнти зняті з програми, треба рекомендувати решту днів циклу користуватися презервативами, щоб запобігти спонтанній багатоплідній вагітності.

Не дивлячись ні на що, при ЕТ в програмах ЗІВ та ІКСІ завжди вводять 2 – 3 ембріони, щоб підвищити шанс настання вагітності, а це може привести до народження двійні чи навіть трійні. В Англії Управління Фертилізації Людини і Ембріології (УФЛЕ) прийняло рішення заборонити вводити більше 2 ембріонів, окрім указаних спеціальних випадків, коли можна ввести 3 ембріони. З подальшим удосконаленням методики кріоконсервації і культивування ембріонів, проводиться робота по введенню лише одного селективного ембріона.

СЕМІНАР 3. Ускладнення методик допоміжних репродуктивних технологій, що вимагають оперативного втручання

Спостерігають у 5–6% пацієнток. Ризик розвитку подібних ускладнень поза сумнівом вище в порівнянні із загальною популяцією. Індивідуальний підхід, ретельне спостереження і динамічний контроль клініко-лабораторних показників — підстава своєчасної постановки діагнозу і надання екстреної хірургічної допомоги. Найбільш частим ускладненням є позаматкова вагітність, значно рідше виникають гнійно-септичні стани, апоплексія і перекрут яєчника. Необхідність збереження, а надалі реалізації дітородної функції диктує використання особливої тактики ведення і реабілітації таких хворих.

Ускладнення**трансвагінальної пункції яєчників**

У клінічній практиці ускладнення трансвагінальної пункції яєчників в програмах ДРТ від загального числа ускладнень лікувальних циклів спостерігаються досить рідко. Найбільш типові - кровотечі з пунктованого яєчника і поранення органів малого тазу: кишечника, сечового міхура, поранення магістральних судин.

Кровотеча з пунктованого яєчника. До сприяючих чинників відносять не фізіологічне збільшення стимульованого яєчника, потужна васкуляризація тканин яєчників в процесі КСЯ, порушення цілісності тканин голкою пункції - все це може зумовити кровотечу, об'єм якої дуже варіабельний. Ретельне, уважне спостереження медичного персоналу за станом жінки в перші години після пункції допомагають запідозрити кровотечу, враховуючи розвиток клінічної картини внутрішньочеревної кровотечі в ранньому періоді після пункції. Динамічне клініко-лабораторне дослідження дозволяє вчасно поставити діагноз і провести лікувальні заходи. Одним з оптимальних методів є трансвагінальна ехографія, що дозволяє виявити рідину в черевній порожнині і згустки крові. Дані лабораторного дослідження дозволяють виявити ознаки крововтрати (зниження концентрації гемоглобіну, гематокриту в динаміці).

Клінічна картина визначається об'ємом крововтрати. Больовий напад (локалізація - нижній відділ живота) супроводять слабкість, запаморочення, нудота, інколи блювота, холодний піт, аж до втрати свідомості. Звертає на себе увагу блідість шкірних покривів, тахікардія, зниження артеріального тиску. Живіт зазвичай декілька роздутий, при пальпації виявляють болісність. Симптоми подразнення очеревини виражені різною мірою. При перкусії можливе притуплювання перкуторного звуку, унаслідок наявності вільної рідини в черевній порожнині.

Лікування. За відсутності великої кровотечі, стабільних показниках гемодинаміки, можлива вичікувальна тактика. Постільний режим, холод на низ живота, лікування вазоконстрікторами і кровоспинними препаратами.

За наявності масивної кровотечі показано оперативне лікування, яке детально викладене в розділі «Апоплексія яєчника».

Поранення магістральних судин. Найбільш грізне ускладнення трансвагінальної пункції яєчників. Супроводжується яскравою картиною внутрішньочеревної кровотечі і може привести до розвитку геморагічного шоку. У зв'язку з особливостями анатомічного розташування і кровопостачання матки і придатків при пункції можливе поранення таких судин, як яєчникова артерія, черевні артерії і вени. Діагностика зазвичай не представляє великих труднощів. Перш за все, необхідно оцінювати клінічну симптоматику внутрішньочеревної кровотечі і адекватність гемодинамічних параметрів. Слід враховувати наступні показники: колір і температура шкірних покривів, артеріальний тиск, пульс, показник гематокриту, «шоковий» індекс Алговера (співвідношення частоти пульсу за хвилину до величини артеріального тиску систоли).

Лікування повинне починатися якомога раніше - екстрене проведення оперативного втручання. В разі масивної кровотечі і геморагічного шоку проводиться комплекс лікувальних заходів: череворозтин (бригада гінекологів-хірургів і судинного хірурга); надання анестезіологічної і реанімаційної допомоги - виведення пацієнтки із стану шоку. Об'єм оперативного втручання передбачає надійний гемостаз - ушивання судин. Один з основних методів виведення хворого із стану геморагічного шоку є своєчасне проведення інфузійно-трансфузійної терапії, направленої на заповнення ОЦК і ліквідацію гіповолемії, нормалізацію порушеної здатності крові згущуватися. При великій крововтраті рекомендується інтраопераційна реінфузія крові.

Поранення сечового міхура, кишечника

Анатомічне розташування яєчників ймовірно може привести до поранення органів малого тазу – сечового міхура і кишечника. Трансвагінальна пункція виконується під контролем УЗД і візуалізація органів малого тазу досить хороша. Проте наявність спайкового процесу в малому тазу, наявність оперативних втручань є провокуючими чинниками і можуть стати причиною поранення сусідніх органів. Одним з основних симптомів поранення сечового міхура і кишечника являється біль, який виникає незабаром після пункції і продовжується протягом довгого часу. При пораненні сечового міхура

з'являються дизурічні явища і кров в сечі. Унаслідок поранення кишечника до больового синдрому приєднуються дисфункція кишечника, аж до парезу кишечника, інтоксикація, висока температура. Класичні прояви гнійно-септичних ускладнень детально викладені в наступній главі.

Лікування необхідне комплексне, включаючи оперативне втручання (череворозтин або лапароскопія), ушивання кишечника або сечового міхура, у разі потреби за участю загального хірурга, проведення інфузійно-трансфузійної терапії. Необхідна рання реабілітації таких хворих. Включення в програми ДРТ рекомендується через 4-6 місяців.

Ектопічна вагітність

Пацієнти дуже дивуються коли після ЗІВ та ЕТ є ризик розвитку ектопічної вагітності. Загалом біля 4 % вагітностей після допоміжного ЗІВ аття ектопічні. Після ЕТ ембріон мігрує, або був ненавмисно введений близько до маткового отвору залишку труби, чого можна уникнути контролем УЗД після введення ембріонів. Пацієнтки з трубною патологією мають ризик ектопічної вагітності і, на жаль, це не можна виключити у будь-якої жінки. В природних циклах гетеротопічна вагітність (одна в матці, а інша в трубі) зустрічається надзвичайно рідко (1 : 30 000), але при ДРТ ця частота може сягати 1 %. Якщо є підозра на ектопічну вагітність, треба ретельно обстежувати і спостерігати пацієнтку навіть тоді, коли чітко видно маткову вагітність. Як правило, ектопічна вагітність після допоміжної концепції діагностується рано, тому що всі жінки з самими малими строками вагітності проходять ретельний УЗД моніторинг.

Етіологія і патогенез

Спеціалістами ідентифіковані різні чинники, які сприяють збільшенню частоти ектопічних вагітностей. Один з чинників ризику — широке використання індукторів овуляції і методик ДРТ в лікуванні безпліддя. За даними світової літератури, в кінці XX століття близько 1% всіх вагітностей виявлялися позаматковими. Крім того відомо, що частота настання позаматкової вагітності у жінок, які беруть участь в програмах ДРТ, досягає 2–10%, що у декілька разів перевищує частоту позаматкової вагітності в загальній

популяції. У Росії за 2002 р. на 1 млн населення було виконано 63,7 циклів ДРТ (у 2001 р. — 58,9 циклів); в Україні відповідно 38,9 і 117,7 циклів.

Особливість ектопічних вагітностей після ЗІВ — збільшення рідких форм з локалізацією в інтерстиціальному відділі або куксі маткової труби, а також з різними іншими варіантами гетеротопічної вагітності. Вказана обставина пов'язана з тим, що в популяції безплідних жінок істотно збільшена доля пацієнток, які мають ризик позаматкової вагітності:

- хронічне запалення органів малого тазу;
- спайковий процес в малому тазу — після перенесених запальних захворювань, сексуально трансмісивних захворювань (СТЗ), унаслідок вживання внутріматочних контрацептивів, оперативних втручань на органах малого тазу, перш за все на маткових трубах;
- доброякісні захворювання матки і придатків матки;
- ендометріоз маткових труб

Перераховані стани можуть приводити до порушення транспорту заплідненої яйцеклітини і імплантації її поза порожниною матки. Крім того, при ДРТ введення ембріона в порожнину матки не можна вважати сповна фізіологічним і неможливо на сьогоднішній день врахувати всі особливості і умови, в яких відбувається міграція і імплантація ембріона в ендометрій. Частота втрат плодового яйця і настання позаматкової вагітності значно підвищується. У зв'язку з цим при настанні вагітності в результаті ДРТ вже з ранніх термінів дуже важливо точно визначити локалізацію плодового яйця.

Клінічні прояви

Типову клінічну картину позаматкової вагітності на практиці спостерігають лише у кожної десятої пацієнтки. Найбільш характерні наступні прояви:

Затримка чергової менструації і її нетиповість як по кількості крові, що втрачається, так і за тривалістю;

Біль — один з найбільш характерних симптомів позаматкової вагітності. Виникає раптово, частіше в нижніх відділах живота, різка, переймоподібна, переміжна, при трубній вагітності найбільш виражена на

стороні поразки. Характерна іррадіація болів в задній прохід, ключицю і підребер'я. При перериванні вагітності по типу трубного аборту в черевну порожнину, може бути приступ сильних болів. Больовий напад супроводиться різким погіршенням загального стану: слабкістю, запамороченням, холодним потом, нудотою, блювотою, інколи втратою свідомості. У проміжках між нападами, що продовжуються від декількох хвилин до декількох годин, стан пацієнток дещо покращується; • Кровотеча із статевих органів зазвичай з'являється через декілька годин після першого нападу болів. Кров'яні виділення, як правило, мізерні, темні з крошковидними включеннями темно-коричневого кольору. Також характерні блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, холодний піт, задишка. При вираженій крововтраті відзначають зниження артеріального тиску, почастищення пульсу. Температура тіла нормальна, рідше субфебрильна. Живіт, як правило, м'який, проте при розриві маткової труби можна спостерігати здуття живота. При пальпації виявляють болісність і слабо виражені симптоми подразнення очеревини в нижніх відділах черевної порожнини переважно на стороні поразки. При вираженій внутрішньочеревній кровотечі при перкусії можна виявити вільну рідину в черевній порожнині. Більш характерний симптом — локальна перкуторна біль.

При вагінальному дослідженні виявляють надмірно рухливу, декілька збільшену в об'ємі м'якувату матку; біль при зміщенні за шийку, випинання і біль заднього склепіння піхви, зглаженість одного із склепінь піхви і пастозність придатків, нечіткі контури придатків.

При вираженій картині гострого живота і гіповолемії додаткових методів дослідження не потрібно, оскільки хворі потребують екстреного оперативного втручання. Остаточний діагноз встановлюють під час операції.

Прогресуюча трубна вагітність.

Значно складніше завдання представляє діагностика прогресуючої трубної вагітності, що пов'язане з відсутністю типових для позаматкової вагітності проявів. Проте необхідно враховувати, що пацієнтки після ДРТ входять в основному саме в цю групу хворих. Це зв'язано, по-перше, з тим, що вагітність у пацієнток, які беруть участь в програмі ЗІВ, завжди запланована і

терміни настання вагітності відомі; по-друге, ця група хворих після проведення процедури перенесення ембріонів в порожнину матки знаходиться під ретельним наглядом. У цій ситуації на перше місце виступає питання про локалізацію вагітності, що настала. Вирішальна роль належить таким методам діагностики, як визначення концентрації бета-субодиниці ХГ в крові і УЗД. Оптимальним слід визнати використання цих методів з інтервалами в 2–3 дні до отримання результату, що однозначно свідчить на користь маткової або позаматкової вагітності.

При динамічній оцінці концентрації в крові бета-субодиниці ХГ необхідно враховувати наступні моменти.

Концентрація бета-субодиниці ХГ в крові при позаматковій вагітності завжди нижче відповідного рівня при матковій вагітності на однаковому терміні.

Наростання концентрації бета-субодиниці ХГ при позаматковій вагітності відбувається повільніше, ніж при матковій вагітності.

При пороговій концентрації бета-субодиниць ХГ (більше 5000 МО/л) УЗД дозволяє розпізнати маткову вагітність із застосуванням трансабдоминального датчика, тоді як при використанні вагінального датчика — при концентрації бета-субодиниці ХГ вище 1500 МО/л.

Розроблені критерії по концентрації ХГ в плазмі крові, що дозволяють розмежувати маткову і ектопічну вагітності (Давидов А.І., Кліндухов І.А., 2003г.) представлені в таблиці.

Таблиця Концентрація ХГ в плазмі крові при маткової і ектопічної вагітностей

Термін гестації, тижнів	Вміст ХГ, МО/л	
	Позаматкова вагітність	Маткова вагітність
4–5	41,4–992,7	5000–30 000
5–6	138–2500	20 000–100 000
6–8	200–10 800	50 000–200 000

Використання високочастотних ультразвукових датчиків дозволяє виявити плодове яйце в порожнині матки з 2-тижневого терміну вагітності. За відсутності плодового яйця в матці характерними ультразвуковими критеріями позаматкової вагітності виступають наступні:

- Виявлення плодового яйця (ембріона, елементів жовточного мішка і децидуальної оболонки) поза порожниною матки;
- Збільшені розміри матки за відсутності в її порожнині плодового яйця і органічної патології міометрія;
- Потовщення ендометрія (більше 12 мм);
- Виявлення в проекції придатків матки структур неоднорідної ехогенності без чітких контурів (при обов'язковій ідентифікації яєчників як окремих анатомічних утворень).

Лікування

Оперативне лікування

При поєднанні характерної клінічної картини, типових даних УЗД і результатів визначення концентрації бета-субодиниці ХГ в крові, що свідчать на користь позаматкової вагітності, проводять оперативне лікування лапароскопічним доступом (остаточний метод діагностики і лікування). Прогресуючу трубну вагітність діагностують при виявленні локального потовщення маткової труби, що має синюшний відтінок. Розміри утворення залежать від терміну вагітності і стану ембріона. Плодове яйце може локалізуватися в будь-якому відділі маткової труби: ампулярному, істмічному, рідше — в її матковій частині. При розриві труби або перериванні вагітності по типу трубного аборт у вільній черевній порожнині з'являється темна рідка кров. В області ураженої труби виявляють перитубарну гематому, після видалення якої зазвичай оголюється труба з одним або декількома дефектами стінки неправильної форми в області локального потовщення. При трубному аборті маткова труба декілька потовщена і має синюшний колір за рахунок крові, що вилилася в її просвіт. Плодове яйце має вигляд синюшно-багрового губчастого утворення в просвіті маткової труби або вільної черевної порожнини.

Сучасні можливості лапароскопії дозволяють проводити будь-які оперативні втручання на маткових трубах, проте для пацієнток, які беруть участь в програмах ДРТ, доцільно виконувати варіанти оперативного втручання, які дозволяють запобігати повторним трубним вагітностям надалі.

Тубектомія. Її проводять за наявності значних змін в маткових трубах. Основні етапи тубектомії включають наступні моменти:

- Промивання черевної порожнини з аспірацією згустків крові, що оточують маткову трубу;
- Натягання мезосальпінкса шляхом піднімання маткової труби за область її воронки;
- Ретельна коагуляція мезосальпінкса паралельно подовжній осі труби, переважно біполярним коагулятором з подальшим пересіченням в місці коагуляції голчатим електродом, звичайними або монополярними ножицями. Ці маніпуляції повторюють до повного відділення труби в області маткового кута;
- Додатковий гемостаз в області розрізу при необхідності; (краще використовувати біполярний коагулятор);
- Видалення маткової труби з черевної порожнини через 11-, 15- або 20-міліметровий троакар;
- Завершальне промивання черевної порожнини з аспірацією згустків.

Туботомія з подальшою інактивацією. Цей різновид оперативного втручання ми рекомендуємо за умови прогресуючої трубної вагітності і відсутності виражених змін з боку маткової труби, оскільки після видалення останньою можливе погіршення кровопостачання яєчника. Основні етапи оперативного втручання наступні:

- Промивають черевну порожнину і аспірують згустки крові;
- Захоплюють маткову трубу дистально або проксимально від місця розташування плодового яйця, підводять її монополярним голчатим електродом і виконують розріз над плодовим яйцем уздовж подовжньої осі маткової труби (розріз проводять в місці, протилежному до розташування мезосальпінкса, або в області найбільшого стончення стінки труби над плодовим яйцем);
- Плодове яйце видаляють 11-міліметровими ложкоподібними щипцями;

- Просвіт маткової труби і ложе плодового яйця промивають з метою видалення згустків крові і залишків плодового яйця;
- При необхідності проводять гемостаз термокоагулятором або біполярним коагулятором в області ложа плодового яйця;
- Маткову трубу захоплюють на відстані 2–3 см від маткового кута і коагулюють термокоагулятором або біполярним коагулятором істмічний відділ маткової труби на відстані 1–1,5 см від трубного кута в поперечному напрямі;
- Маткову трубу в місці коагуляції пересікають ножицями;
- Щипцями захоплюють дистальну і проксимальну кукси маткової труби і розводять їх без розриву мезосальпінкса;
- Промивають черевну порожнину.

Медикаментозне лікування

Медикаментозне лікування трубної вагітності не доцільно, по-перше, унаслідок можливості впливу Метотрексату на генетичний апарат примордіальних фолікулів яєчників і, по-друге — через ризик виникнення повторних трубних вагітностей.

Апоплексія яєчників — раптово виникла кровотеча унаслідок порушення цілісності тканини яєчника; при проведенні програм ДРТ — рідке ускладнення (0,2% випадків). За даними світової літератури, апоплексію яєчників спостерігають в 0,5–3% випадків оперативного втручання з приводу внутрішньої кровотечі у жінок.

Провокуючі моменти виникнення цього ускладнення у жінок після ДРТ — швидке збільшення яєчників при їх гіперстимуляції за рахунок утворення великої кількості жовтих тіл, а також лютеїнових кіст яєчника: тонкостінних утворень, що досягають часто значних розмірів. Джерела кровотечі — жовті тіла або лютеїнові кісти. Кровотечі, як правило, передують утворенню гематоми в жовтому тілі, що унаслідок збільшення внутріяєчникового тиску викликає різкі болі. Розрив гематоми наводить до кровотечі, а розрив яєчникових кіст супроводжується яскравими симптомами апоплексії. Діагностику в деякій мірі полегшує поєднання типових клінічних ознак і вказівок на проведення контрольованої стимуляції яєчників при проведенні програм ДРТ.

Клінічні ознаки

Оскільки апоплексія яєчника завжди супроводжується кровотечею і болями, то залежно від вираженості цих ознак розрізняють анемічну, больову або змішану форму захворювання.

- Клінічна картина апоплексії яєчника багато в чому визначається характером кровотечі. Сильна кровотеча може супроводитися явищами колапсу (слабкість, холодний піт), при обстеженні виявляють падіння кров'яного тиску, прискорення частоти пульсу, може бути позитивним френікус-симптом;
- Болі виникають гостро, раптово, інколи при якій-небудь напрузі, але часто без видимої причини. У жінок з СГСЯ клінічна картина больового синдрому може бути стертою, оскільки розтягування капсули яєчників обумовлює постійні болі різної інтенсивності. Локалізація болів при апоплексії — низ живота, переважно на стороні ураженого яєчника. Напад може супроводитися нудотою і блювотою;
- При огляді виявляють напругу передньої черевної стінки, симптоми подразнення очеревини (зазвичай виражені нерізно). При перкусії черевної порожнини, як правило, виявляють рідину;
- Вагінальне дослідження у пацієнток з апоплексією яєчників, які мають синдром гіперстимуляції яєчників, зазвичай мало інформативне.

Найбільшу інформацію дає УЗД, що дозволяє не лише виявити рідину в черевній порожнині, але і виявити причину стану пацієнтки: розрив тканини одного з жовтих тіл яєчника, або лютеинової кісти.

Консервативне лікування

Після встановлення діагнозу апоплексії яєчника за відсутності великої кровотечі в черевну порожнину, зазвичай обмежуються консервативними заходами (постільний режим, холод на низ живота, динамічний нагляд). Хороший ефект дає введення препарату терлипрессина — синтетичного аналога Вазопресину, який має вазоконстрикторну і кровозупинну дію. Препарат в дозі 0,4 мг розчиняють в 5 мл 0,9% розчину натрію хлориду і вводять через тонку довгу голку, проведену через черевну стінку, в тканину яєчника в області кровотечі. Ефект зазвичай помітний вже через 5–10 хвилин.

Оперативне лікування

При ознаках вираженої кровотечі, що продовжується, показано оперативне лікування із застосуванням лапароскопії. Тактика оперативного втручання має бути максимально щадящою:

- евакуювати кров з черевної порожнини, знайти джерело кровотечі;
- проводять коагуляцію стінок капсули лютеїнової кісти або жовтого тіла в області розриву за допомогою біполярного коагулятора.

Спроби ушивання яєчника частіше всього малоперспективні, оскільки тканина яєчника, що містить множинні жовті тіла, як правило, крихка і шви прорізуються, що може привести до посилення кровотечі.

Перекрут яєчника у пацієнок, що беруть участь в програмах АЧ і ПЕ, — одне з найбільш рідких ускладнень (0,13%), воно може розвинутися як через 2–3 нед після проведення стимуляції овуляції, так і протягом I і спочатку II триместра вагітності.

Патогенетична основа перекрута яєчника — значне збільшення розмірів яєчника при незмінній ширині мезоваріума, що сприяє меншій стійкості яєчника при обертанні його довкола своєї осі. При перекруті яєчника із-за порушення кровопостачання (часткового або рідше повного) виникають крововиливи в яєчник, його набряк і як наслідок цього — ще більше збільшення розмірів і некроз тканин.

Клінічна картина характеризується ознаками гострого живота, що розвиваються раптово: різкими болями, захисною напругою м'язів передньої черевної стінки, симптомами подразнення очеревини, нудотою, що нерідко супроводиться і блювотою. Підвищується температура тіла, виникають блідість шкірних покривів, холодний піт, частий пульс, зниження артеріального тиску. Надалі можуть розвинутися парез кишечника і затримка стула. При вагінальному дослідженні спроба зсуву яєчника дає різкі болі. УЗД у поєднанні з доплерографією в більшості випадків допомагає встановити правильний діагноз: збільшення яєчника, набряк строми, порушення кровообігу в яєнику.

Лікування

Хоча при незначному перекруті клінічні прояви виражені слабо, оперативне втручання все одно показане, зважаючи на вірогідність некротизації тканини яєчника, виникнення запальних процесів, зрощень з сусідніми органами (може ускладнити перебіг вагітності). Операцію слід проводити в екстреному порядку з використанням лапароскопічної техніки. Об'єм втручання, що рекомендується, — деторсія яєчника, тобто усунення перекрута з вільною фіксацією яєчника шляхом накладення нетугого шва між латеральною поверхнею яєчника і очеревиною заднього листка широкої зв'язки матки.

У післяопераційний період необхідно проводити лікування, направлене на збереження вагітності; показаний профілактичний курс антибактеріальної терапії (з врахуванням вагітності бажано застосовувати напівсинтетичні пеніциліни). Для поліпшення процесів мікроциркуляції в матці і яєчниках рекомендують застосовувати антиагрегантні препарати (дипиридамо́л, пентоксифілін, малі дози ацетилсалицилової кислоти до 300 мг/добу), інфузійну терапію, фізіотерапевтичне лікування.

СЕМІНАР 4. Гнійно-септичні ускладнення

Виникнення гнійно-септичних ускладнень загрожує життю пацієнтки, вимагає швидкої постановки правильного передопераційного діагнозу і негайного оперативного втручання в максимально ранні терміни захворювання, аби по можливості зберегти яєчники. Такі ускладнення як абсцес яєчника або тубооваріальний абсцес, нетипові для програм ДРТ, частота яких складає 0,5–1,6% всіх випадків ускладнень ДРТ, які потребували госпіталізації. Причини виникнення цих ускладнень не зовсім ясні. В даний час їх пов'язують з порушенням цілісності капсули яєчника, проникненням мікробних агентів в строму яєчника і подальшим поширенням інфекції гематогенним або лімфо-генним шляхом. Інтервал між пошкодженням капсули і клінічними проявами запалення залежить від кількості мікроорганізмів, що проникли, типа бактерій, їх вірулентності, а так само від того, проник мікроорганізм в тканину яєчника безпосередньо під час втручання або поширився по ходу травмованих тканин.

Діагностика. Досягнення останніх десятиліть пов'язані з широким впровадженням оперативної лапароскопії, вдосконаленням ехографічної діагностики, а також з даними детального вивчення особливостей патоморфології гнійних запальних захворювань придатків матки, створили базу для того, що переглянути традиційну тактики ведення хворих із запальними захворюваннями придатків матки на користь органозберігаючого лікування. Безпосередні і віддалені результати органозберігаючих методів лікування гнійних запальних захворювань маткових труб і яєчників тісно пов'язані з вдосконаленням тактики ведення післяопераційного періоду, розробкою методів лікувально-відновних заходів, направлених на профілактику ускладнень запального процесу, а також на збереження функції репродуктивної системи.

Згідно сучасним поглядам, запальна реакція складається з трьох взаємозв'язаних компонентів:

пошкодження клітинних компонентів в органах ураження;

порушення внутрішньоорганної гемодинаміки, що супроводиться підвищенням проникності судин з ексудацією білків, формених елементів крові в тканини патологічного вогнища

проліферації клітин.

Клінічна картина запальних захворювань придатків детально описана в багатьох посібниках, проте поліморфізм проявів часто приводить до запізнення встановлення правильного діагнозу, що відбивається на результатах лікування, в першу чергу — на збереженні репродуктивної функції жінки. Класичні прояви гнійних запальних захворювань включають наступні.

Болі різної інтенсивності в області тазових органів, частіше без чіткої локалізації, з іррадіацією по внутрішній поверхні стегон в піхву, пряму кишку, куприк;

Підвищення температури тіла до 38–41 °С при абсцедуючих формах і септичному стані, для температурної кривої характерні виражені добові коливання;

Тахікардія;

Симптоми загальної інтоксикації: слабкість, нездужання, відсутність апетиту, посилене потовиділення, тіпанка;

Білі;

За наявності дифузного перитоніту, або перитоніту малого тазу- симптоми подразнення очеревини;

При вагінальному дослідженні — болісні пухлиноподібні утворення в області придатків матки.

Лабораторні дослідження крові зазвичай виявляють нейтрофільний лейкоцитоз (понад $10 \times 10^9/\text{л}$) із зрушенням лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ, лімфопенію, гіпергаммаглобулінемію, гіперфібриногенемію.

Слід підкреслити, що характер і вираженість клініко-лабораторних змін далеко не завжди відображає тяжкості враження, у зв'язку з чим діагностику слід доповнювати ультразвуковим обстеженням. Оптимальний метод скринінгової ультразвукової діагностики — трансвагінальна ехографія, що дозволяє виявити місце ураження, оцінити міру анатомічних змін і здійснювати контроль ефективності терапевтичних заходів.

Клінічні форми гнійних запальних захворювань придатків матки мають деякі особливості:

Гострий гнійний сальпінгіт, як правило, не має специфічних акустичних ознак. Зазвичай виявляють розширені потовщені маткові труби з підвищеною ехогенністю. Наявність вільної рідини в позаматковому просторі — непостійна і неспецифічна ознака.

Для гострого оофориту характерне збільшення розмірів яєчника з наявністю в його тканині безлічі фолікулярних кіст, розділених тонкими гіперехогенними перегородками.

Об'ємні гнійно-запальні утворення придатків, як правило, мають чіткіші ультразвукові критерії.

- При піосальпінксах виявляють розширені маткові труби з різко потовщеними стінками і рівними контурами; вміст труб мілкодисперсний, неоднорідний; тканину яєчника практично завжди

вдається візуалізувати окремо від піосальпінксу. Внутрішню структуру вираженого піосальпінксу характеризує підвищений рівень ехопровідності, вона представлена середньо дисперсною ехопозитивною суспензією. Незмінену оваріальну тканину, як правило, виявити не вдається.

- Піооварій (абсцес яєчника) виявляють у вигляді утворення округлої форми з високоехогенною капсулою, нерівномірно потовщеною до 6–10 мм. Внутрішній вміст неоднорідний. По периферії гнійного утворення візуалізується незмінена оваріальна тканина.
- Тубооваріальний абсцес — гнійно-запальне об'ємне утворення, що зачіпає як маткову трубу, так і яєчник, має капсулу з високою ехогенністю; усередині конгломерату визначають множинні перегородки нерівномірної товщини і неоднорідний вміст. Кордони між матковою трубою і яєчником визначають умовно на підставі різниці по ехогенності.

Ультразвукове дослідження найбільш інформативно при ускладнених гнійно-запальних захворюваннях внутрішніх статевих органів, проте, на наш погляд, його слід застосовувати до призначення інвазивних методів дослідження (череворозтин або лапароскопія).

Лікування. Найбільш ефективним в даний час вважають комплексне консервативно-хірургічне лікування, що включає:

- медикаментозну передопераційну підготовку;
- своєчасне адекватне оперативне втручання, направлене на видалення гнійного ексудату і санацію вогнища ураження;
- комплексну післяопераційну реабілітацію.

За відсутності клінічного ефекту протягом 24–48 ч від початку медикаментозної терапії показано оперативне лікування.

Оперативне лікування. Загально визнано, що найбільшу діагностичну і лікувальну цінність має лапароскопія, яка дозволяє:

- розділяти зрощення між петлями кишечника, сальником (роблять «тупим» або «гострим» способами) і забезпечити доступ до гнійного вогнища;

розділяти зрощення між матковими трубами, яєчниками і маткою;

розкривати і при необхідності видаляти гнійні утворення придатків матки, евакуювати гній, санувати порожнини патологічних утворень, а також черевну порожнину.

При проведенні лапароскопії з приводу гнійних утворень як іригуючі рідини застосовують розчини антисептиків (хлоргексидин, нітрофурал і ін.). Після здійснення доступу до органів малого тазу необхідно уточнити топографо-анатомічні взаємини, виявити вогнище запалення (абсцес яєчника або тубооваріальний абсцес), розкрити його в доступній зоні за допомогою звичайних ножиць або монополярного інструменту. Гній, що виливається, слід видаляти одночасно з розтином капсули абсцесу шляхом аспірації і подачі невеликих порцій іригуючої рідини в порожнину абсцесу. Після спорожнення гнійних утворень (багаторазової подачі антисептичного розчину і його аспірації), вирішують питання про об'єм оперативного втручання. У пацієнток, що беруть участь в програмі ДРТ, при ураженні маткових труб (піосальпінкс) доцільно проводити тубэктомию для виключення ризику рецидиву гнійного процесу і виникнення позаматкової вагітності. При піооваріумі невеликих розмірів доцільно застосовувати широкий розтин гнійника і його спорожнення з багатократним промиванням розчином антисептика; по можливості проводять видалення капсули утворення. За наявності безповоротних гнійних некротичних змін і тубооваріальних абсцесах, що сформувалися, найдоцільніше видаляти придатки шляхом коагуляції воронко-тазової зв'язки, власної зв'язки яєчника, мезосальпінкса і мезооваріума за допомогою біполярного коагулятора з подальшим відсіканням. Видалення утворення проводять через троакар великого діаметру або кольпотомний отвір. Проводити радикальніші втручання, наприклад екстирпацію матки з одно-або двостороннім видаленням придатків, можна лише за строгими показаннями:

- септичний стан,пов'язаний з хронічним перебігом гнійної інфекції, супроводиться формуванням множинних абсцесів в черевній порожнині;
- розлитий гнійний перитоніт,обумовлений гнійним процесом з ураженням внутрішніх статевих органів.

У післяопераційний період слід продовжувати комплексну терапію,направлену на придушення патогенної мікрофлори,боротьбу з інтоксикацією,відновлення порушених функцій органів і систем організму,профілактику хірургічних ускладнень.Терапія,як згадувалося раніше,повинна включати комплекс антибіотиків широкого спектру дії, детоксикаційні препарати (колоїдні і кристалоїдні розчини),а також форсований діурез.Настійно рекомендують проводити плазмореф, гемо-,плазмосорбцію і фотомодифікацію крові,тобто залучати еферентні методи терапії.Доцільно також застосовувати імунокоригуючу терапію.

Особливу увагу слід приділяти відновленню моторики ЖКТ,для чого можуть бути корисні наступні заходи:

- Адекватна інфузійна терапія.
- Корекція електролітного балансу.
- Призначення препаратів, стимулюючих моторику кишечника.

У післяопераційний період показано використання фізичних чинників:у ранні терміни після операції використовують змінне магнітне поле,в пізніші терміни вибір фізичних чинників визначають індивідуально.

Повторне включення пацієнток в програми ДРТ в разі повного клінічного одужання рекомендують не раніше чим через 4–6 місяців після операції.

СЕМІНАР 5. Створення надлишку ембріонів

В будь-якому циклі ЗІВ, ІКСІ,чи в кріо-циклах фахівцям заборонено вводити більше 3 ембріонів.Звичайно вводиться лише 1 - 2 ембріони.При КСЯ та вдосконаленні методики ЗІВ,на момент ЕТ майже завжди є більше 3 ембріонів,що дає подружній парі альтернативу залишити частину ембріонів і не вводити їх разом негайно.

Надлишок ембріонів може бути кріоконсервований з подальшим використанням у відповідному циклі.Кріо- гамет та ембріонів вимагає етапу

експозиції в кріопротекторах, охолодження до субнульових температур і зберігання в рідкому азоті при температурі мінус 196 градусів по Цельсію. Ембріони можуть зберігатися без пошкодження до моменту їх використання: відтаювання, регідратація, видалення кріопротектора. Не всі ембріони годяться для кріо. В програмі заморожування-відтаювання виживають тільки близько однієї третини ембріонів і виживання залежить головним чином від якості (стадія дроблення, морфологія) ембріонів. Коли ембріони не придатні для програми кріо, або коли пацієнти не погоджуються на це, ембріони за бажанням пацієнтів можуть бути ліквідовані, або передані в програму донації ембріонів чи в наукову програму (напр., УФЛЕ).

Пацієнти проходять консультацію спеціалістів і юристів, щоб свідомо прийняти рішення про ведення лікувальних програм. В Англії їх згода оформляється в спеціальних формах УФЛЕ, причому і пацієнти і клініка мають по одному екземпляру підписаної згоди. Відносно ЧНВ в циклах кріо є різні повідомлення. ЧНВ варіює в межах від 10 % до результатів при використанні нативних ембріонів. Ці результати залежать від клініки, яка надає інформацію. В Україні питання використання репродуктивних клітин та ембріонів регулюються Наказом МОЗУ № 771 від 23 грудня 2008 року.

Коли зупинитися при лікуванні безпліддя

Дуже не простим і для пацієнтів, і для клініцистів є питання, коли треба зупинитися при лікуванні безпліддя, якщо не вдалося отримати вагітність. На основі анамнезу та даних обстеження фахівець дає пояснення пацієнтам щодо прогнозу лікування. Клініцисти рідко дають пораду відмовитися від продовження лікування, не дивлячись на те, що стрес при повторних процедурах, фізична і ментальна напруга приводять пацієнтів до рішення припинити лікування. Таке рішення можуть зумовити випадки самовільних абортів після настання вагітності в програмах ДРТ. Не додають оптимізму повторні невдалі лікувальні цикли, коли не дивлячись на отримані і перенесені в матку ембріони хорошої якості, вагітність не настає. Іноді пацієнти звертаються в різні клініки, пробують використати нові підходи (напр., допоміжний

хетчинг,скрінінг анеуплоїдії,лікування загрози переривання вагітності) для того,щоб впевнитися в правильності своїх рішень.

Інколи пацієнти мають досить чітку інформацію,коли спостерігається поганий відклик яєчників на КСЯ навіть з великими дозами гонадотропінів,або отримані ооцити низької якості.Як правило, низький оваріальний резерв,старший вік жінки,великий термін безпліддя є факторами для дискусії про доцільність продовження лікування. Пацієнтам може бути запропонована прийнята більшістю країн світу програма донації ооцитів,або усиновлення дитини.Це може бути єдиний шанс мати власну дитину.Можна обговорити з пацієнтами і варіант життя без дітей,коли вичерпані всі можливості лікувальних програм.

ГЛАВА 14

ЮРИДИЧНІ АСПЕКТИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

Уже понад 20 років в Україні для лікування безпліддя застосовуються допоміжні репродуктивні технології. За роки розвитку ДРТ набули широкомасштабного впровадження. Як не парадоксально, законодавча сфера в даному напрямку зазнала незначних змін. Більша частина відносин, які виникають в процесі лікування безпліддя шляхом ДРТ, потребують юридичного супроводження, але законодавство України на сьогоднішній день повністю або в достатній мірі не врегульовано. Юристи і фахівці – репродуктологи багато понять інтерпретують по-різному, але мають намір знайти спільні точки зору з метою оцінки ситуації по реалізації прав у сфері репродуктивного здоров'я, пов'язаних із застосуванням ДРТ. Правового врегулювання і визначення узгодженої термінології потребують:

- Поняття біологічного материнства та батьківства.
- Поняття допоміжних репродуктивних технологій.
- Поняття репродуктивних клітин.
- Поняття ембріону людини.
- Право репродуктивних клітин та ембріонів людини на захист.
- Визначення поняття «ембріотрансфер», «імплантація ембріону» в процесі лікування безпліддя методиками ДРТ.
- Умови, підстави та обмеження щодо лікування безпліддя подружньої пари з застосуванням ДРТ (для жінок, для чоловіків).
- Умови, підстави та обмеження щодо лікування безпліддя поодиноких жінок з застосуванням ДРТ.
- Походження дитини (батьківство), народженої після лікувальних програм ДРТ.
- Визначення поняття донорства репродуктивних клітин (спермій, яйцеклітин).
- Закріплення права на донорство репродуктивних клітин (спермій, яйцеклітин).

- Закріплення анонімності донора.
- Обов'язкові умови для осіб, які бажають виступити донором репродуктивних клітин (спермій, яйцеклітин).
- Умови, підстави та обмеження щодо застосування донорських репродуктивних клітин (спермій, яйцеклітин).
- Походження дитини (батьківство), народженої після лікувальних програм ДРТ із використанням донорських репродуктивних клітин.
- Визначення поняття сурогатного материнства.
- Закріплення права бути сурогатною матір'ю.
- Умови, підстави та обмеження щодо сурогатного материнства для жінки, яка бажає виступити сурогатною матір'ю.
- Умови, підстави та обмеження щодо сурогатного материнства із застосуванням донорських репродуктивних клітин.
- Відносини між батьками дитини (подружньою парою) та сурогатною матір'ю.
- Умови, підстави та обмеження для поодиноких жінок та чоловіків, які бажають скористатися послугами сурогатної матері із застосуванням донорських репродуктивних клітин.
- Відносини між матір'ю (батьком) дитини та сурогатною матір'ю.
- Походження дитини (батьківство), народженої після застосування ДРТ та права сурогатної матері.
- Умови, підстави та обмеження щодо вибору статі майбутньої дитини в процесі лікування безпліддя шляхом ДРТ.
- Збереження лікарської таємниці в процесі лікування безпліддя шляхом ДРТ.

Репродуктивна медицина розвивається швидко і інтенсивно. Лише 25 років пройшло з дня успішно проведеного вперше в Україні запліднення жіночої яйцеклітини ін вітро (30 листопада 1984 року – Ф.В.Дахно). **Перша в Україні дитина після запліднення ін вітро (ЗІВ) народилася 19 березня 1991 року.** Перший киянин (хлопчик) після застосування ЗІВ народився 26 лютого 1992

року. В 1992 році була створена перша в Києві лікувальна установа, яка почала застосовувати методики допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – “Лабораторія Дахно Лтд”. В 1994 році ця установа була реорганізована в ПрАТ “Інститут Репродуктивної Медицини”, який є лідером в застосуванні методик ДРТ.

На теперішній час методики ДРТ широкомасштабно впроваджені в Україні. Це вимагає визначитися по термінології та узгодженому трактуванню регламентуючого законодавства.

Сфера репродуктивного здоров'я, пов'язана із застосуванням лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій, законодавчо регулюється наступними нормативними документами:

1. Цивільний кодекс України від 14.06.2007 закріплює право повнолітніх жінок та чоловіків за медичними показаннями на проведення лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій (частина 7 статті 281).

Стаття 281. Право на життя

7. Повнолітні жінка або чоловік мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством.

2. В Законі «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (стаття 48) зазначено умови проведення штучного запліднення та імплантації ембріона повнолітній жінці: медичні показання, наявність письмової згоди подружжя, забезпечення анонімності донора, збереження лікарської таємниці.

Стаття 48. Штучне запліднення та імплантація ембріона

Застосування штучного запліднення та імплантації ембріона здійснюється згідно з умовами та порядком, встановленими Міністерством охорони здоров'я України, за медичними показаннями повнолітньої жінки, з якою проводиться така дія, за умови наявності письмової згоди подружжя, забезпечення анонімності донора та збереження лікарської таємниці.

{ Частина перша статті 48 із змінами, внесеними згідно із Законом N 997-V (997-16) від 27.04.2007 }. Розкриття анонімності донора може бути здійснено в порядку, передбаченому законодавством.

Коментар професора Ф.В.Дахно:

Штучне запліднення – не можливе в принципі (термін взятий з тваринництва, де означає інсемінацію спермою самців). В гуманній медицині світу зараз не використовується. Процес запліднення дуже складний. Фахівці, що використовують ДРТ, лише переносять живі репродуктивні клітини, але саме запліднення відбувається природньо. Пропонується замінити слова “застосування штучного запліднення та імплантації ембріона” словами “застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в лікуванні безпліддя”.

Імплантація – це багатокomпонентний біологічний процес, який не контролюється розумом людини і (схематично) включає кілька етапів: прилипання, нidaцію, імплантацію з послідуною плацентацією.

Перенесення ембріону в матку (ембріотрансфер – ЕТ) – ні в якому варіанті не імплантація, і не трансплантація, а лише перенесення.

Пропонується така редакція:

Стаття 48. Застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в лікуванні безпліддя.

Повнолітні жінка та чоловік незалежно від того, чи вони перебувають у шлюбі, мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм ДРТ. Порядок і умови проведення ДРТ визначаються Міністерством охорони здоров'я України. Жінка і чоловік дають письмову добровільну, усвідомлену і інформовану згоду на застосування методик ДРТ.

При використанні для методик ДРТ донорських репродуктивних клітин та ембріонів, повинна забезпечуватися анонімність донора та збереження лікарської таємниці. Розкриття анонімності донора можливо лише у випадках, що встановлені чинним законодавством. За згодою подружньої пари можуть використовуватися репродуктивні клітини та ембріони відомих їм донорів.

При використанні програм ДРТ вибір статі майбутньої дитини не допускається, за винятком випадків, коли виявляється висока ймовірність щеплених зі статтю захворювань.

Сімейний Кодекс України від 16.01.2007

Сімейний кодекс України статтею 123 (в редакції Закону № 524-V від 22.12.2006) регулює визначення походження дитини, народженої в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій:

Стаття 123. п.1. У разі народження дружиною дитини, зачатої в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, здійснених за письмовою згодою її чоловіка, він записується батьком дитини.

п.2. У разі перенесення в організм іншої жінки ембріона людини, зачатого подружжям в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, батьками дитини є подружжя.

п.3. Подружжя визнається батьками дитини, народженої дружиною після перенесення в її організм ембріона людини, зачатого її чоловіком та іншою жінкою в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Стаття 123 Сімейного кодексу України робить легітимними всі програми ДРТ. В п.1 чітко прописане використання сперми донора; в п.2 – СМ; в п.3 – донатія ооцитів та ембріонів.

3. Наказ МОЗ «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» № 771 від 23 грудня 2008 року. (Наказ зареєстрований в Міністерстві юстиції 20 березня 2009 року за № 263/16279, набрав чинності 31 березня 2009 року) Наказ МОЗ № 771 від 23 грудня 2008 року відмінив Наказ МОЗ № 24 від 04.02.1997 р. «Про затвердження Умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) та методів їх проведення», який діяв більше 10 років і в значній мірі устарів.

Новий Наказ затверджує умови та порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), встановлює загальні положення щодо їх проведення.

1.3. ДРТ здійснюються виключно в акредитованих закладах охорони здоров'я.

1.6. ДРТ застосовуються за медичними показаннями та письмово оформленою усвідомленою, добровільною і інформованою згодою пацієнтів та за заявою-зобов'язанням подружньої пари щодо застосування ДРТ У разі необхідності

зміни методики ДРТ під час надання медичної допомоги заява-зобов'язання поновлюється із зазначенням дати зміни методики.

1.7. Повнолітні жінка та чоловік незалежно від того, чи вони перебувають у шлюбі, мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм ДРТ згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством.

1.9. Лікувальні технології методами ДРТ можуть застосовуватись у жінок віком від 18 років. Вікова межа при використанні методик ДРТ визначається станом її соматичного та психічного здоров'я, результатами гормонального та медико-генетичного обстеження, відсутністю протипоказань до виношування вагітності і народження дитини.

В Наказі № 771 чітко розписаний обсяг обстеження осіб, яким проводяться лікувальні програми ДРТ. В Розділі 3 вказуються методики лікування ДРТ:

3.1. Запліднення ін вітро (ЗІВ)

3.2. Ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита (ІКСІ)

3.3. Перенесення гамет, зигот та ембріонів до фаллопієвої труби

3.4. Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ): -інсемінація спермою чоловіка (ІСЧ--- інсемінація спермою донора (ІСД)

3.5. Донація гамет та ембріонів

3.5.2. Донація ооцитів (ДО)

3.5.3. Донація сперми (ДС)

3.5.4. Донація ембріонів (ДЕ)

3.6. Використання донорських гамет та ембріонів

3.7. Сурогатне материнство (СМ)

4. Кріоконсервація сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, оваріальної тканини

5. Редукція ембріонів

6. Розсічення блискучої оболонки ембріона

7. Преімплантаційна медико-генетична діагностика (ПГД)

Діюче законодавство регулює відносини в сфері репродуктивного здоров'я, а саме в частині лікування безпліддя шляхом застосування методик ДРТ, досить обмежене та покриває лише незначну частину зазначених відносин.

Наприклад, Сімейним кодексом в його частині, яка регулює питання походження дитини, народженої в результаті застосування ДРТ, зазначене питання врегульовано не в повній мірі. Так, в п.3. говориться про те, що батьками дитини, народженої в результаті перенесення в організм дружини ембріона людини, зачатого її чоловіком та іншою жінкою (тобто, донором яйцеклітин), визнається подружжя. Але в практиці застосування ДРТ використовується і процедура перенесення в організм дружини ембріона людини, зачатого дружиною та іншим чоловіком (тобто, донором сперми). Отже, питання визначення батьківства у випадку ДРТ із залученням донорської сперми, залишилося поза законодавчим регулюванням. Зрозуміло, що жінка, яка виношує вагітність, в будь-якому випадку народить кровну дитину і обов'язково буде біологічна мати, але не завжди генетична (в разі донації ооцитів чи ембріонів). Тому слід заперечити юристам, які плутають поняття «біологічної» і «генетичної» матері.

Частково в Сімейному кодексі регулюються відносини, пов'язані із сурогатним материнством, але лише в частині визначення батьківства. Взагалі інститут сурогатного материнства потребує особливої уваги, оскільки він зазнав значного розвитку за останні роки, а окрім медичних питань має ще і матеріальну, правову, релігійну та глибоку морально-етичну сторони.

Можна вважати, що умови запліднення з застосуванням донорської сперми в достатній мірі врегульовані, але нормативні акти, які б врегулювали донорство ооцитів, відсутні.

В чинному законодавстві відсутні положення, які закріплювали б право репродуктивних клітин та ембріонів на захист, наприклад від їх використання з метою клонування або використання у дослідженнях. Так само відсутні положення, пов'язані з правом вибору статі майбутньої дитини в процесі лікування безпліддя методиками ДРТ. Таким чином, чинне законодавство в

сфері репродуктивного здоров'я потребує значного доопрацювання та розширення.

Варто відмітити, що протягом останніх п'яти років велася досить активна законотворча діяльність з даного питання та було складено три проекти Законів України у сфері репродуктивного здоров'я. Ці законопроекти містять положення, що створюють правову основу для вільного здійснення населенням репродуктивних прав. В підготовці і обговоренні законопроектів брали участь провідні спеціалісти з питань репродуктивної медицини – члени Української Асоціації Репродуктивної Медицини (УАРМ).

Реквізити законопроектів у сфері репродуктивного здоров'я:

1. Проект Закону України «Про репродуктивні права та гарантії їх здійснення» від 10.02.2004 № 5105
2. Проект Закону України «Про репродуктивне здоров'я населення» від 06.04.2004 № 5369
3. Проект Закону України «Про охорону репродуктивного здоров'я» від 12.07.2005 № 5369

На заміну: проектів № 5105 (10.02.2004) та 5369 (06.04.2004)

За висновками Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я та Головного науково - експертного Управління положення Проекту Закону «Про охорону репродуктивного здоров'я» від 12.07.2005 № 5369, поданий на заміну проектів № 5105 (10.02.2004) та 5369 (06.04.2004) викладено досить чітко, хоча й потребують певного доопрацювання.

Згаданий законопроект містить визначення основних понять, які використовуються в процесі лікування безпліддя методиками ДРТ. Так, стаття 1 визначає наступні терміни: репродукція, репродуктивні права, репродуктивне здоров'я, репродуктивна функція, репродуктивний вік і стан, допоміжні репро-

дуктивні технології, безпліддя, донорство репродуктивних клітин, ембріон людини, кріоконсервація, клонування людини, інсемінація спермою чоловіка, інсемінація спермою донора, запліднення ін вітро (ЗІВ), інтрацитоплазматичне введення одного спермія (ІКСІ), донація сперми, донація ооцитів, донація

ембріонів, кріоконсервація біооб'єктів. Законопроект також містить визначення терміну сурогатної (біологічної) матері, хоча більш доцільно юридично розділити поняття біологічної матері та сурогатної матері, оскільки ці категорії потребують окремого правового регулювання.

Відноsinам у сфері лікування безпліддя шляхом застосування ДРТ в законопроекті присвячено статті 11 «Право на профілактику та лікування безпліддя», 12 «Право на донорство та збереження репродуктивних клітин» та 13 «Право на використання методик ДРТ».

Окрім положень, які регулюються в чинному законодавстві, статті 12 та 13 закріплюють:

- право чоловіків та жінок репродуктивного віку бути донорами репродуктивних клітин (спермій, ооцитів) за умови забезпечення анонімності донора;

- право на кріоконсервацію чи зберігання іншим встановленим законом способом репродуктивних клітин, статевих залоз та їх частин, а також зигот і ембріонів на ранніх стадіях розвитку та встановлюють:

- обов'язковість забезпечення анонімності донора та збереження лікарської таємниці при використанні допоміжних репродуктивних технологій;

- право використовувати в допоміжних репродуктивних технологіях за згодою подружжя репродуктивні клітини та ембріони відомих їм донорів для жінки, яка перебуває у шлюбі;

- заборону на збереження репродуктивних клітин, репродуктивних залоз та їх частин, а також зигот і ембріонів на ранніх стадіях розвитку для медичних і наукових дослідів щодо клонування людини;

- заборону при використанні допоміжних репродуктивних технологій вибору статі майбутньої дитини за не медичними показаннями, за винятком випадків, коли виявляється висока імовірність щеплених зі статтю захворювань.

Стаття 16 «Право на використання методу сурогатного материнства» законопроекту від 10.02.2004 р. №5105

- закріплює право чоловіка та жінки, що є повністю дієздатними, на батьківство з використанням методу сурогатного материнства за медичними показаннями;
- встановлює обов'язковість укладання нотаріально засвідченого договору між подружжям та сурогатною матір'ю;
- встановлює обов'язок подружжя, що дали згоду на перенос ембріона сурогатній матері, нести майнові витрати, пов'язані з її оздоровленням у період вагітності, пологів і двох місяців після пологів;
- визначає, що подружжя, яке надало згоду в письмовій формі на перенос ембріона іншій жінці з метою його виношування, не вправі відмовитися від дитини до моменту її реєстрації на своє ім'я в книзі записів актів цивільного стану;
- забороняє сурогатній матері передавати народжену дитину нікому, крім подружжя, що уклали з нею договір;
- встановлює обов'язковість нотаріального посвідчення факту передачі сурогатною матір'ю дитини батькам – замовникам.

Законодавство України щодо ДРТ

та дослідженнях на ембріонах (Матеріали 21.01.2009 були представлені на запит ESHRE)

В Україні дослідження на ембріонах *in vitro* не заборонені. Немає будь-якого специфічного обмеження законом або актом відносно експериментів на ембріонах людини. Не вимагається схвалення етичного комітету.

Регламентуючі та законодавчі документи, які регулюють в Україні діяльність лікарів гуманної медицини в сфері Допоміжних Репродуктивних Технологій:

Сімейний Кодекс України (Family Codex of Ukraine) – опублікований у Віснику Верховної Ради 2002, № 21-22, 135 стор.) із змінами.

Стаття 123. Визначення походження дитини, народженої в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій:

1. У разі народження дружиною дитини, зачатої в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, здійснених за письмовою згодою її чоловіка, він записується батьком дитини.

2.У разі перенесення в організм іншої жінки ембріона людини, зачатого подружжям в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, батьками дитини є подружжя.

3.Подружжя визнається батьками дитини, народженої дружиною після перенесення в її організм ембріона людини, зачатого її чоловіком та іншою жінкою в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Наказ Міністерства охорони здоров'я № 771 від 23.12.2008 року (попередній Наказ МОЗУ № 24 від 04.02.1997 скасовано) регулює використання ДРТ в лікуванні безпліддя. Цей документ не регулює питання дослідження на ембріонах людини.

Закон України № 2231-15 від 14.12.2004 “Про заборону репродуктивного клонування людини”. В цьому документі декларована заборона на репродуктивне клонування людини і транспортування клонованих ембріонів людини в Україну.

Основні положення Наказу МОЗУ № 771 від 23.12.2008 року.

Донація ооцитів

Донація ооцитів може бути виконане лише після отримання письмової добровільної і інформованої згоди донора ооцитів на проведення контрольованої стимуляції яєчників і пункцію фолікулів.

Донорами ооцитів можуть бути:

- знайомі особи жіночої статі, родички, анонімні добровільні донори;
- пацієнтки програм ДРТ, які за письмово оформленою, добровільною згодою надають реципієнту частину своїх ооцитів.

Вимоги до донорів ооцитів:

- жінка віком від 20 до 32 років;
- наявність народженої здорової дитини;
- відсутність негативних фенотипічних проявів;
- задовільне соматичне здоров'я;
- відсутність протипоказань для участі в програмі донація ооцитів (далі-ДО);
- відсутність спадкових захворювань;

-відсутність шкідливих звичок: наркоманія,алкоголізм,токсикоманія.

Донація сперми

Донором сперми може бути чоловік віком від 20 до 40 років за наявності народженої здорової його дитини.В Україні законодавство не регламентує не анонімну донацію сперми,але на практиці вся програма донації сперми анонімна і права анонімного донора захищені.

Сурогатне материнство

Гестаційне сурогатне материнство абсолютно законне в Україні для офіційно зареєстрованого подружжя і одиноких жінок.В Сімейному Кодексі України вказано:

Стаття 123. 2. У разі перенесення в організм іншої жінки ембріона людини,зачатого подружжям в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій,батьками дитини є подружжя.

В Наказі МОЗУ № 771 від 23 грудня 2008 року регламентовані показання для СМ.

Показанням до сурогатного материнства є:

- відсутність матки (вроджена або набута);
- деформація порожнини або шийки матки при вроджених вадах розвитку або в результаті захворювань,за яких неможливе виношування вагітності;
- синехії порожнини матки,які не підлягають терапії;
- тяжкі соматичні захворювання,за якими виношування вагітності загрожує подальшому здоров'ю або життю реципієнтки,але які не впливають на здоров'я майбутньої дитини;
- невдалі повторні спроби ДРТ (4 і більше) при неодноразовому отриманні ембріонів високої якості,перенесення яких не призводило до настання вагітності.

Майбутня сурогатна мати має бути у віці 20 - 35 років.Вона повинна бути ментально і фізично здоровою і мати як мінімум одну власну здорову дитину.

Наказ Міністерства юстиції України № 52/5 від 18.1.2000 року «Про затвердження правил реєстрації стану актів громадянського в Україні», розділ 2 – Реєстрація народження.

2.2. Реєстрація народження дитини жінкою (донором)
 провадиться за заявою подружжя, яке дало згоду на її запліднення. У цьому випадку одночасно з документом, що підтверджує факт народження, подається засвідчена нотаріусом письмова згода жінки (донора) на запис подружжя батьками дитини. При цьому в графі «Для відміток» робиться відповідний запис: матір'ю дитини згідно з медичним свідоцтвом про народження, форми № 103/о-95, є громадянка (прізвище, ім'я, по батькові).

Реєстрація дітей ДРТ

Наказ Міністерства юстиції України 18.10.2000 № 52/5 (у редакції наказу Мін'юсту від 22.11.2007 № 1154/5). Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 22 листопада 2007 року за № 1305/14572 Правила реєстрації актів цивільного стану в Україні

Встановлення походження дітей. Оспорювання батьківства

Якщо особа, яка записана батьком дитини за її заявою або за спільною заявою з матір'ю дитини, в момент подачі заяви знала, що вона фактично не є батьком цієї дитини, то вона не має права оспорювати батьківство.

Також якщо чоловік дав письмову згоду на запліднення своєї дружини за допомогою донора, то він записується батьком народженої нею дитини і не має права оспорювати проведений запис.

Коли дружина дає письмову згоду своєму чоловіку на запліднення та народження дитини іншою жінкою (донором), вона записується матір'ю цієї дитини і не має права оспорювати проведений запис.

Оспорити запис про батьківство (материнство) можна протягом року, коли особі стало відомо про обставини, які виключають її батьківство (материнство).

При народженні дитини у зареєстрованому шлюбі не потрібна згода чоловіка матері дитини на запис її батьком.

Реєстрація окремих актів цивільного стану

Реєстрація народження та визначення походження дитини

У разі народження дитини жінкою, якій в організм було перенесено ембріон людини, зачатий подружжям в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, реєстрація народження проводиться за заявою подружжя, яке дало згоду на таке перенесення. У цьому разі одночасно з документом, що підтверджує факт народження дитини цією жінкою, подається засвідчена нотаріусом її письмова згода на запис подружжя батьками дитини. При цьому в графі «Для відміток» робиться відповідний запис: матір'ю дитини згідно з медичним свідоцтвом про народження форми № 103/о є громадянка (прізвище, власне ім'я, по батькові).

Одночасно з заявою про реєстрацію народження подаються:

- а) паспорти або паспортні документи, що посвідчують особи батьків (одного з них). Якщо документ, що посвідчує особу одного з батьків, з поважних причин не може бути пред'явлений, то орган реєстрації актів цивільного стану не вправі відмовити в реєстрації народження дитини. Відомості про другого з батьків у цьому разі зазначаються на підставі свідоцтва про шлюб. Дані про громадянство в актовому записі про народження та свідоцтві не заповнюються, про що робиться відповідний запис у графі «Для відміток». Надалі ці дані можуть бути доповнені відповідно до Положення про порядок зміни, доповнення, поновлення та анулювання актових записів цивільного стану, затвердженого наказом Міністерства юстиції України від 26 вересня 2002 року № 86/5, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 26 вересня 2002 року за № 786/7074 (далі — Положення про порядок зміни, доповнення, поновлення та анулювання актових записів цивільного стану);
- б) паспорт або паспортний документ, що посвідчує особу заявника, у разі, якщо реєстрація народження провадиться не батьками, а іншою особою;
- в) документ, який є підставою для внесення відомостей про батька дитини (свідоцтво про шлюб, заява матері, спільна заява матері та батька дитини, заява батька про визнання батьківства). За відсутності свідоцтва про шлюб підтвердженням зареєстрованого шлюбу може бути відмітка про його реєстрацію в паспортах або паспортних документах матері та батька дитини.

ГЛАВА 15

ЕТИЧНІ ТА РЕГЛАМЕНТУЮЧІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Здоров'я кожної людини і репродуктивне здоров'я – це не стільки медична проблема, скільки питання національної безпеки та збереження генофонду народу України

Демографічна ситуація в Україні

Репродуктивне здоров'я визначається як стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя у всіх питаннях, що стосуються репродуктивної системи, включаючи народження дітей та гармонію психо-сексуальних стосунків в сім'ї. Здоров'я та можливість продовження роду завжди вважалося важливим фактором, що визначає статус цивілізації та існування майбутніх поколінь людей на Землі.

Несприятлива демографічна ситуація останніх років характеризується стійким від'ємним коефіцієнтом приросту населення. Депопуляція набула стійкого характеру, і ознак її припинення не спостерігається. Специфіка депопуляції в Україні полягає в тому, що вона супроводжується погіршенням важливих якісних характеристик населення і особливо - його здоров'я, що дає підстави кваліфікувати стан демографічної ситуації як глибоку демографічну кризу. Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значна частка припадає на порушення репродуктивної функції, які зумовлюють безплідний шлюб.

Дуже важливо враховувати рекомендації Європейського Товариства Репродукції та Ембріології Людини (ESHRE), щоб визначити характер, показання для застосування, ризик при виконанні процедур, що є невід'ємними в клінічній практиці репродуктивної медицини. В ESHRE діє Комітет, який на основі науково обґрунтованих даних проводить оцінку ефективності та безпеки клінічних і лабораторних методів допоміжних репродуктивних технологій.

Безпліддя.

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) визначає безпліддя як неумисну бездітність, як захворювання. Право на лікування цієї хвороби вважається одним з найважливіших прав людини. Для реалізації цього права як пацієнтам, так і фахівцям треба знати і враховувати показання і ступінь ризику при виконанні діагностичних і лікувальних процедур, необхідних для реабілітації репродуктивної функції. Необхідна достатня правова, етична, економічна та соціальна база для нормального і ефективного використання допоміжних репродуктивних технологій. Це дозволить пацієнтам, лікарям та вченим знайти розумний баланс між прийнятним очікуваним позитивним результатом та неприйнятними наслідками, які не можна виключити при виконанні програм ДРТ. Між медичним статусом безпліддя і соціальним статусом бездітності є суттєва різниця. Треба взяти до уваги, що всі безплідні бездітні, але не всі бездітні безплідні. Безплідні подружні пари мають право на вилікування з застосуванням всіх засобів, якими володіє сучасна репродуктивна медицина.

В щоденній практиці немає чіткої клінічної та біологічної різниці між безпліддям та зниженою фертильністю, тому виникає складна проблема балансування між необхідними дорого вартісними обстеженнями та лікувальними програмами і ризиком втратити дорогоцінний час, особливо у жінок старшого віку. Середня величина фертильності, яка визначається % вагітностей на 1 цикл, у молодих жінок становить 25% (від 1 до 50%), при цьому відмічається асиметричність. Через 2 роки після одруження вагітніють близько 80% заміжніх жінок. Із 20% близько половини залишаються безплідними, а фертильність іншої половини ледь сягає 4%. Проте є багато жінок, які не можуть продукувати власні ооцити. В таких випадках допоможе програма донації ооцитів.

Можна погодитися з одним із постулатів ESHRE:

При обстеженні бездітної подружньої пари є чітка мета—вияснити причину безпліддя і визначити тактику лікування—нічого не випустити з поля зору і не зробити нічого лишнього.

В процесі реалізації допоміжних репродуктивних технологій фахівці вимушені проводити різні маніпуляції з репродуктивними клітинами і ембріонами на етапі до ембріотрансферу. До маніпуляцій відносяться підготовка

та проведення запліднення ін вітро, ICSI, культивування до стадії бластоцисти та кріоконсервація гамет і ембріонів, ПГД.

Необхідно визначитися, з якого часу ембріон може вважатися особистістю, набувати свої права та захищатися законом. ДРТ, як метод безпосереднього втручання в репродукцію людини, в суспільстві морально прийнятий. Виникають питання морального статусу надлишку статевих клітин та ембріонів, проблема кріоконсервації гамет та ембріонів. Треба визначитися, чи має **преембріон** унікальний моральний статус? Чи біологічно чітко розпізнається цей період розвитку ембріона і чи має він чітку нозологічну нішу, яку мають ембріон та плід?

Моральний статус **презиготи** та **преембріона** визначаються біологією. Презиготу можна розглядати просто як яйцеклітину, що запліднюється, аж до часу сингамії, коли зливаються чоловічий і жіночий пронуклеуси і об'єднуються хромосоми перед першим поділом зиготи. Запліднення – це процес, який триває близько 24 годин, при цьому немає змішування генетичного матеріалу матері і батька в межах єдиного ядерного конверта. Тому презигота має зовсім інший моральний статус ніж преембріон, в якому генетичний матеріал батьків змішується. Преембріон – це структура, яка існує з кінця процесу запліднення до появи примітивної смужки в ембріобласті. Цей процес продовжується на протязі 14 днів від часу створення зиготи. Можна вважати, що процес запліднення розпочинається з моменту контакту спермія з поверхнею *zona pellucida* і продовжується як мінімум 24 години. Тому не можна говорити про “мить запліднення”. Немає сумнівів, що преембріон в генетичному значенні є людиною. Проте відомо, що протягом преембріональної стадії ще не визначено з упевненістю, що виникне біологічний індивід. При відсутності такої впевненості надання повних прав людини преембріону несумісно з біологічною реальністю. Статус преембріона відмінний від статусу спермій, яйцеклітини і презиготи з одного боку, та від статусу ембріона, плоду і немовляти з іншого. Вважається загальприйнятим, що кріоконсервація гамет та ембріонів повинна проводитися лише з метою отримання вагітності. В кращих програмах ДРТ

кріоконсервується до 70% біологічного матеріалу, що дозволяє зменшити ризик багатоплідної вагітності за рахунок зменшення числа ембріонів на ембріотрансфер. Частота настання вагітності в одному циклі ДРТ з врахуванням кріоконсервації наближається до 50%. Таким чином, маніпуляції з репродуктивними клітинами, презиготами, преембріонами та ембріонами, в тому числі кріоконсервація, на етапі до ембріотрансферу, морально прийнятні і етично допустимі.

Етичні та моральні питання потомства в ДРТ

Окремі поняття і процедури в репродуктивній медицині у певної частини суспільства викликають не мало моральних та етичних питань. В список деяких етичних дилем можуть потрапити як мінімум п'ять позицій:

1.Процес сам по собі: чи прийнятне морально безпосереднє втручання в репродуктивний процес? "Інструкція по відношенню до походження людського життя та гідності прокреації" говорить НІ. Велика частина суспільства немає нічого проти ДРТ і таким чином говорить ДА. Хто правий?

2.Моральний статус надлишку статевих клітин як сформулював папа Пій ХІІ, що нині підтримується багатьма релігіями та представниками етичних комітетів, використання надлишку статевих клітин, є порушенням шлюбного договору і таким чином морально не прийнятне. Проте, сперма донорів і, в меншій мірі, яйцеклітини донорів широко використовуються. Хто правий?

3.Преємбріони: чи можна біологічно чітко розпізнавати цей період і чи має він чітку нозологічну нішу, яку мають ембріон та плід? Чи має преємбріон унікальний моральний статус?

4.Кріоконсервація: чи має презигота чи преємбріон моральне залучення? Кріоконсервація репродуктивних біо-об'єктів широко і успішно використовується. Що трапиться з гаметами, преємбріонами чи презиготами, якщо майбутні батьки законним чином змінять своє рішення щодо їх подальшої долі?

5.Експериментування і преємбріони: що є експериментом? Чи є експериментування на гаметах та преємбріонах виправданим, якщо це впливає на їх виживання?

6. Постмортальна репродукція.

Моральна сторона кожної з цих шести позицій гідна уваги. Проте найбільше акумулює в собі етичні проблеми кріоконсервація. В деяких випадках в Сполучених Штатах мали місце судові процеси, тому що ті хто використовували кріоконсервацію, не забезпечили відповідною інформацією майбутніх батьків. Таким чином обговорення етичних і моральних проблем в допоміжній репродукції щодо кріоконсервації, без сумніву, треба розглядати всебічно.

Перелік проблем, які можуть виникнути і потребують розгляду, включає наступне:

- законне розлучення майбутніх батьків;
- розділення майбутніх батьків;
- зберігання кріоконсервованого матеріалу після закінчення репродуктивного віку майбутньої матері або за іншими договірними обмеженнями;
- втрата контакту з майбутніми батьками, включаючи їх відмову сплатити поточні затрати або порушення правил оплати кріо матеріалів;
- втрата інтересу майбутніми батьками до спроби досягти вагітності;
- бажання одного з майбутніх батьків видалити кріоконсервовані преємбріони з програми лікування безпліддя;
- подібне бажання обох майбутніх батьків щоб видалити кріоконсервовані преємбріони з оригінальної програми лікування безпліддя;
- добровільне або мимовільне припинення кріоконсервації в програмі ЗІВ;
- смерть або інвалідність майбутніх батьків;
- смерть або інвалідність одного з майбутніх батьків.

Ці питанням мають і особистий, і публічний інтерес, тому в програмі запліднення ін вітро та в інших методиках ДРТ їм повинна приділятися максимальна увага. Можливо, в подальшому буде доцільно індивідуально моделювати добру медицину і добру етику. Звичайно, також важливі законодавчі положення. Інколи існуючі закони зроблені для одних випадків, не відповідають

іншій конкретній ситуації, не є продуктивні для сучасної біології. Такі закони робляться громадянами, можуть містити і не повинні діяти в новій ситуації.

Юридичні пастки можуть ілюструватися двома судовими процесами в Сполучених Штатах Америки (1989 рік). В Штаті Теннесі суду довелося вирішувати диспозицію по кріоконсервованих преємбріонах. Вважалося, що преємбріони мають повний моральний статус дорослої людини. Навпаки, в Штаті Вірджинія суду довелося визначитися щодо диспозиції презиготи, де було доказано, що презигота є властивістю і не має ніякого морального статусу: та ж біологія, але статуси різні в різних судах.

Очевидно, законодавча система дуже сумнівна і може бути різне як тлумачення, так і вирішення проблеми. Від обговорення фахівці повинні отримати вигоду, бо буде врахована думка і позиція біологів, що працюють в проблемі біорепродукції, хворих, богословів, спеціалістів з питань етики, юристів, представників суспільних наук, особливо тих, хто має практичний досвід.

Природа презиготи і преємбріона

Моральний статус презиготи або преємбріона традиційно пов'язаний з репродуктивною біологією. Презиготу можна розглядати просто як яйцеклітину, що запліднюється, аж до часу сингамії, який настає тоді, коли материнські і батьківські хромосоми об'єднуються перед першим дробленням заплідненого ооцита. Запліднення – це не миттєве явище. Це є процес, який триває в межах 24 годин. Протягом цього процесу немає змішування генетичного матеріалу матері і батька в межах єдиного ядерного конверта. Презигота має зовсім інший моральний статус ніж зигота, власне преємбріон, в якому генетичний матеріал батьків змішується. Деталі процесу запліднення і природи преємбріона обговорюються на різних наукових форумах, де було загально прийняте визначення.

Преємбріон – це структура, яка починає своє існування з кінця процесу запліднення (об'єднання генетичних гаплоїдів гамет батька і матері і після сингамії чоловічого і жіночого пронуклеусів створення зиготи, до появи примітивної полоски дроблення на 14 – 15 день від початку

запліднення.Звичайно,визначити кінець процесу запліднення - спірне питання,але для цього обговорення запліднення вважатиметься закінченим після об'єднання генетичного матеріалу двох батьківських репродуктивних клітин в ядрі ооцита,після чого починає формуватися двоклітинна стадія.

Можна вважати що процес запліднення розпочинається з моменту контакта спермія з поверхнею zona pellucida і продовжується як мінімум 24 години.Тому не можна говорити про „мить запліднення”.Протягом преємбріонального періоду йде особливий,утаємничений розвиток,коли неправильність розвитку відбувається дуже часто.Фактично,є швидше виключенням,ніж правилом,що буде розвиватися біологічно єдиний індивід.Протягом цієї ранньої фази розвитку внутріклітинні структури забезпечують живлення майбутнього ембріона і реалізацію генетичної програми розвитку індивіда.Відбувається становлення трофобласта,як попередника плаценти і плідних оболонок.В кінці цієї стадії можна спостерігати ембріобласт із невеликого числа клітин в середині бластоцисти (inner mass cells) і вони є потенційним початком ембріона.

Протягом цього періоду об'єднання генетичного матеріалу батьків,які ніяк не можуть вплинути на генетичну рулетку Господа Бога,може бути кілька альтернативних подій.

- Індивідум не може розвиватися взагалі.Продуктом запліднення може бути пухлина–пузирний занос,або навіть хоріонепітеліома,які зрештою можуть знищити господаря.
- За винятком неоплазії,протягом преємбріональної фази можлива втрата зародка.Оцінки варіюють щодо величини цих втрат.Як мінімум дві третини продукту об'єднання репродуктивних клітин знаходиться в деякому дефектному стані на генетичному або молекулярному рівні,зародок може розвиватися не нормально,або привести до ранніх ембріональних втрат після імплантації.
- Протягом преємбріонального розвитку може очікуватися двійня .Немає гарантії, що буде розвиватися єдиний індивід, поки не сформується первинна смужка дроблення.

- Відсутність специфічності в індивідуальному розвитку преємбріонів ілюструється фактом, що об'єднання двох преємбріонів може привести до отримання одного плоду і народження однієї дитини (Сіамські близнюки). На цьому етапі розвитку не можна виключити об'єднання між преємбріонами різних статей з розвитком індивіда з вродженими вадами розвитку.
- Тільки поява єдиної примітивної смужки в ембріобласті гарантує, що в процесі формування з пре ембріона розвивається біологічний індивід. Розвиток примітивної смужки варіює від 12 до 16 дня від запліднення, але середня величина складає 14 днів. Тому комісія з етики під керівництвом леді Warnock прийняла рішення про допустимість роботи з преємбріонами в межах 14 днів від початку запліднення in vitro.

Не має сумнівів, що преємбріон в генетичному значенні є людиною. Богослови-моралісти, філософи, соціологи і інші звертаються до біологів, щоб допомогли ідентифікувати важливі періоди розвитку, які могли б стикуватися з моральним статусом. Проте, відомо, що протягом преємбріональної стадії ще не визначено з упевненістю, що виникне біологічний індивід. При відсутності такої впевненості **надання повних прав людини преємбріону несумісно з біологічною реальністю.** Чи можуть кріоконсервовані презигота/преємбріон розглядатися як власність подружньої пари? Звичайно, їх не можна продавати. Продаж сперми, яйцеклітин, або преємбріонів вважається неетичним і було заборонено комісією з етики Warnock. До того ж, закони в деяких юрисдикціях забороняють продаж частин тіла, як наприклад нирки і серця. Це поза сумнівом вказує, що презигота/преємбріон не можна вважати власністю.

Якщо презгота/преємбріон не є власністю і не має статусу людського індивіду, що це значить? Преємбріон відображає специфічний етап в біології репродукції. Це вимагає встановити спеціальні правила для визначення їх місця в суспільстві. Ця ніша відмінна від ніші яйцеклітини, спермійів, і презиготи з одного боку, і від ніші ембріона, внутріутробного плоду, і немовляти, з іншого. Проте, з точки зору кріоконсервації, статус заплідненої яйцеклітини (презигота), і преємбріона може бути еквівалентним, за винятком ситуації, яка обговорюватиметься далі.

Необхідність розуміння кріоконсервації

Через можливість непередбаченої катастрофи для одного або обох майбутніх батьків або інших подій після кріоконсервації, розуміння кріо-необхідне, щоб забезпечити виконня наміру майбутніх батьків. Формальна угода кріо-могла б досягти цієї мети. Цей договір відрізняється від документа інформованої згоди і ухвалює медичне втручання після відповідної ситуації. Кріоконсервовані презиготи/преембріони повинні бути використані в узгодженні з інтересами доброї медицини, доброї суспільної політики, і доброї етики, не повинне привести до зловживання, не дозволяти продаж.

Суспільна теорія і презигота/преембріон

Якщо можна прийняти поняття, що презигота/преембріон не є ні власність, ні людський індивід, тоді можна запропонувати угоду кріоконсервації, засновану на суспільній теорії, необтяжений зворотним поглядом на прецеденти, засновані на власності або опікунській теорії. Треба вільно урівноважити інтереси майбутніх батьків, суспільства, презигот/преембріонів.

Якщо був намір майбутніх батьків використання їх генетичного матеріал для народження дитини, але якщо обоє не можуть брати участь у використанні кріоконсервованих презигот/преембріонів, як планувалося, оригінальний намір може більше не виконуватися. Запропонована теорія вважає, що якщо оригінальний намір більше не може виконуватися, то можливі кілька рішень, які вибирають майбутні батьки. Чотири стандартні варіанти конкретизують, що кріоконсервовані презиготи/преембріони повинні бути:

- 1) доступними для інших пар на анонімній основі;
- 2) доступними для оцінки на відсутність патології, як будь-яка інша біоптована людська тканина;
- 3) відкинутими без продовження подальшого розвитку або дослідження;
- 4) доступними для дослідження, відповідно до належним чином складеною і схваленою інструкцією.

Треба робити наголос на тому, що ці варіанти зараз входять в багато документів інформованої згоди, але факт використання цих варіантів часто невизначений або тільки мається на увазі в найзагальніших умовах. До того ж, в

багатьох юрисдикціях сумніваються, що документи інформованої згоди мають законну силу.

У виборі цих варіантів, деякі пацієнти можуть вбачати різницю між моральним статусом презиготи і преємбріона. Як очевидно з вищевикладеного опису, презигота - це запліднена яйцеклітина, але запліднення не завершено (стадія пронуклеусів). Можливо, що згідно з цією обставиною, багато учасників програм ДРТ вважатимуть презиготу в тій же категорії, як яйцеклітину і таким чином не буде жодної моральної проблеми з будь-яким видом диспозиції. Проте, інші можуть вважати, що преємбріони мають чіткий моральний статус і таким чином потребують захисту. Це виключає попереднє твердження, щоб презигота і преємбріон розглядалися разом. Тому, метод кріоконсервації, що виконується на стадії розвитку зиготи, може бути доречний у виборі стандартного варіанту без моральних проблем. Дійсно, із цих міркувань може бути хороший вихід для пацієнтів, щоб метод кріоконсервації допоміг в репродукції. Згода обох майбутніх батьків на передачу кріоконсервованих презигот/преємбріонів іншій програмі представляє окремі проблеми. Згода одного з майбутніх батьків, коли обоє дієздатні, недопустимо. Кріоконсервацію, таким чином, потрібно вважати стандартною клінічною процедурою.

Заключення

Виявилося, що кріоконсервація є надзвичайно корисною процедурою в зменшенні ризику багатоплідної вагітності за рахунок зменшення числа презигот/преємбріонів при ЕТ. В кращих програмах ДРТ кріоконсервовано до 70% біологічного матеріалу. До того ж, очікуваний шанс вагітності після ЕТ відтаяних презигот/преємбріонів наближається до ЧНВ після ЕТ свіжих презигот/преємбріонів. З поліпшеними методами КСЯ очікування вагітності від єдиного циклу, враховуючи кріоконсервацію, наближається до 50%. Це свідчить про важливість проблем кріоконсервації. Можливо, що в межах деяких юрисдикцій угода про кріо-біооб'єкти суперечитиме існуючому закону, розробленому в попередній біологічній ері. Якщо це так, треба вводити закон в сучасну біологічну еру. Якщо програми ДРТ не забезпечити можливістю

виконання специфічних планів використання презигот/преембріонів, існує небезпека, що переваги кріоконсервації будуть втрачені.

Майбутнє програм ДРТ, які змінюються. Оскільки набирає інерцію м'якший підхід до лікування, виникає питання, чи справді стратегія ударних доз тепер приречена відійти в історію?

Здається, це знаходить підтвердження усюди. «ДРТ дружня до пацієнтів», «мінімальна стимуляція яєчників», «м'яка ДРТ», «слабка ДРТ», навіть «світла ДРТ». Повідомлення на щорічному конгресі ESHRE ще і ще раз сигналізують глибокі зміни в клінічному підході до ДРТ. Ми чуємо різні терміни, які підкреслюють значення змін. Але що дійсно відбувається? Що обумовлює ці події? Чому така різнополярність оцінок успіху в програмах ДРТ?

До цих пір колективні зусилля фахівців в програмі ДРТ були сконцентровані на отриманні ооцитів, ембріотрансфері і кінець кінцем, на досягненні позитивного тесту на вагітність. Іншими словами, сурогатний результат. Для піонерів ДРТ 30 років тому сурогатні результати були критичними індикаторами, що визначали нову стратегію протоколів стимуляції яєчників, лабораторні процедури і ембріотрансфери. Максимальна стимуляція яєчників була необхідною для отримання достатньої кількості ооцитів, щоб компенсувати відносно низьку ефективність лабораторних процедур. Проте, сьогодні, оскільки з'явилося нове покоління дітей ДРТ, ці старі парадигми лікування і оцінки успіху викликають серйозну дискусію.

Необхідність поставити під запитання нашу поточну практику започаткував більш ніж десятиліття тому Robert Edwards з колегами (1996) в передовій статті журналу «Human Reproduction», де вони виразили турботу «збільшеними вимогами» щодо стимулювання яєчників. Цей підхід підтримали Bart Fauser і інші лідируючі фахівці, які теж вважають, що треба розглянути переваги стратегії м'яких протоколів стимуляції яєчників і переоцінити підходи до оцінки ефективності ДРТ, і зокрема ДРТ.

В той же час, перші серйозні кроки були зроблені, щоб звернути увагу на інший виклик в колі програм ДРТ: поширеність багатоплідної вагітності. І хоча все ще є захисники «досягнення повного сімейства» в одному циклі

ДРТ, більшість практикуючих фахівців, і все більш і більш пацієнтів зараз визнали дійсно велику проблему багатоплідної вагітності для малюків, батьків, доглядальниць і оздоровчих закладів. Економічна вартість багатоплідної вагітності була виділена в аналізі John Collins. Він встановив, що менш ніж половина повної вартості ДРТ є результатом самого лікування, введення (переносу) одного селективного ембріона в рутинній клінічній практиці потрібно вважати найголовнішим досягненням в розвитку ДРТ останніх років. Поки Північна Європа все ще веде за собою, наші колеги в США і де-небудь у іншому місці рухаються в тому ж напрямі, хоча для деяких пацієнтів все ще практикується перенесення аж до п'яти ембріонів. Продовжується вивчення шансів на успіх в практиці SET-ембріотрансфер одного селективного ембріона.

-Нові визначення успіху в ДРТ:

-Народження в строк одної живої дитини;

-Не ставити за мету багатопліддя;

- **Результати оцінювати на стартовий протокол або протягом заданого періоду лікування;**
- **Оцінка економіки оздоровлення та таких параметрів, як дискомфорт пацієнтів, незручності і ускладнення.**

Оцінка результату успіху зберігає ключ до розвитку ДРТ. У недавній статті Human Reproduction були запропоновані ряд критеріїв для оцінки успіху, і вони визначаються рентабельністю і складністю лікування. Дійсно, результат того, що складає успіх в програмах ДРТ, був темою значних дебатів на сторінках всіх журналів ESHRE. У 2005 році, наприклад, вичерпне обговорення підняла Австралійська група, що відстоює ухвалення критеріїв успішного народження в строк одної дитини. Вони назвали таку тактику визначення успіху-«**BESST**» - **birth emphasising a successful singleton at term**, що відповідає терміну-**строкове народження одної дитини – «СНОД»**. Деякі інші групи відповіли в дебатах в популярних наукових журналах. Кінець кінцем, фахівці досягли консенсусу і з'явилася згода, що метою лікування в програмах ДРТ більше не має бути отримання позитивного тесту на вагітність, що не може брати до уваги подальші

ускладнення, як наприклад самовільний аборт, або передчасні роди. В значній мірі узгоджено, що: **метою сучасного лікування в циклах ДРТ має бути строкове народження одної здорової дитини.**

Більш болюче питання, як краще за все цього досягти. Проблема полягає в тому, що поки значні зусилля були вимушені затратити на визначення успіху, і ми тільки тільки почали звертати увагу на те, що складає причини невдач в програмах ДРТ. Тоді як отримання тільки трьох або чотирьох ооцитів оцінюють як слабку відповідь після проведеного традиційного стимулювання яєчників, такий «скромний урожай» є добрим результатом м'якої стимуляції. Викликає занепокоєння частота анулювання циклу після тривалого знижувального регулювання і ін'єкцій. Розчарування явно менше, коли анулювання циклу відбувається тільки через декілька днів лікування низькими дозами.

Ті, хто вважає, що ми повинні розглядати успіх лікування в програмі ДРТ таким же чином, як, наприклад, лікування раку, концентрують увагу на парадигмі курсового лікування. Вони ставлять за мету зменшення несприятливих ефектів, оптимізуючи результати. Тут успіх і невдача визначаються за довгостроковим терміном, замість стислості в строках лікування в програмах ДРТ. Хоча на вигляд це семантичні процеси, проте ясно, що сам шлях, коли пари і їх супроводжуючі особи помічають успіх або невдачі в ДРТ, фактично визначається клінічною практикою.

Фінансова дійсність

Учасники виконання програм ДРТ не можуть допустити зневаги до кожної ланки всього технологічного процесу, в тому числі до фінансової і комерційної складової. Окремі пари можуть вкласти засоби тільки для проведення одного циклу лікування, тому домагаються проведення традиційного протоколу контрольованої стимуляції яєчників, щоб максимізувати можливість концепції в цьому єдиному циклі. Проте, якщо ми по справжньому впевнені, що цей старий підхід до КСЯ не найкращий для наших пацієнтів, це диктує необхідність спробувати переконати і вищих чиновників, і фахівців, і пацієнтів, що доцільно фінансувати програму ДРТ відповідно до нового визначення успіху лікування.

Система оплати лікувальних програм поза сумнівом повинна пристосуватися до практики, а не навпаки. Проте, не дивлячись на комерційні обмеження, практика ДРТ дійсно змінюється. Ясно, що природний цикл і модифіковані природні цикли ДРТ, в яких головною метою є монофолікулярний розвиток, представляє собою новий інтерес. Хоча представлена частота настання вагітності за цикл становить близько 7%, ряд центрів зараз пропонують серії природних циклів, як альтернативу єдиному циклу традиційної КСЯ. Звичайно, при таких підходах важливо проводити оцінку рентабельності, вартості і ефективності.

Поки багато зусиль було спрямовано на визначення успіху в програмах ДРТ, фахівці тільки-тільки почали звертати увагу на те, що зумовлює невдачу циклів ДРТ

В журналі Lancet в 2007 році були опубліковані результати по кумулятивному народженню живих дітей в межах 12 місяців на стартовий протокол лікування методом ДРТ зі стратегією стандартної схеми КСЯ і м'яким протоколом.

Протокол м'якої стимуляції

В даний час ідеальний баланс між ефективністю і тягарем лікування представляють м'які протоколи стимуляції. Недавні спостереження груп спеціалістів в містах Utrecht і Rotterdam показали, що м'яка стратегія стимуляції в комбінації з SET-ембріотрансфером одного селективного ембріона, може забезпечити за рік таку ж кумулятивну частоту народження в строк одної здорової дитини, як традиційні протоколи КСЯ, але з меншою вартістю, без багатоплідних вагітностей, і з меншими психологічними проблемами.

Економічні вигоди від цієї м'якої стратегії є особливим інтересом в контексті оплати циклів ДРТ. Вони свідчать, що лікування, яке проводиться за курсом «м'яких» циклів, можливо, рентабельніше, ніж стратегія одного або двох традиційних циклів. Крім того, удосконалення, що продовжуються в культивуванні ембріонів і кріоконсервації, суттєво збільшують вигоди від стратегії м'яких протоколів. В подальшому можуть бути повністю використані ембріони високої якості для ембріотрансферу кріоконсервованих та відтаяних

ембріонів в природних циклах, що буде сприяти заохочуванню пари погодитися на трансфер за один раз тільки одного селективного ембріона.

Окрім того, м'які протоколи можуть зменшити кількість відмінених протоколів і таким чином покращити кумулятивну частоту народження, як це було відмічено в статті Edwards і інші в 1996 році. М'яка стимуляція не має негативного впливу на ендометрій і ембріони. Було показано, що надмірні рівні естрадіолу мали несприятливий вплив на рецептивність ендометрія. Окрім того, в м'яких циклах стимуляції встановлена значно нижча частота анеуплоїдії ембріонів, ніж в традиційних протоколах.

Традиційні протоколи стимуляції яєчників дійсно сприяли отриманню більшого числа ембріонів, ніж м'які протоколи, проте середнє число еуплоїдних ембріонів було рівним в обох протоколах.

Поки що неясно, чи цей ефект є результатом селекції ооцитів *in-vivo*, чи відображує більш фізіологічне гормональне оточення протягом кінцевих стадій дозрівання ооцитів. Так чи інакше, це є пошуком подальшого розуміння уразливості статевих клітин і ембріонів в умовах оточення, в якому вони розвивається.

Інша причина для зміни в сучасному ставленні до програми ДРТ-розпізнавання умов периконцепції і маніпулювання зі статевими клітинами або ембріонами, які можливо руйнують ранній розвиток. У дослідженнях дозрівання *ін вітро* (IVM – *in vitro maturation*) показано, що субоптимальні умови культивування можуть пошкодити мейотичне веретено ооциту, приводячи до хромосомних порушень. Преімплантаційний генетичний скрінінг дозволяє вибрати для ембріотрансферу тільки еуплоїдні ембріони, проте сама процедура ПГС може негативно впливати на розвиток ембріонів.

Зараз розширюються перспективи розвитку в репродуктивній медицині. Це вимагає уважної оцінки представлених наукових досліджень і більш критичного підходу до впровадження нових методів.

Нові підходи до ДРТ характеризує те, що лікування починається задовго до першої ін'єкції гормонів. Збільшується розуміння того, що на успіх в

природній концепції і в програмах ДРТ суттєву роль відіграє стиль життя. Поки що період до концепції для пар, що почали лікування безпліддя, був спорадичним і погано структурованим. Тепер, коли стають ясно визначені негативні ефекти токсинів (наприклад, нікотину) на якість статевих клітин, імплантацію, вагітність і тривалість здоров'я, виконавці програми ДРТ почали більше використовувати профілактичний підхід до оптимізації умов до концепції. Працюючи, щоб поліпшити результати ДРТ, пацієнти зосереджують увагу на їх власному здоров'ї, стають партнерами в веденні лікувальних програм.

Це нове взаємовідношення означає, що відповідальність за результат лікування розділена. Таким чином, ми можемо працювати разом, добиваючись успіху.

Ці зміни і колективні підходи поволі змінюють обличчя ДРТ. Традиційні протоколи КСЯ поза сумнівом поступово відійдуть до історії ДРТ. Звичайно, не легко буде переконати і пацієнтів, і тих, хто вкладає кошти в програми ДРТ, щоб змінитися разом з нами.

**Додаток 3 Сучасні методи індукції овуляції в лікуванні безпліддя
(методичні рекомендації), Київ 2008**

Сучасні методи індукції овуляції у лікуванні безпліддя

Методичні рекомендації для лікарів акушерів гінекологів

Зміст

Скорочення	6
Принципи ефективного лікування безпліддя	7
Основні етапи фолікуло і оогенезу. Селекція і розвиток домінантного фолікула, індукція множинного розвитку фолікулів	9
Оцінка оваріального резерву і якості ооцитів	11
Показання до індукції овуляції	15
Ановуляторне безпліддя	15
Штучна інсемінація	16
Безпліддя невідомого генезу	17
Протипоказання до індукції овуляції	18
Препарати для індукції овуляції	19
Гонадотропіни	20
Кломіфена цитрат	21
Трігери овуляції	23
Вибір методів індукції овуляції	24
Коли використання рекомбінантного ФСГ переважніше, ніж КЦ	25
Протоколи індукції овуляції гонадотропінами	26
Базовий «Підвищуючий протокол мінімальних доз»	27
Знижуючий високодозовий протокол	31
Комбіновані протоколи з іншими препаратами	34
Передчасна лютеїнізація	34
Трігери овуляції і підтримка лютеїнової фази	35
Принципи ультразвукового моніторингу	39
Кратність і цілі моніторингового ультразвукового дослідження	40
Правила вимірювання фолікулів і ендометрія	43
Ускладнення: профілактика і лікування	45
Багатоплідна вагітність	45

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)	45
Список літератури	50
Додаток 1	51
Додаток 2	52

СКОРОЧЕННЯ

ДРТ - допоміжні репродуктивні технології

д.м.ц. - день менструального циклу

ІІІ - штучна інсемінація

КІО - контрольована індукція овуляції

КЦ - кломіфена цитрат

ЛГ - лютеїнізуючий гормон

ЛФ - лютеїнова фаза

м.ц. - менструальний цикл

МО - міжнародна одиниця

РекФСГ- рекомбінантний ФСГ

СГЯ - синдром гіперстимуляції яєчників

СМЕР - селективні модулятори естрогенових
рецепторів

СПКЯ - синдром полікістозних яєчників

Т - тестостерон

ФСГ - фоллікулостимулюючий гормон

ХГ - хоріонічний гонадотропін

МГЛ - менопаузальний гонадотропін людини

ХГЛ - ХГ людини

ЕКЗ - екстракорпоральне запліднення

Принципи ефективного лікування безпліддя

Сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя засновані на знанні фундаментальних основ фізіології репродуктивної системи жінки, що припускають зниження репродуктивного потенціалу і здібності до зачаття із збільшенням віку. Відомо, що вже з 27 років починається втрата ооцитів, пік

якої доводиться на 35–37 років. У зв'язку з цим, лікування безпліддя необхідно здійснювати за допомогою сучасних методів, що довели свою ефективність в швидкому і успішному досягненні вагітності.

Відповідно до рекомендацій провідних професійних асоціацій і міжнародних організацій (BOZ, ESHRE, ASRM), слід запідозрити безпліддя і негайно приступати до обстеження і лікування пацієнтів в наступних випадках:

1. За відсутності вагітності протягом 12 місяців активного статевого життя у пацієнток до 35 років і протягом 6 місяців у пацієнток після 35 років або при віці чоловіка старше 40 років;

2. Ще до закінчення вищезгаданих термінів за наявності чинників, знижуючих фертильність. До цих чинників відносяться:

- трубні вагітності в анамнезі із залученням обох маткових труб або однієї маткової труби у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого тазу;
- резекція яєчників;
- інші операції на органах малого тазу або черевної порожнини;
- аменорея;
- випадки, коли оваріальний резерв знаходиться у стані, близькому до виснаження (у віці після 40 років, після променевого лікування або хіміотерапії у молодих жінок та ін.).

Після встановлення діагнозу безпліддя період обстеження, консервативного і оперативного лікування без використання методик допоміжних репродуктивних технологій не повинен перевищувати двох років у пацієнток до 35 років і 1 року у пацієнток після 35 років.

Незалежно від причини і рівня пошкодження репродуктивної системи, формування безпліддя обумовлене наявністю основної або поєднанням основних причин. До цих причин можна віднести стани, коли (див. рис.1):

- не відбувається дозрівання ооцитів (1)
- не прохідні маткові труби (2)

- ендометрій не готовий до імплантації ембріона (3)
- недостатнє для запліднення надходження сперміїв в порожнину матки і далі в труби (недостатня кількість сперматозоїдів в еякуляте, порушення властивостей слизу і т.д.) (4)

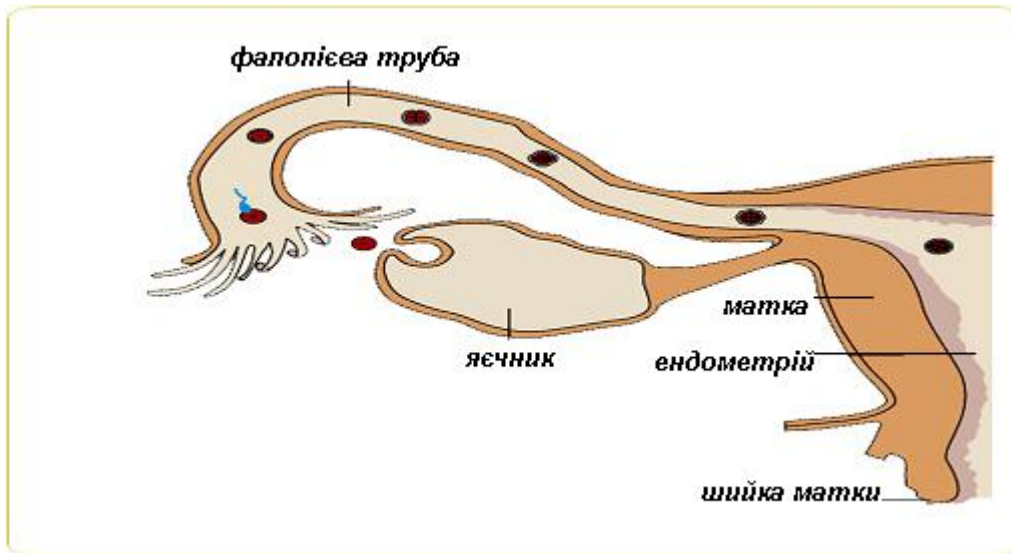


Рис.1 Причини, що приводять до безпліддя.

До початку консервативного лікування безпліддя необхідно виключити важке чоловіче безпліддя та трубний чинник безпліддя, наявність яких вимагає застосування методик допоміжних репродуктивних технологій.

У випадку, якщо тривалість лікування вже перевищує один рік, не слід застосовувати методи з невисокою ефективністю (наприклад кломіфена цитрат, фізіотерапію, інсемінацію спермою чоловіка або донора без індукції овуляції), а переходити до методик з доведеною високою ефективністю (індукція овуляції гонадотропінами, внутріматкова інсемінація з індукцією овуляції, лапароскопія з подальшою індукцією овуляції).

Ці методичні рекомендації містять нову інформацію про застосування традиційних індукторів таких овуляцій, як кломіфена цитрат, але головним чином направлені на навчання застосуванню сучасних ефективних прямих індукторів овуляції на прикладі препарату рекомбінантного ФСГ Пурегон®.

Основні етапи фоллікуло- і оогенезу. Селекція і розвиток домінантного фолікула.

Індукція множинного зростання фолікулів.

Із закладених в яєчниках до моменту пологів близько 1 млн. ооцитів, протягом життя жінки овулюють близько 400 фолікулів, інші піддаються атрезії на різних стадіях свого розвитку.

Гормонально незалежний етап розвитку фолікула починається з переходу з примордіального в первинний фолікул і триває від 180 до 300 діб. Розвиток фолікулів на цьому етапі обумовлений внутришньояєчниковими чинниками.

Кількість фолікулів, що «прокинулися», а також частка фолікулів, що піддаються атрезії, не залежить від індукторів овуляції і рівня гонадотропінів в крові. Ооцити з пулу, що пустився в зростання,

30–300 фолікулів приречено або на атрезію, або на овуляцію. Механізми атрезії і апоптоза забезпечують виживання найбільш потенційних фолікулів і, можливо, селекцію найбільш генетично здорових ооцитів.

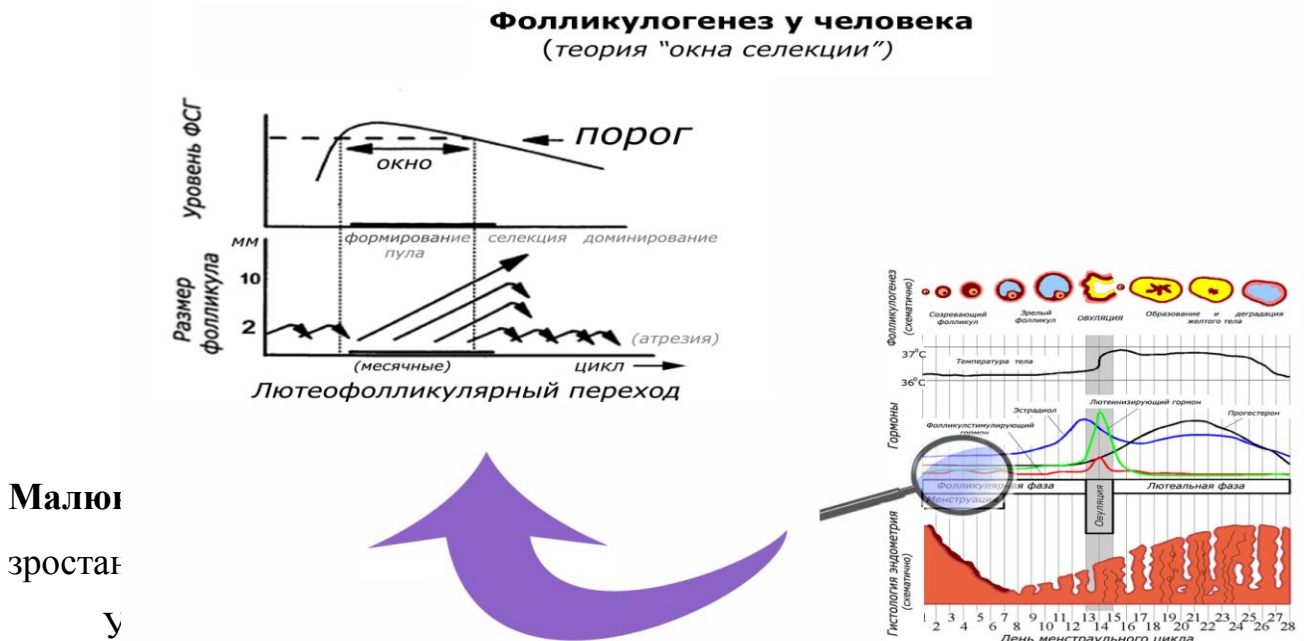
Після досягнення частиною фолікулів фази селективних починається гормонально залежна фаза. Відбувається селекція і зростання домінантного фолікула, що залежить від концентрації ФСГ і інших гонадотропінів.

Таким чином, витрата запасу фолікулів і ооцитів відбувається по законах внутришньояєчникової регуляції і не залежить від застосування індукторів овуляції. Індуктори овуляції впливають на вже зріючі фолікули, що дійшли до стадії селективних, не зачіпаючи примордіальних. Індуктори овуляції не сприяють виснаженню фолікулярного резерву, зниженню фертильності, наближенню віку менопаузи та ін.

Етапи фоллікулогенеза і вибір домінантного фолікула можна представити у вигляді ряду послідовних фаз. Проте, в цілому ряду аспектів фоллікулогенеза вислови дослідників припустимі, і тонкі механізми цих процесів ще не вивчені повністю. Вважається, що в природному циклі рівень ФСГ починає підвищуватися з середини лютеїнової фази попереднього менструального циклу. Потім, в природному циклі, можливо, під дією інгібіна В, що виділяється лідируючим фолікулом, відбувається зниження концентрації ФСГ і фолікули, що залишилися піддаються атрезії.

Лишається один домінантний фолікул, чим забезпечується моноовуляторний цикл (мал. 2). Період підйому ФСГ, в який селективні фолікули стають

гормонально залежними і виділяється домінантний фолікул називається «вікном ФСГ».



знижується, унаслідок чого росте один фолікул, що володіє більшою чутливістю до ФСГ. Це – домінантний фолікул. У лікувальному циклі з використанням допоміжних репродуктивних технологій, під дією фармацевтичних препаратів концентрація ФСГ тримається на постійному або зростаючому рівні, вікно ФСГ розширюється, що приводить до зростання декількох фолікулів.

Якщо за допомогою лікарських препаратів викликати значний підйом концентрації ФСГ або забезпечити підйом гонадотропіна без падіння його концентрації, то декілька селективних фолікулів продовжать зростання і відбудеться множинне зростання фолікулів і «суперовуляція».

Зрілими вважаються фолікули, що досягли діаметру 18 мм, тому стимуляцію овуляції продовжують до досягнення лідируючим фолікулом цього розміру. Завдяки КСЯ – запобігання атрезії гонадотропін-чутливих фолікулів.

Фолікули діаметром більше 14 мм стають чутливими до ЛГ і у відповідь на пікоподібне підвищення концентрації лютеїнізуючого гормону можуть лютеїнізуватися.

Під дією підйому ЛГ або введення ЛХГ у фолікулі відбуваються зміни, що ведуть до овуляції через 38–42 години, а також відбувається дозрівання ооцита

(завершення першого ділення мейоза), що робить його готовим до запліднення. Для індукції остаточного дозрівання фолікула використовуються препарати чХЧ або агоністи ГнРГ, що викликають викид ендогенного ЛГ.

Оцінка оваріального резерву і якості ооцитів

Оваріальний резерв – важлива складова репродуктивного потенціалу жінок, що полягає в можливості яєчників забезпечувати зростання повноцінних фолікулів, що містять здорові, здатні до запліднення яйцеклітини. Чим вище оваріальний резерв, тим менші концентрації ФСГ необхідні для індукції одного домінантного фолікула, тим більше фолікулів може вирости під дією високих доз індукторів овуляції.

У міру природної витрати примордіальних фолікулів, фолікулярний резерв знижується з віком, наближаючись до критичного після 38 років.

Крім віку, на стан оваріального резерву впливають наступні чинники:

- генетичні
- операції на яєчниках
- деякі аутоімунні захворювання (аутоімунний тиреоїдит, діабет та ін.)
- несприятливі екзогенні чинники (куріння, проф. шкідливості та ін.).

Для оцінки оваріального резерву використовується визначення базальної концентрації ФСГ (на 2–3 д.м.ц.), а також число антральних (від 2 до 10 мм в діаметрі) фолікулів на 2–3 д.м.ц. і загальний об'єм яєчників за даними УЗД.

В цілому, вік можна вважати маркером якості ооцитів, а рівень ФСГ – маркером власне фолікулярного резерву, що досить точно визначає клінічну ситуацію.

Виділяють наступні клінічно значимі межі концентрацій ФСГ (на 2–3 д.м.ц.):

- **3–7 МО/Л – норма, передбачається хороша відповідь на стимуляцію;**
- **8–10 МО/Л – відповідь може коливатися від нормальної до помірно пониженої;**

- 11–12 МО/Л – низький оваріальний резерв, понижена відповідь на стимуляцію;

- 13–17 МО/Л – погана відповідь на стимуляцію і низька частота настання вагітності;

- більше 17 МО/Л – дуже погана відповідь на стимуляцію.

Іншим практично значущим маркером фолікулярного резерву є визначуване по УЗД на 2–3 д.м.ц. число антральних фолікулів до 10 мм в діаметрі.

- До 5 фолікулів – передбачається бідна відповідь на стимуляцію, висока частота відміни циклу;

- 6 до 7 фолікулів – можлива «бідна» відповідь, потрібна вища доза ФСГ;

- 8–12 фолікулів – помірна відповідь, помірна частота настання вагітності;

- 13–20 фолікулів – хороша відповідь на невеликі дози ФСГ, помірний ризик СГЯ;

- більше 20 фолікулів – надмірна відповідь, високий ризик СГЯ.

Низький оваріальний резерв передбачається, якщо:

- вік пацієнтки перевищує 35 років;
- рівень ФСГ на 2–3 д.м.ц. більше 10 МО/Л;
- число антральних фолікулів <10 мм в діаметрі на 2–3 д.м.ц. менше 5 в кожному яєчнику;

- об'єм яєчників менше 8 см³.

Таких пацієнток називають пацієнтками з потенційно «бідною відповіддю». Їм потрібні вищі дози гонадотропінов для індукції овуляції. У них не слід чекати множинного зростання фолікулів. Частота настання вагітності понижена.

Високий оваріальний резерв передбачається, якщо:

- вік пацієнтки менше 30 років;
- рівень ФСГ на 2–3 д.м.ц. менше 8 МО/Л;

- **число антральних фолікулів** <10 мм в діаметрі на 2–3 д.м.ц. більше 5 в кожному яєчнику;
- **об'єм яєчника** більше 12 см³.

Таких пацієнок називають пацієнтками з хорошою відповіддю, яким потрібні низькі дози гонадотропінов для індукції зростання фолікулів. У них висока вірогідність множинного зростання фолікулів і синдрому гіперстимуляції яєчників, якщо стартова доза виявиться завищеною. Найчастіше застосовується Пурегон® 50 МО. Оскільки це мінімальна доза гонадотропінов, то при її застосуванні практично немає ризику розвитку СГСЯ.

Чим менше оваріальний резерв, тим менше популяція фолікулів. З кожним роком життя жінки падає якість ооцитів і росте число хромосомної і іншої генетичної патології в яйцеклітинах (рис.3). Частота генетичної патології визначає вірогідність настання вагітності при овуляції, що відбулася, і залежить, головним чином, від віку. Тому важливо не затягувати лікування, особливо у пацієнок після 30 років.



Малюнок 3. З віком жінки відбувається зменшення оваріального резерву, а також знижується якість ооцитів

Критичне виснаження оваріального резерву може відбутися і раніше, якщо пацієнтка піддавалася оперативним втручанням на яєчниках з видаленням (пошкодженням) паренхіми (клиновидна резекція, декортікація і ін.), а також променевій дії і хіміотерапії, а також з ідіопатичних (генетичних) причин.

Функціональні проби, раніше запропоновані для оцінки оваріального резерву (кломіфен-цитратний тест, проба з агоністами ГНРГ), в даний час

визнані неактуальними, оскільки поступаються по точності визначенню ФСГ і ультразвуковому дослідженню на 2–3 д.м.ц.

Показання до індукції овуляції

Показанням до індукції овуляції є ановуляторне безпліддя, штучна інсемінація, безпліддя неясного генеза.

Ановуляторне безпліддя

Відповідно до класифікації ВІЗ, ановуляторне безпліддя характерне для наступних груп хворих:

I – Гипоталамо-гипофізарная недостатність (низький рівень ФСГ і ЛГ, менше 2 МЕ/Л), первинна або вторинна аменорея;

II – Гипоталамо-гипофізарная дисфункція, у більшості пацієток цієї групи є ознаки СПКЯ (олігоменорея, ановуляція, безпліддя, підвищення концентрацій ЛГ і Т,

полікістозніє яєчники);

III – Первинна недостатність яєчників (зміст ФСГ і ЛГ підвищений, первинна або вторинна аменорея, рідше олігоменорея).

При гипоталамо-гипофізарной недостатності (I тип безпліддя) ефективне застосування тільки прямих індукторів овуляції (гонадотропінов), які компенсують їх ендогенну недостатність.

Гипоталамо-гипофізарная дисфункція (II тип ановуляторного безпліддя) – найбільш форма ановуляції, при якій можливе використання як прямих, що часто зустрічається, так і непрямих індукторів овуляції.

При недостатності яєчників (III тип) фолікулярний апарат виснажений (синдром передчасного виснаження яєчників) або резистентний до дії гонадотропінов (синдром резистентних яєчників). Будь-які методи стимуляції овуляції неефективні. Вагітність в цій ситуації можлива при використанні екстракорпорального запліднення донорських яйцеклітин. Ановуляція часто зустрічається і при гиперпролактинемії. В цьому випадку, терапія першого вибору направлена на нормалізацію рівня пролактіна. Якщо овуляторний цикл

не відновлюється або вагітність не настає протягом 4–5 овуляторних циклів, то індуктори овуляції комбінують з агоністами дофаміна (бромкріпін і ін.).

Штучна інсемінація

Поєднання штучної інсемінації з індукцією овуляції і ультразвуковим моніторингом овуляції значно підвищує ефективність лікування. Доведено, що індукція овуляції збільшує шанси настання вагітності, навіть якщо пацієнтка має природні овуляторні цикли.

Оптимально вводити оброблену сперму в проміжок між 38 і 42 годинами після ін'єкції хоріонічного гонадотропіна (Прегнил®), який програмує овуляцію через 42–44 години.

Внутрішньоматкові інсемінації повинні застосовуватися тільки за свідченнями, до яких відносяться олігоспермія, цервикальний чинник, безпліддя неясного генеза, еякуляторна дисфункція.

Недопустима тактика застосування внутрішньоматкових інсемінацій як заміна методів екстракорпорального запліднення у разі наявності свідчень до використання методів ВРТ. Проведення більше чотири внутрішньоматкових інсемінацій у однієї подружньої пари недоцільно.

Для внутрішньоматкової інсемінації повинна використовуватися фертильна сперма чоловіка або донора, що містить більше 10 млн. рухомих сперматозоїдів в 1 мл (у натівном матеріалі).

Іншим критерієм є наявність в матеріалі, призначеному для інсемінації не меншого 4 млн. сперматозоїдів нормальної морфології, що відповідає критеріям Крюгера.

Не допускається внутрішньоматкове введення натівної сперми із-за інфікування порожнини матки, низької ефективності такої процедури, а також високого ризику розвитку токсичного шоку. Стандартна обробка сперми перед інсемінацією включає двократне відмивання від насінної плазми шляхом центрифугування в живильному середовищі і подальшій флотації активної фракції сперматозоїдів.

Перед інсемінацією необхідно провести підрахунок рухомих сперматозоїдів в зразку підготовленою для інсемінації сперма. Придатним для її можна рахувати зразок, що містить більше 10 млн. рухомих сперматозоїдів.

Безпліддя неясного генеза

Діагноз безпліддя неясного генеза правомірний, якщо сучасні діагностичні методи не дозволили встановити причину безпліддя, підтверджена прохідність маткових труб, показники спермограмми нормальні, менструальний цикл регулярний, овуляція підтверджена дослідженням рівня прогестерону в лютеїнову фазу, внутрішньоматкова патологія відсутня, немає і інших явних причин безпліддя. Вважається, що лише використання ендоскопічних методів обстеження (лапаро- і гистероскопія) дозволяє достовірно оцінити стан органів репродуктивної системи. Останні опубліковані Cahill J et al. дані про причини безпліддя дозволяють розподілити їх таким чином: чоловіче безпліддя – 30%, За таких умов причина безпліддя залишається неясною у 8–10%.

За
до
ов,



Якщо фертильність сперма знаходиться на нижніх межах норми, то шанси настання вагітності, підвищують чіткі рекомендації по веденню статевих контактів. Для підвищення вірогідності настання вагітності і виключення можливого впливу цервикального чинника, при безплідді неясного генеза доцільно суміщати індукцію овуляції з штучною інсемінацією.

Противопоказания до індукції овуляції

Протипоказаннями до індукції овуляції є стани, при яких протипоказана вагітність. Крім того протипоказаннями є нестерпність препаратів мочевих або рекомбінантних гонадотропінов, злаякісні новоутворення (зокрема в анамнезі), вагітність, що наступила, або годування грудьми, маткові кровотечі неясної етіології.

Не слід проводити індукцію овуляції в наступних випадках:

- Не підтверджена прохідність маткових труб і не доведені нормальні показники якості сперми.

Якщо проводити індукцію овуляції у не повністю обстежених пацієнток, буде неможливо оцінити, з чим пов'язана відсутність вагітності – з неефективністю стимуляції або з іншими чинниками безпліддя

- Відсутня можливість ультразвукового моніторингу зростання фолікулів.

Якщо не проводити ультразвуковий контроль то неможливо оцінити ефективність індукції (чи є зростання і овуляція фолікулів), важко синхронізуватиме статеві контакти (інсемінацію) з часом овуляції. Підвищується ризик використання неадекватних доз індукторів овуляції, що приведе до багатопліддя або синдрому гіперстимуляції яєчників.

- Якщо рівень ФСГ перевищує 20 МЕ/Л на тлі аменореї.

Це указує на виснаження фолікулярного резерву і індукція овуляції буде неефективною, навіть якщо вік пацієнтки ще не досяг пізнього репродуктивного

- Тривалість лікування безпліддя вже перевищує два роки.

Згідно рекомендаціям ВОЗ, в таких випадках рекомендується лікування методами допоміжної репродукції, а подальше продовження лікування консервативними методами розцінюється як ятрогенная відстрочення ефективного лікування.

Препарати для індукції овуляції

У циклах стимуляції овуляції використовується декілька класів препаратів, якими досягаються наступні цілі: • стимуляція зростання і розвитку фолікулів;

• індукція фінального дозрівання ооцита і овуляції (трігери овуляції);

- підтримка функції жовтого тіла.

Для стимуляції зростання і розвитку фолікулів використовуються прямі і непрямі індуктори.

Прямі індуктори – гонадотропіни, що безпосередньо діють на фолікул.

- рекомбінантні гонадотропіни (доза – 100 МО в ампулі і в картриджах по 600 МО і 300 МО)
- Людські сечові гонадотропіни (доза – 75МО ФСГ, 75 МО ЛГ в ампулі)

Непрямі індуктори овуляції – препарати, що підвищують власну продукцію ендогенного ФСГ гіпофізом.

- Неселективні модулятори естрогенових рецепторів (кломіфена цитрат і ін.)
- Інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол) і ін.

Форми препаратів, що містять 75 МО ФСГ або 100 МО ФСГ, із-за великої дози в ампулі і неможливості ділення дози, більше призначені для використання в програмах ДРТ, де проводиться індукція суперовуляції. При індукції монофолікулярного зростання, коли найбільш важлива точність і мінімальна кратність дози, доцільніше використання ручки-інжектора Пурегон Пэн® [6]. Мінімальний «крок» в 25 МО, дозволяє індивідуально підібрати необхідну пацієнтці дозування ФСГ. Ручка-інжектор Пурегон Пэн® була створена спеціально для максимальної зручності і комфорту жінок.

При індукції овуляції можуть використовуватися допоміжні препарати:

- з метою блокади гіпофіза і попередження передчасної овуляції використовують агоністи і антагоністи гонадотропін-релізінг гормону;
- з метою планування циклів індукції, використання ребаунд - ефекту і профілактики утворення кіст, перед початком стимуляції використовують комбіновані естроген-гестагенні препарати (оральні контрацептиви, наприклад Марвелон®), які відміняють за 5–6 днів до



почала стимуляції;

- для стимуляції дозрівання ендометрія, наприклад, у пацієнок з патологією ендометрія, використовуються препарати естрадіола на тлі стимуляції овуляції.

У даній методичній допомозі ми зупинимось, головним чином, на використанні кломіфена цитрата і гонадотропінов.

Гонадотропіни

Гонадотропіни є прямими індукторами овуляції.

Найбільш вираженою і виборчою стимулюючою дією володіє гормон ФСГ. Тому еволюція гонадотропінов йшла від застосування препаратів людського менопаузального гонадотропіна (чмг), що містить суміш ФСГ і ЛГ в рівному співвідношенні (по 75 МЕ), а також домішка ХГ, потім до препаратів сечового ФСГ і, нарешті, до препаратів чистого рекомбінатного ФСГ.

Сечові гонадотропіни отримують шляхом очищення сечі жінок, що знаходяться в менопаузі поста. Технологічні обмеження дозволяють добитися чистоти, що не перевищує 5%, інші 95% препарату складають домішки, зокрема біологічно активні. До складу препаратів входять крім ФСГ, гормони ЛГ і ХГ. Через проходження через кисле середовище сечі біологічна активність ФСГ понижена, при цьому можливі коливання змісту активного компонента в різних серіях препарату. Це приводить до не завжди прогнозованої відповіді при застосуванні препарату, підвищеному ризику багатопліддя і синдрому гіперстимуляції яєчників. Не можна виключити інфікування препарату. Тому, з появою рекомбінантних гонадотропінов ряд компаній відмовилися від подальшого виробництва чмг.

Рекомбінантний ФСГ був отриманий методом генної інженерії, шляхом впровадження генів альфа і бета суб'єдініц в культуру клітин китайського хом'яка. Це дозволило отримувати чистий ФСГ, позбавлений домішок і що має високу постійність активності.

Рекомбінантний ФСГ (Пурегон®) вводиться внутрішньом'язовий або підшкірно. Останній спосіб введення в ділянку живота або стегна найбільш пріоритетний з погляду безболісності і біодоступності препарату. Для введення препарату використовується Ручка-інжектор Пурегон Пен®, яка :

- Призначена для самостійного підшкірного введення Пурегона пацієнтками в домашніх умовах;
- Передбачена для багаторазового використання;
- Використовує картріджи по 300МЕ і 600 МЕ з вже готовим розчином Пурегона;
- Зменшує хворобливість маніпуляції завдяки мікроголці.

Пурегон Пэн® - це новий метод введення ФСГ – Пурегона, який забезпечує наступні переваги:

1. **максимальна** точність введення призначеної дози Пурегона [7]
2. **максимальні** можливості корекції дози з індивідуальними особливостями пацієнтки [7,8]
3. **максимальна** простота і зручність у використанні зменшують додатковий стрес, пов'язаний з самим процесом лікування, внаслідок чого зростає упевненість в позитивному результаті [8].

Кломіфена цитрат.

Кломіфена цитрат (кlostілбегит, кломід, серофен і ін.) відноситься до класу неселективних модуляторів естрогенових рецепторів і є непрямим індуктором овуляції. Через невисоку вартість і простоту схеми застосування кломіфена цитрат є найчастішим використовуваним індуктором овуляції.

Механізм дії кломіфена цитрата обумовлений блокадою рецепторів естрадіола в гіпоталамусі, а можливо і в гіпофізі, у зв'язку з чим, по механізму негативного зворотного зв'язку посилюється викид ГНРГ і посилюється продукція ЛГ і ФСГ, причому ЛГ більшою мірою.

При використанні кломіфена цитрата блокада рецепторів естрадіола спостерігається не тільки в гіпоталамусі, але і в інших репродуктивних органах, що приводить до ряду небажаних ефектів:

1. Блокада рецепторів естрадіола в ендометрії супроводжується недостатньою стимуляцією проліферації ендометрія у фолікулярну фазу, з чим пов'язана недостатня товщина ендометрія і низька готовність до імплантації.

2. Блокада рецепторів естрадіола в цервикальному каналі приводить до слабкої реакції цервикального слизу на пік естрадіола в періовуляторний період і зниження прохідності слизу для сперматозоїдів.

3. У ряді випадків із-за блокади рецепторів естрадіола в періовуляторний період, гіпоталамо-гіпофізарная система може не реагувати піком ЛГ на підйом естрадіола, зрілий фолікул не овулірує і стає фолікулярною

кістою, якщо не ввести трігери овуляції.

4. Застосування кломіфена цитрата у 10% пацієнток супроводжується вазомоторними симптомами дефіциту естрогену (приливи і ін., зокрема зареєстровані випадки ішемічної нейропатії).

Поєднання чинників, що знижують вірогідність зачаття, приводить до низької частоти вагітності (близько 10%) при високій частоті овуляції (близько 70%).

Кломіфена цитрат виводиться через печінку з жовчю, що приводить до зворотного всмоктування препарату в кишечнику.

Цим пояснюється тривалий період напіввиведення – 5 днів.

Після проведення індукції овуляції в одному циклі, до початку наступного менструального циклу кломіфена цитрат циркулює в крові і при повторному призначенні КЦ в кожному менструальному циклі його концентрація в крові

зростає і кумулюються небажані ефекти

Тривалим періодом напіввиведення, а також існуванням в препараті другого, неактивних транс-ізомера пояснюють такі ефекти КЦ, як онкогенність. Показано, що ризик раку яєчника при застосуванні кломіфена цитрата збільшується у декілька разів. У зв'язку з цим не рекомендується призначати КЦ більше 6 циклів за важ період життя жінки.

Трігери овуляції

Трігери овуляції – препарати, що імітують або стимулюючи викид ЛГ, забезпечують фінальне дозрівання ооцита в домінантному фолікулі і овуляцію.

Трігери овуляції вводять після досягнення фолікулом зрілості і використовують у всіх протоколах стимуляції, незалежно від того, які індуктори застосовувалися. Найбільш поширено використання людського хоріонічного

гонадотропіна (лХГ, Прегнил® і ін.), який по механізму дії співпадає з дією ЛГ, але триваліше циркулює в крові.

Препарати лХГ (Прегнил® і ін.) випускають у формі порошку в ампулах по 1500 або 5000 МЕ, розчин якого вводиться внутрішньом'язовий.

Для ефективної індукції овуляторних змін достатня доза 5000 МЕ, але оскільки чХГ – препарат сечового походження, для нього характерна непостійна активність в різних серіях, тому зазвичай (для гарантії) використовують

одноразову дозу 10 000 МЕ. Доза препарату не залежить від числа і об'єму фолікулів, що ростуть.

Овуляція відбувається через 38–42 години після ін'єкції трігера овуляції.

Вибір методів індукції овуляції

При проведенні індукції овуляції використовується принцип диференційованого вибору між препаратами ФСГ і кломіфена цитратом. Ми пропонуємо наступний алгоритм вибору методу лікування.

Якщо прогноз ефективності кломіфена цитрата сприятливий, препарат використовують протягом трьох циклів стимуляції в дозах від 50 до 100 міліграма. При кломіфен-резистентності або відсутності вагітності після 3 циклів, а також при початковому прогнозі низької ефективності кломіфена цитрата використовують препарати ФСГ (Пурегон® 300 МО або 600 МО).

Слід враховувати, що у пацієнок молодого віку, що ще не застосовували кломіфена цитрат і гонадотропіни, вірогідність овуляції на кломіфена цитрате складає близько 70%, а частота настання вагітності від 10 до 15% на цикл лікування. При повторному використанні кломіфена цитрата у нерезистентних пацієнок вірогідність вагітності зберігається постійною протягом 3 спроб, потім прогресивно зменшується. При кломіфен-резистентності вірогідність вагітності менше 5%. Всього за допомогою кломіфена цитрата при повторному використанні протягом 6 циклів можуть завагітніти 50–65% пацієнок у віці до 35 років.

Використання гонадотропінов у тих, що не отримували раніше гонадотропіни молодих пацієнок або що застосовували кломіфена цитрат, приводить до овуляції в 90–95% випадків, настанню вагітності в 25–35% на

цикл стимуляції. При повторному використанні можуть завагітніти до 90% пацієнток (за відсутності чоловічого і трубного чинників безпліддя).

Коли використання рекомбінантного ФСГ переважніше, ніж КЦ

1. При передбачуваній кломіфен-резистентності:

– Індекс маси тіла більше 30 кг/м² (кломіфен-резистентність у пацієнток з ожирінням пов'язують з інсулін-резистентністю);

– Понижений оваріальний резерв (може бути наслідком резекції яєчників):

– рівень ФСГ на 2–3 д.ц. більше 10 МО/Л

– об'єм яєчників менше 8 см³;

– число антральних фолікулів в кожному яєчнику менше 5;

– При СПКЯ, якщо базальний рівень ЛГ більше 15 МО/Л.

2. Гипоталамо-гипофізарная недостатність

(ФСГ менше 5 МО/Л);

3. Попереднє використання аГнРГ для десенситизації гипоталамо-гипофізарной системи, оскільки КЦ не забезпечить адекватний фоллікулогенез.

4. За відсутності вагітності після 3 циклів КЦ

(Шанси на настання вагітності в подальших циклах менше 10%).

5. При тривалості лікування безпліддя більше 1 року.

Протягом другого року лікування повинні застосовуватися максимально ефективні методи, зокрема допоміжні репродуктивні технології.

6. Вік більше 35 років. Використання кломіфена цитрата у цих пацієнток, як правило, нерезультативно. Час, витрачений на неефективні методи

лікування, знижує подальший успіх в досягненні бажаної вагітності унаслідок збільшення віку пацієнтки і виснаження оваріального резерву.

7. При підтвердженій кломіфен-резистентності.

(Якщо була відсутня овуляція після застосування КЦ в дозі 100 міліграм).

Після прогнозу ефективності кломіфена цитрата визначають тактику лікування, як показано на мал. 4.

Застосовувати кломіфена цитрат більш, ніж протягом трьох циклів недоцільно зважаючи на прогресуюче зниження шансів на настання вагітності.

Застосування препаратів гонадотропінов не вимагає перерви між циклами стимуляції за винятком випадків, коли перед індукцією використовуються оральні контрацептиви для досягнення ребаунд-ефекту.

Протоколи індукції овуляції гонадотропінами

Справедлива думка, що в індукції (стимуляції) овуляції немає універсальних схем і протоколів. Головне – розуміння фізіології і патології фоллікулогенеза і механізмів

дії препаратів. Можливі більше 20 комбінацій і схем стимуляції, але вільне володіння всіма вимагає значного досвіду і знань.

Ми пропонуємо стандартний протокол стимуляції (див. Додаток 2), за допомогою якого легко стежитиме за ходом лікування, зіставлятиме дані УЗІ і дози препарату, що дозволить прогнозувати ситуацію.

Існують протоколи індукції, що довели свою високу ефективність, відносну безпеку і можливість застосування у більшості пацієнток. Оскільки дані методичні рекомендації розраховані на фахівців, що приступають до застосування гонадотропінов, ми зупинимось найдетальніше саме на тих протоколах, з яких найдоцільніше починати накопичення досвіду в області сучасних методів індукції овуляції.

Підвищуючий протокол мінімальних доз, характеризується максимальною безпекою. Він передбачає стратегію призначення менших доз з подальшим підвищенням дози у тих пацієнток, у яких не було отримано відповіді на стартову дозу.

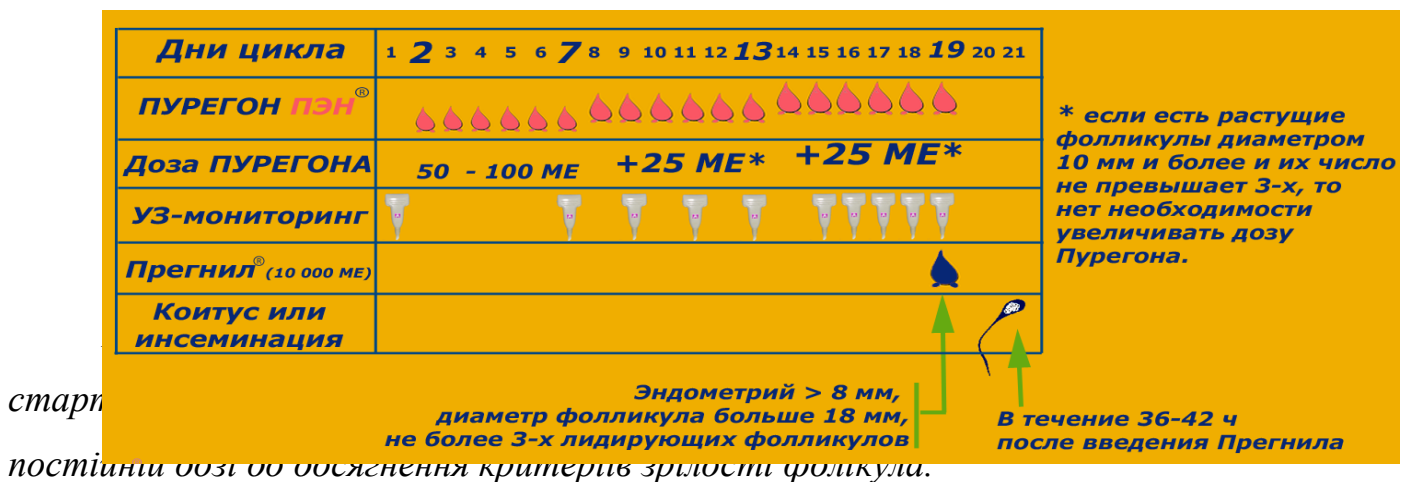
Знижуючий високодозовий протокол передбачає стратегію призначення великих стартових доз з отриманням відповіді у всіх пацієнток і подальшим зниженням дози у тих з них, де число фолікулів, що ростуть, перевищує бажане

Базовий підвищуючий протокол «мінімальних доз»

Даний протокол слід розглядати як найбільш безпечний відносно ризику багатопліддя і розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, а також найбільш ефективний в досягненні монофолікулярного зростання.

Для того, щоб визначити стартову дозу ФСГ 50 або 100МЕ, на 2–3 день циклу, при стартовому УЗІ-моніторингу оцінюють параметри оваріального резерву (об'єм яєчників, їх структура, число антральних фолікулів), здатного прогнозувати відповідь яєчників на стимуляцію. Обов'язковий аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтки, дослідження рівня ФСГ в крові, узятій на 2–3 день одного з минулих менструальних циклів.

Якщо при використанні протоколу, що підвищує, наголошується зростання більше 3 фолікулів, то тактика ведення пацієнтки така ж, як при знижуючому високодозовому протоколі.



Індукцію овуляції починають з 2–3 д.м.ц. Проводять ультразвукове дослідження, підтверджуюче відсутність вагітності, патології органів малого тазу. Призначають підшкірне щоденне введення рекомбінантного ФСГ в дозі 50 або 100 МЕ протягом 5–6 днів. Після цих 5 днів відбувається селекція фолікулів до подальшого зростання, їх діаметр змінюється достатньо, щоб побачити динаміку зростання при контрольному УЗІ. УЗІ на 5–6 день стимуляції показує, чи ростуть фолікули і скільки їх. Зазвичай звертають увагу на число фолікулів, що досягли діаметру 10 мм.

Якщо є фолікули, що ростуть, діаметром 10 мм і більш і їх число не перевищує 4, продовжують введення гонадотропінов в колишній дозі. При цьому проводиться УЗІ кожні 1–2 дні з метою моніторингу діаметру фолікулів, їх кількості, товщини ендометрія.

Як тільки діаметр лідируючого фолікула досяг 18 мм, і товщини ендометрія при цьому не менше 8 мм, вважають, що отриманий зрілий фолікул і зрілий ендометрій. Цього дня можливе використання

наступних варіантів ведення циклу:

1. Призначення останньої дози гонадотропіна і трігера овуляції;
2. Призначення лише трігера овуляції;
3. Пропуск одного дня (відстрочене введення трігера овуляції наступного дня, оскільки домінантний фолікул має тенденцію до зростання без екзогенного ФСГ).

Вибір тієї або іншої тактики залежить від адекватності процесів зростання фолікулів, що відбувалися раніше, дозрівання ендометрія, днів індукції, дня менструального циклу. Як трігер овуляції вводиться препарат чхг (Прегнил®) внутрішньом'язовий в дозі 10 000 МЕ. Через 36–42 години після введення

Прегніла рекомендується штучна інсемінація або статевий контакт, оскільки через 42–44 години після ін'єкції відбудеться овуляція. Потрібно пам'ятати, що статева стриманість у чоловіка перед статевим контактом або здачею сперми повинна бути протягом 3–5 днів.

Відповідно, при штучній інсемінації Прегнил® вводять увечері, щоб провести процедуру ІІ в першій половині дня через 1,5 діб.

При природному зачатті Прегнил® вводять в уранішній час, статевий контакт рекомендують вечірньої пори через 1,5 діб.

При призначенні ФСГ в дозі 50–100 МЕ овуляція досягається у 70–80 % пацієнток, що мають нормальний оваріальний резерв. У інших 30–20 % пацієнток зростання фолікулів на 5–6 день не реєструється і їм потрібне збільшення дози. Тоді збільшують дозу на 25 МЕ, потім вводять постійну нову дозу 5–6 днів і проводять через 5–6 днів після підвищення дози новий УЗІ-моніторинг. Якщо відповідь не реєструється, знову підвищують дозу і т.д.

При реєстрації зростання фолікулів дозу рекфсг більше не збільшують, вводять ФСГ щодня в досягнутій фіКСЯваній постійній дозі, проводять УЗІ моніторинг кожні 1–2 дні, чекаючи досягнення фолікулом і ендометрієм критеріїв зрілості і т.д., як на мал. 5.

Знижуючий високодозовий протокол

При знижуючому протоколі зазвичай використовуються високі стартові дози ФСГ – 150 МЕ і вище. Метою використання такого протоколу є досягнення результату у тих пацієнток, у яких прогнозується понижений оваріальний резерв і слабка вірогідність адекватної ефективності низьких доз стимуляції 50 – 100 МЕ. Для того, щоб уникнути втрати часу і витрати препарату, при поступовому підвищенні дози при мінідозовому протоколі, відразу застосовують вищу стартову дозу 150–200 МЕ ФСГ. Крім того, існує думка, що подовження фолікулінової фази більше 14 днів може несприятливо позначитися на успіху лікування, особливо, якщо жінка має регулярний менструальний цикл.

Знижуючий протокол рекомендується пацієнткам, що мають два і більш з нижеперечислених критеріїв:

- вік старше 35 років;
- операції клиновидної резекції, демедуляції, електрокаутерізації яєчників більше 1 року давності;
- рівень ФСГ більше 12 МЕ/Л на 2–3 д.м.ц.;
- необхідність в підвищенні дози до 150 МЕ і вище при попередній індукції овуляції;
- загальний об'єм яєчників менше 8 см³;
- загальна кількість фолікулів діаметром до 10 мм менше 5 в обох яєчниках на 2–3 д.м.ц.;
- олігоменорея, що спостерігається після попередніх регулярних менструацій.
- вторинна аменорея;
- хіміотерапія або радіотерапія в анамнезі.

Принципи ведення Уз–моніторинга, а також критерії введення тригерів овуляції ті ж, що і в мінідозовому протоколі (рис.5).

При цьому, навіть не дивлячись на підвищену стартову дозу, існує вірогідність не отримати відповідь на стимуляцію, оскільки пацієнтки мають понижений оваріальний резерв. За відсутності відповіді на 6 день стимуляції,

дозу ФСГ можна збільшити на 25 МЕ точно так, як і в протоколі, що підвищує. Це показано на малюнку 6.

При високій стартовій дозі збільшується вірогідність отримання надмірної відповіді, тобто зростання більше 3 фолікулів в кожному яєчнику. Така ситуація загрожує багатопліддям або розвитком синдрому гіперстимуляції яєчників. Тому при виявленні в процесі УЗ-МОНІТОРІНГА більше 3 фолікулів діаметром більше 10 мм слід зробити заходи по профілактиці множинного зростання.

Для цього дозу вживаних гонадотропінов знижують в 2 рази і далі продовжують ін'єкції в постійній дозі.

Якщо стартова доза виявилася вище необхідною (спостерігається зростання більше трьох фолікулів) необхідно понизити дозу ФСГ або вводити препарат через день. Якщо до моменту досягнення лідируючим фолікулом зрілості присутньо більше трьох фолікулів діаметром від 15 мм, слід вжити заходів по попередженню ризику багатопліддя і СГЯ.

Комбіновані протоколи з іншими препаратами

При необхідності застосовують комбіновані протоколи, призначаючи індуктори овуляції на тлі препаратів бромкріптіна при гиперпролактинемії або на тлі глюкокортикоїдів при гиперандрогенії. При цьому зазвичай супутнє застосування гормональних препаратів не вносить істотних змін до тактики призначення гонадотропінов, наприклад, при гиперпролактинемії або гиперандрогенії.

Нерідко використовують протоколи з попереднім призначенням оральних контрацептивів (Марвелон®, Мерсилон®).

Застосування оральних контрацептивів в циклі перед індукцією дозволяє планувати стимуляцію строго визначені лікарем і зручні для пацієнтки дні, це особливо важливо при напруженому графіку роботи подружжя.

Можливе використання препаратів естрадіола (Прогинова, Естрофем), як індукторів зростання ендометрія. Це доцільно при прогнозованій недостатній товщині ендометрія. Наприклад, якщо товщина ендометрія на момент

досягнення лідируючим фолікулом діаметру 14–16 мм не перевищує 5–6 мм, призначають естрадіол в дозах від 4 до 8 міліграма в добу.

При цьому дану дозу естрадіола не припиняють після введення трігера і продовжують в період підтримки лютеїнової фази.

Передчасна лютеїнізація

У міру зростання фолікула і збільшення концентрації естрадіола створюються передумови для викиду гіпофізом овуляторної порції ЛГ. Такий пік ЛГ, що відбувся до моменту введення чхг, називають передчасним або «паразитарним» піком ЛГ.

Для невеликих фолікулів передчасний пік ЛГ не має клінічного значення, але у фолікулах діаметром більше 14–15 мм підвищення ЛГ може викликати овуляторні зміни, передчасне дозрівання ооцита, овуляцію або лютеїнізацію.

У пацієток з підвищеним ризиком передчасної овуляції слід проводити ультразвуковий моніторинг щодня, як тільки розмір фолікулів перевищив 14–15 мм. При виявленні ознак овуляції рекомендується екстрений (протягом 4–6 годин статевий контакт або ІІ). Ультразвукові критерії овуляції представлені в розділі «Принципи ультразвукового моніторингу».

Можливе використання приладів для домашнього моніторингу підйому ЛГ (Clearplan), і при реєстрації позитивного тесту на тлі фолікулів діаметром більше 15 мм пацієнтці рекомендується коїтус або штучна інсемінація в найближчу добу і через день.

У ряді випадків для контролю за передчасною овуляцією використовують препарати аналогів ГНРГ. Простіше і зручне використання антагоністів ГНРГ, наприклад, Оргалутрана® (ганірелікс 0,25 міліграм). Антагоніст ГНРГ попереджає викид ендогенного ЛГ і лютеїнізацію. Після досягнення лідируючим фолікулом діаметру 14 мм Оргалутран® вводиться підшкірно щодня в дозі 0,25 міліграм, що приводить до блокади гіпофіза і попередження передчасного піку ЛГ. Оргалутран® вводиться до дня введення чхг включно. Доза гонадотропінов на якийсь час введення Оргалутрана® не міняється.

Трігери овуляції і підтримка лютеїнової фази

Трігери овуляції – препарати, що викликають, або що імітують овуляторний пік ЛГ, що приводить до дозрівання ооцита, забезпечує його готовність до запліднення. Трігери овуляції доцільно застосовувати у всіх циклах індукції овуляції, при будь-яких протоколах стимуляції, оскільки вони точно програмують час овуляції і дозволяють рекомендувати коїтус або штучну інсемінацію в час, найбільш сприятливий для зачаття.

Як трігери овуляції традиційно застосовується людський хоріонічний гонадотропін (чхг, Прегнил®).

Доза достатня для овуляції – 5000 МЕ, але оскільки можливі коливання активності різних серій сечового препарату, зазвичай використовують дозу 10 000 МЕ одноразово, внутрішньом'язовий. В результаті через 36 годин після введення відбувається дозрівання ооцита, а через 42–44 години спостерігається овуляція. Коїтус або ІІ рекомендують в проміжку між 36 і 42 годинами після ін'єкції чхг.

Критерії введення чхг описувалися вищим – досягнення лідируючим фолікулом діаметру 18 мм, ендометрієм товщини не меншого 8 мм.

Слід мати зважаючи на, що на введення чхг реагує не тільки лідируючий фолікул, а також когорта відстаючих фолікулів, чий діаметр перевищує 14 мм.

Оскільки період напіввиведення чхг складає близько 30–40 годин, післядія після одноразової ін'єкції продовжується близько 3 діб.

Окрім чхг як трігер овуляції може використовуватися агоніст ГНРГ. Агоністи, введені одноразово, викликають викид ендогенного ЛГ і ФСГ, імітуючи овуляторний пік і запускаючи овуляцію. Агоніст ГНРГ можна використовувати тільки в тих випадках, коли протягом останнього місяця не застосовувалися агоністи ГНРГ для десенситизації гіпофіза. Найбільш дослідженою є доза тріптореліна 0,2 міліграм. Критерії вибору часу введення трігера, часу зачаття ті ж, що і при використанні чхг.

Період напіввиведення ендогенного ЛГ складає близько 2 годин, це призводить до швидкого зниження концентрації після піку і післядія від введення агоністов ГНРГ мінімальна. Тому такий трігер овуляції зазвичай використовують

при ризику СГЯ, коли небажана тривала стимулююча дія на яєчники чхг.

Після введення трігера овуляції і рекомендації статевих контактів (або ІІ), необхідно забезпечити повноцінність гравідарної трансформації ендометрія, періоду імплантації в лютеїнову фазу. Підтримка починається не раніше, ніж через 44 години після ін'єкції трігера. В даний час використовується схема підтримки, що передбачає застосування чхг або препаратів прогестерону. Прегнил® (чхг) призначається в дозі від 1500 до 5000 МЕ через кожні 2 дні 3–4 ін'єкції.

Підтримка лютеїнової фази після індукції овуляції проводиться з використанням препаратів чхг 1500 МЕ і прогестінов. При настанні вагітності і відсутності симптомів загрози переривання від підтримки поступово відмовляються після досягнення терміну 3 тижнів від овуляції

Препарати прогестерону можуть вводитися внутрішньом'язовий у вигляді 1% масляного розчину 1 мл, але такі щоденні ін'єкції болезненні. Альтернативою є використання вагінальних форм мікронізованого прогестерону в дозі 100–200 міліграм 2 рази на добу. Такий шлях введення забезпечує максимальні концентрації в порожнині матки при меншій системній циркуляції. Також використовується аналог прогестерону для перорального застосування (дідрогестерон) в дозі 10–20 міліграм 2 рази на добу. Препарати чхг, внутрішньом'язовий прогестерон, вагінальний мікронізований прогестерон і пероральне призначення дідрогестерона равноефективні в порівняльних дослідженнях.

Якщо препарати естрадіола використовувалися під час індукції для стимуляції зростання ендометрія, їх прийом зазвичай продовжують в період підтримки ЛФ. Якщо не використовувалися – в призначенні препаратів естрадіола необхідності немає, особливо при використанні чхг для підтримки ЛФ, оскільки ХГ стимулює синтез в жовтому тілі не тільки прогестерону, але і естрадіола.

Підтримка лютеїнової фази доцільна до моменту клінічної вагітності і активної продукції хоріонічного гонадотропіна хоріоном. Тому після

діагностики вагітності на терміні 3 тижні від овуляції дози препаратів підтримки поступово знижують, відмовляючись від терапії протягом 1 тижня. Якщо вагітність не наступила (тест на ХГ через 2 тижні після овуляції негативний) або урвалася, препарати підтримки ЛФ відміняють.

Якщо присутні симптоми загрози переривання вагітності, продовжують застосування препаратів прогестерону або чхг, переводячи підтримку ЛФ в гормональну підтримку вагітності.

Принципи ультразвукового моніторингу

До початку стимуляції овуляції пацієнтка повинна пройти діагностичне УЗІ у лікаря-фахівця.

Ультразвукове дослідження при моніторингу фоллікулогенеза не є діагностичним УЗІ, завдання моніторингу – прослідкувати зміни в стані фолікулярного апарату яєчників і порожнини матки. Для проведення ультразвукового моніторингу немає необхідності в обов'язковому залученні лікаря функціональної діагностики.

Зростання фолікулів повинне оцінювати гінеколог, що лікує. Можливі дві моделі організації ультразвукового моніторингу.

Ідеальний варіант – лікар, що лікує, провідний індукцію, самостійно здійснює ультразвукове дослідження. Для цього необхідні вільний доступ до УЗ-апарату, володіння технікою дослідження і знання принципів інтерпретації зображення.

Компромісний варіант – лікар, що лікує, направляє пацієнтку для ультразвукового дослідження до лікаря діагностові. Умовою цього союзу є тісний контакт фахівців, можливість провести дослідження в будь-який день, повноцінний опис стану яєчників і ендометрія, а також розуміння лікарем, провідним УЗІ, цілей індукції овуляції і критеріїв відповіді яєчників, зрілості фолікула і ендометрія.

Окрім ультразвукового моніторингу раніше застосовувався моніторинг сироваткового рівня естрадіола, який відображав активність фолікулів, що росли. В даний час більшість фахівців відмовилися від обов'язкового

дослідження рівня естрадіола, оскільки сучасні протоколи стимуляції відрізняються значною варіабельністю, що впливає на стероїдогенез в яєчниках. Широко визнано, що ультразвуковий моніторинг є точнішим і достатнім.

Кратність і цілі моніторингового ультразвукового дослідження

Перше моніторингове дослідження проводиться на 2–3 д.м.ц., тобто перед призначенням індукторів овуляції.

Цілі першого ультразвукового дослідження

1. Оцінити можливість індукції овуляції.

Необхідними умовами успішної індукції овуляції є наступні ознаки:

а. Відсутність функціональних кіст яєчника. За наявності фолікулярних кіст або кіст жовтого тіла, цикл індукції овуляції відкладають, призначаючи циклічну естроген-гестагенну терапію (комбіновані оральні контрацептиви, наприклад Марвелон®);

б. Товщина ендометрія не більше 4 мм, відсутність гіперплазії ендометрія, внутрішньоматкової патології

с. Відсутність вагітності. УЗІ не є достовірним методом виключення вагітності в терміни 2–3 тижні, тому при сумнівах слід провести дослідження на бета-суб'єдінці ХГ в крові.

2. Оцінити стан оваріального резерву яєчників з метою оптимального підбору стартової дози гонадотропінів.

Для цього оцінюються

а. загальний об'єм яєчників;

б. загальне число фолікулів діаметром до 10 мм.

Зв'язок між цими критеріями і стартовою дозою ФСГ описаний в розділі «Протоколи індукції овуляції».

Мета другого ультразвукового дослідження — (5–7 день стимуляції).

1. Оцінити відповідь яєчників на стартову дозу

– по наявності або відсутності фолікулів діаметром 10 мм і більш.

Подальша тактика залежить від числа таких фолікулів і описана в таблиці 3.

2. Оцінити товщину ендометрія

Подальші ультразвукові дослідження при умові зростання фолікулів призначаються кожні 2 дні, а коли лідируючий фолікул досяг діаметру 14 мм і більш – щодня.

Завдання подальших УЗ-досліджень:

1. Не пропустити час досягнення лідируючим фолікулом критеріїв зрілості – діаметру 18 мм. Після досягнення даних параметрів і достатньої товщини ендометрія вводиться Прегнил® (чхг).

2. Стежити за синхронністю зростання фолікулів і товщини ендометрія, яка до моменту розвитку зрілого фолікула повинна бути не меншого 8 мм. Велика товщина ендометрія не є негативним чинником. При недостатній товщині ендометрія призначають препарати естрадіола в дозі 2–4 міліграми в добу.

3. Не пропустити передчасну овуляцію і передчасну лютеїнізацію. Тактика ведення таких випадків описана в розділі «Передчасна овуляція».

Після призначення трігера овуляції УЗ-МОНІТОРІНГ може бути закінчений. Можливо, але не обов'язково, упевнитися у факті овуляції, що відбулася, для чого пацієнтку запрошують через 2 діб (48 годин) після введення чхг і оцінюють критерії овуляції і формування жовтих тіл. Останні відрізняються від фолікулярних кіст потовщеною стінкою і взвесеподобним, ехопозитивним, нерухомим вмістом.

За наявності зрілих фолікулів і введенні 10 000 МЕ чхг факт овуляції практично гарантований, тому контрольний УЗ-МОНІТОРІНГ доцільний тільки в тих випадках, коли є ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (спостерігається зростання більше трьох фолікулів). Тоді УЗ-ІССЛЕДОВАНИЕ через 2–4 дні після введення трігера овуляції дозволяє точніше оцінити тяжкість СГЯ, дати додаткові рекомендації по лікуванню. У інших випадках, якщо число фолікулів не перевищувало 3, від цього УЗ-дослідження можна утриматися і запросити пацієнтку лише через 2 тижні для дослідження крові на рівень бета-

суб'єдінити ХГ. Після коїтусу або інсемінації призначається підтримка лютеїнової фази (див. опис вищий).

Через 3–5 тижнів після овуляції підтверджується факт клінічної внутрішньоматкової вагітності, виключається позаматкова.

Через 5–6 тижнів після овуляції можливо зареєструвати число серцебиття і точно відповісти на питання про число плодів.

Правила вимірювання фолікулів і ендометрія

Для проведення УЗ-МОНІТОРІНГА при індукції овуляції оптимально трансвагінальне ультразвукове дослідження, але можливі і інші доступи, якщо лікар ними володіє. Особливі вимоги до УЗ-АППАРАТАМ не пред'являються, оскільки завдання дослідника не складне – пошук і вимірювання рідинних утворень, які без зусиль візуалізуються. На апаратах з низьким дозволом може бути менш точною оцінка числа дрібних (менше 5 мм) фолікулів на 1–2 д.м.ц., але це не є критичною погрішністю. Обов'язковою умовою є наявність функції вимірювання відстані між двома крапками у УЗ-АППАРАТА.

При реєстрації даних ультразвукового моніторингу в спеціальній карті (див. Додаток) наголошуються число фолікулів, що ростуть, діаметри всіх крупних фолікулів, діаметр що лідирує, дається характеристика когорти (однорідна чи ні), що росте, наголошується товщина ендометрія.

При виборі лідируючого фолікула і оцінці його діаметру можуть виникнути складнощі у ряді ситуацій. Наприклад, при неоднорідній когорти фолікулів, що ростуть, при неправильній формі фолікула або потовщеному (подвійному) контурі стінки фолікула. Правила інтерпретації представлені на малюнках 10, 11 і 12.

При прогнозі швидкості росту фолікулів і призначенні наступного візиту для ультразвукового моніторингу слід враховувати, що середня швидкість росту фолікулів, що мають величину до 12–14 мм складає 1 мм в добу, потім швидкість росту діаметру зростає до 2 мм в добу.

Який діаметр використовувати як діаметр домінуючого фолікула?

За наявності декількох відстаючих фолікулів рівного діаметру і одного фолікула більшого діаметру за діаметр лідируючого фолікула береться розмір фолікула А, і виходячи з його розміру визначається час введення чхг (рис.10).

У фолікула, що має при візуалізації подвійний контур, за діаметр береться внутрішній розмір порожнини фолікула. Важливо упевнитися, що таке освіта не є кістою, тобто що воно не існувало до початку стимуляції (рис.11)

За наявності фолікула неправильної або овальної форми за його діаметр береться середнє між двома перпендикулярними діаметрами, один з яких – максимальний для даного фолікула. Фолікули правильної округлої форми не мають переваг в ступені лідерства (мал.12).

Під товщиною ендометрія, розуміють звичайне М-Ехо, тобто найбільша відстань між крапками стиками ендометрія і міометрія двох стінок матки, зміряне перпендикулярно до площини порожнини матки.

Площина візуалізації матки не має принципового значення. Зовнішні розміри тіла матки також не впливають на оцінку зрілості ендометрія.

Після призначення л ХГ і лютеїнізації фолікула ендометрій під дією прогестерону переходить в стадію секреції, при УЗІ наголошується зникнення вираженої шаруватості і більш рівномірна ехопозитивність.

Середня швидкість збільшення товщини ендометрія у фолікулярну фазу складає 1 мм в добу.

Ускладнення: профілактика і лікування

Багатоплідна вагітність при проведенні КІО

Багатоплідна вагітність відноситься до ускладнень КІО, хоч і свідчить про її ефективність. Вірогідність багатоплідної вагітності пропорційна числу

совуліровавших фолікулів і обернено пропорційна віку пацієнтки. При овуляції більше 3 фолікулів у пацієнток у віці до 35 років ризик багатоплідної вагітності особливо високий. Профілактика багатоплідної вагітності можлива шляхом застосування мінідозових протоколів стимуляції, підбору доз гонадотропінов з кроком в 50 МО, напрями пацієнток

на пункцію і ЕКО при екстремально великому числі фолікулів.

Всі пацієнтки з багатоплідною індукованою вагітністю відносяться до групи ризику невиношування, гестозів, передчасних пологів, недоношеності новонароджених і ін., тому повинні спостерігатися в спеціалізованих центрах, а родорозрешатися в клініках, що мають відділення реанімації новонароджених.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)

Одним з ускладнень стимуляції овуляції є синдром гіперстимуляції яєчників, який з більшою вірогідністю може розвинути у пацієнток, що мають множинне зростання фолікулів. Частота важких форм СГЯ складає менше 1%. При монофолікулярній овуляції СГЯ не спостерігається.

Чинником, що запускає і підтримує функцію жовтих тіл є екзогенний або ендогенний ЛГ, чхг. Тому при настанні вагітності і продукції хоріоном ХГ перебіг СГЯ підтримується, якщо вагітність не настає, СГЯ проходить, а при загрозовому перебігу СГЯ показано переривання вагітності.

Ключовою патогенетичною ланкою в розвитку СГЯ є підвищена проникність судин. Вона приводить до виходу рідини з судинного русла у вісцелярні порожнини, гіповолемії і гемоконцентрації. У важких випадках гіповолемія приводить до олігоурії, тахікардії, гіпотензії. Гемоконцентрація загрожує внутрішньосудинним згортанням і тромбоемболією. Летальні результати при СГЯ викликані тромбоемболією легеневої артерії, але в Україні вони жодного разу не реєструвалися.

Клінічно різні ступені тяжкості синдрому можна охарактеризувати таким чином.

Легкий ступінь

– дискомфорт, нудота, діарея.

Середній ступінь

– яєчники 8–12 см, напруга живота, асцит, гидроторакс, нудота, блювота, збільшення гематокріта, ЧСС, частоти дихань

Важкий ступінь

– яєчники більше 12 см в діаметрі, гидроторакс, гидроперикард, напружений асцит, гемоконцентрація, гіповолемія, тахікардія, гіпотензія, гіперкоагуляція, олігоурія, блювота або діарея, вимушене положення

Стратегію ведення пацієнток з ризиком СГЯ або розвинутим синдромом можна представити таким чином.

- При високому ризику СГЯ – профілактика і щадна індукція овуляції (табл. 4);
- I ступінь – активне амбулаторне спостереження, рясне пиття рідини (2–3 літри в добу), профілактика гіповолемії і тромбообразованія;
- II ступінь – При СГЯ середнього ступеня обов'язкова госпіталізація в гінекологічне відділення, де здійснюється моніторинг за основними гемодинамічеськими показниками і проводиться інтенсивна інфузійна терапія у поєднанні з антітромботічеськими засобами.
- III ступінь – При синдромі гіперстимуляції важкого ступеня показано інтенсивне спостереження в стаціонарі при моніторингу згортаючої функції крові, продовженні інфузійної терапії, загрозливому життю течії показано переривання вагітності.

У випадках прогресуючого напруженого асцити показаний трансвагінальний або трансабдомінальний парацентез під УЗ контролем. Діуретики неефективні для евакуації рідини з третього простору, У ряді випадків вони можуть посилити гіповолемію і привести до гиповолемічеському шоку. Протипоказаннями до парацентезу є гемодинамічеськая нестабільність і внутрішньочеревна кровотеча. Плевральна пункція з метою евакуації рідини, що накопичилася, необхідна при прогресуючому гидротораксе і дихальних порушеннях.

Свідченнями до хірургічного лікування хворих з СГЯ є внутрішньочеревна кровотеча при розриві кіст яєчника, перекрут яєчника, супутня позаматкова вагітність.

Хірургічне втручання при СГЯ повинне бути щадним, проводити лапароскопічним доступом, а гемостатічеськіє заходи направлені на збереження яєчничової тканини. Великі розміри кіст і яєчників не можуть служити підставою для їх резекції.

Профілактика СГЯ до початку індукції овуляції полягає у виявленні пацієнток груп ризику і виборі для них щадних протоколів стимуляції.

Висновок

Діагноз "безпліддя" не повинен звучати як вирок!

Завдяки сучасним методам лікування, причини утруднень в зачатті дитини в більшості своїй усунені!

Головна мета цих методів - не замінити природний шлях зародження життя, а допомогти людям, які зіткнулися з проблемами.

Пам'ятаєте що, по рекомендаціях ВООЗ, від постановки діагнозу до досягнення вагітності повинно пройти не більше 2 років.

Тому не варто витратити дорогоцінний час на неефективні методи обстеження і лікування. Якщо у пацієнтки не відбувається дозрівання фолікулів або понижена фертильність її чоловіка вимагає проведення штучної інсемінації або в результаті повного обстеження так і не виявлені причини безпліддя, то це - прямі свідчення до проведення індукції овуляції ефективними препаратами.

Але якщо жінка пройшла 3-4 курси індукції овуляції гонадотропінами без успіху, слід направити пару в спеціалізований центр, де можливе застосування Допоміжних Репродуктивних Технологій.

ДОДАТОК 1. Пам'ятка пацієнтці та лікарю

Пам'ятка пацієнтці.

Шановна пацієнтка!

Вам була проведена індукція овуляції з метою досягнення вагітності.

Іноді в результаті лікування може виникати синдром гіперстимуляції яєчників. Дуже важливо звернутися до свого лікаря, що лікує, у разі виникнення наступних симптомів: що ниють, тягнуть болі внизу живота, нудота, блювота, задишка, тахікардія, сухий кашель, здуття живота.

Якщо у Вас немає можливості звернутися до свого доктора, що лікує, будь ласка, покажіть цю пам'ятку лікареві, до якого Ви звернулися.

Пам'ятка лікареві

Шановний колега!

Одне з ускладнень індукції овуляції – це синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Існує декілька ступенів тяжкості СГЯ:

СГЯ легкого ступеня характеризується збільшенням розмірів яєчників до 6 см в діаметрі, множиною фолікулів і лютеїнових кіст. Може наголошуватися абдомінальний дискомфорт: відчуття тяжкості, напруга, здуття і незначні болі, що тягнуть, вниз живота. Лікування: 2,5 – 3 літри рідини без газу в добу.

За наявності дискомфорту в черевній порожнині призначають спазмолітичні препарати.

СГЯ середнього ступеня тяжкості характеризується збільшенням розмірів яєчників до 12 см в діаметрі.

Явища абдомінального дискомфорту виражене більше. Наголошується надбавка маси тіла, збільшення кола живота. З'являються гастроїнтестинальні симптоми: нудота, блювота, і/або діарея. При ультразвуковому дослідженні – ознаки асцити.

При СГЯ важкого ступеня яєчники збільшені до 12 см діаметрі і легко пальпуються через передню черевну стінку. Присутні клінічні ознаки характерні для СГЯ середнього ступеня тяжкості. Загальний стан хворих оцінюється як середній тяжкості або важке. Пацієнтки переживають почуття страху, скаржаться на сухість в роті, мигтіння мушок перед очима, утруднення дихання, сухий кашель, рідкісне сечовипускання, погіршення пам'яті. При об'єктивному дослідженні наголошуються: блідість і сухість шкірних покривів, задишка, тахікардія, гіпотонія. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок вираженого асцити, у ряді випадків – помірно хворобливий при пальпації. Асцит може поєднуватися з випотами в плевральну або перикардіальну порожнини, аж до розвитку анасарки.

Лікування хворих з СГЯ середнього і важкого ступеня проводять в стаціонарі з ретельним контролем об'єму циркулюючої плазми, коагуляційних параметрів крові, функції серцево-судинної і дихальної систем, печінки, нирок, електролітного і водного балансу. Інфузійна терапія коллоїдно-крісталлоїдними розчинами направлена на відновлення об'єму циркулюючої плазми, усунення

гемоконцентрації, гіпопротеїнемії, поліпшення властивостей реологій крові, профілактику ГНН, тромбоемболічних ускладнень, РДСВ.

Препаратом вибору для відновлення і підтримки внутрішньосудинного об'єму є розчини гідроксиетілірованого крохмалю (ГЕК) 6%, 10% із ступенем заміщення (200/0,5) в середньому добовому об'ємі близько 1000 мл (препарати ХЕС, Рефортан, Інфукол). Об'єм ГЕК, що вводиться, розраховується індивідуально для кожного хворого і визначається вираженістю гіповолемії, показниками гематокріта, масою тіла при необхідності – показниками ЦВД, середня терапевтична доза – 20 міліграм/кг 6% розчину. Інфузійна терапія колоїдами доповнюється введенням розчинів кристалоїдів (3:1). Виключаючи випадки ацидозу, фізіологічний розчин і глюкоза є найбільш переважними, доповнюючими введення ГЕК. Показаннями до застосування людського альбуміна є гіпоальбумінемія (альбумін плазми менш 25 г/л), гіповолемія з втратою крові до 40% і анемією, ОПН, нефротічеській синдром, перевищення граничної дози для розчинів штучних колоїдів. Терапевтична доза 3,5 мл/кг 20% розчину.

Основою профілактики тромботічеських ускладнень при вже розвинутому СГЯ, перш за все, є усунення гемоконцентрації. Антітромботічеську терапію починають при появі лабораторних ознак гіперкоагуляції.

Антітромботична терапія триває до нормалізації коагуляційних параметрів крові. Моніторинг тромбінемії проводять за визначенням концентрації Д-дімерів в плазмі крові.

У випадках прогресуючого напруженого асцити показаний трансвагінальний або трансабдомінальний парацентез під УЗ контролем. Діуретики неефективні для евакуації рідини з третього простору. Плевральна пункція з метою евакуації рідини, що накопичилася, необхідна при прогресуючому гидротораксе і дихальних порушеннях.

Телефон, ФІО лікаря, що лікує: _____

ДОДАТОК 2. Протокол індукції овуляції

Для зручної і інформативної реєстрації клінічної картини і вживаних препаратів при індукції овуляції використовується бланк «Протоколу індукції овуляції». Далі ви знайдете призначений для копіювання і застосування у практиці бланк протоколу індукції, а також зразок його заповнення.

У клінічному прикладі розібрана стимуляція овуляції у пацієнтки із СПКЯ, у віці 34 років з не оперованими яєчниками і достатнім фолікулярним резервом. Враховуючи СПКЯ і показники фолікулярного резерву, було вирішено почати індукцію з мінімальної дози Пурегона 50 МО. Після 5 днів стимуляції не було виявлено домінуючих фолікулів діаметром більше 10 мм, у зв'язку з чим доза Пурегона була збільшена до 100 МО. Через 5 днів стимуляції новою дозою ФСГ за даними УЗД моніторингу було відмічено зростання фолікулів (два справа і один в лівому яєчнику). Далі ультразвуковий моніторинг проводився частіше, і на 15 день стимуляції був виявлений розмір домінуючого фолікула 18 мм. При цьому наголошувалося зростання ще трьох фолікулів, два з яких більше 14 мм.

На 9.00 ранку наступного дня було призначено введення 10 000 МО лХГ (Прегніл®).

На 21.00 наступного дня був рекомендований статевий контакт (через 35 годин після введення лХГ). При цьому термін стриманості чоловіка склав 3 дні. Через 48 годин після введення тригера при УЗД моніторингу був підтверджений факт овуляції трьох фолікулів, а також діагностовано ознаки СГЯ першого ступеня. Рекомендовано рясне пиття. Симптоми СГЯ редукувалися впродовж 7 днів.

З дня овуляції з метою підтримки лютеїнової фази призначено вагінальне введення Утрожестана по 200 міліграм двічі в день. Після підтвердження біохімічної вагітності (позитивна проба на чхг в крові на 14 день після овуляції) введення Утрожестана продовжувалося 1 тиждень. Через 3 тижні після овуляції УЗІ моніторинг показав наявність плодового яйця в матці. На 6 тижні було підтверджено прогресування.

ДОДАТОК 4. Регламентуючі накази МОЗ України



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Н А К А З

29.11.2004

м. Київ

№579

*Про затвердження Порядку
направлення жінок для проведення першого
курсу лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних технологій за
абсолютними показаннями за бюджетні
кошти*

Порядок

направлення жінок для проведення першого курсу лікування
безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за
абсолютними показаннями за бюджетні кошти

1. Перший курс лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій (далі - ДРТ) жінкам у віці 19 - 35 років здійснюється за абсолютними показаннями, якими є:

безплідність трубного походження нормогонадотропна: відсутність або повна непрохідність обох маткових труб;

сурогатне материнство за умови виношування вагітності кровною ріднею: сестрою або матір'ю хворої, у якої безплідність маткового походження, пов'язана з відсутністю матки, аномаліями розвитку матки, синехіями у порожнині матки.

Лікування здійснюється за рішенням комісії МОЗ України щодо проведення відбору пацієнток з абсолютними показаннями для проведення першого курсу лікування безплідності методами ДРТ за бюджетні кошти (далі - Комісія).

2. Рішення щодо лікування безплідності методами ДРТ у відповідних державних закладах охорони здоров'я приймається Комісією на підставі висновку головного позаштатного спеціаліста МОЗ України із спеціальності "акушерство і гінекологія" з урахуванням протипоказань (додаток 1) за встановленою формою (додаток 2) .

3. Склад Комісії та її чисельність затверджуються наказом МОЗ України.

У разі потреби Комісія має право тимчасово залучати до своєї роботи спеціалістів закладів охорони здоров'я за погодженням з їх керівниками.

4. Висновок головного позаштатного спеціаліста МОЗ України із спеціальності "акушерство і гінекологія" про необхідність проведення курсу лікування безплідності методами ДРТ приймається з урахуванням рішення комісії МОЗ Автономної Республіки Крим, управлінь охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської міської державних адміністрацій за

встановленою формою (додаток 3), наявності медичної документації за встановленим переліком (додаток 4).

Регіональна комісія відповідного органу охорони здоров'я протягом одного місяця після звернення пацієнтки розглядає питання обґрунтованості лікування безплідності методами ДРТ і в разі прийняття позитивного рішення направляє ці документи, підготовлені в установленому порядку, до Комісії

5. У разі позитивного рішення Комісії МОЗ України, видається наказ, який є підставою для забезпечення лікування пацієнтки методами ДРТ за бюджетні кошти у визначених державних закладах охорони здоров'я.

6. Державний заклад охорони здоров'я, де проводиться лікування безплідності методами ДРТ, визначається Комісією і до нього пацієнти скеровуються за направленням Комісії відповідно до встановленої форми (додаток 5).

7. Фармакологічне та клініко-діагностичне забезпечення проведення першого курсу лікування безплідності методами ДРТ жінкам за абсолютними показаннями здійснюється централізовано за рахунок та в межах видатків, передбачених МОЗ України у державному бюджеті на реалізацію комплексних заходів щодо заохочення народжуваності на 2002 – 2007 роки у складі бюджетної програми „Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру” в обсязі згідно з паспортом даної бюджетної програми.

Централізовано закуплені медикаменти та витратні матеріали для проведення першого курсу лікування безплідності методами ДРТ у встановленому порядку передаються до визначених Комісією державних закладів охорони здоров'я, які проводять таке лікування.

8. МОЗ України щорічно в установленому порядку подає Міністерству фінансів України в складі інформації про виконання паспортів бюджетних програм відповідну інформацію про використання коштів на реалізацію комплексних заходів щодо заохочення народжуваності на 2002-2007 роки.

Додаток 2

до Порядку направлення жінок для

проведення першого курсу лікування
безплідності методами допоміжних
репродуктивних технологій за
абсолютними показаннями за
бюджетні кошти

Висновок

головного позаштатного спеціаліста
МОЗ України із спеціальності “акушерство і гінекологія”
про необхідність проведення
першого курсу лікування безплідності
методами допоміжних репродуктивних
технологій за бюджетні кошти

П.І.Б.

Рік

народження

Адреса

Діагноз

Обґрунтування необхідності направлення на лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних технологій

Примітка

Головний позаштатний спеціаліст
Міністерства охорони здоров'я України
із спеціальності “акушерство і гінекологія”

Додаток 3

до Порядку направлення жінок
для проведення першого курсу
лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних
технологій за абсолютними
показаннями за бюджетні кошти

Висновок комісії

МОЗ Автономної Республіки Крим, управлінь охорони здоров'я
обласних, Севастопольської міської, Головного управління охорони здоров'я
та медичного забезпечення Київської міської державних адміністрацій про
необхідність проведення першого курсу лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних технологій за бюджетні кошти

(на бланку МОЗ АРК або регіонального управління, завіреному
гербовою печаткою)

П.І.Б

Рік

народження

Адреса

Діагноз

Причина необхідності направлення на лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних технологій

Примітка

Члени комісії:

Додаток 4

до Порядку направлення жінок
для проведення першого курсу
лікування безплідності методами
допоміжних репродуктивних
технологій за абсолютними
показаннями за бюджетні кошти

Перелік

медичної документації, необхідної для направлення
**на розгляд комісії МОЗ України щодо проведення відбору
пацієнток з абсолютними показаннями для проведення першого курсу
лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних
технологій за бюджетні кошти**

1. Виписка з медичної карти (форма 027/о) амбулаторного\стаціонарного хворого (форми 025/о, 003/о) регіональних закладів охорони здоров'я, надрукована у двох примірниках з обґрунтуванням необхідності лікування методами ДРТ.

2. Висновок лікаря-генетика про результати медико-генетичного обстеження з обов'язковим визначенням каріотипу жінки, якій проводитиметься лікування методом ДРТ, і донора сперми та ооцитів.

3. Висновок комісії МОЗ Автономної Республіки Крим, управлінь охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської міської державних адміністрацій про необхідність проведення першого курсу лікування безплідності методами ДРТ за бюджетні кошти.

4. Висновок головного позаштатного спеціаліста МОЗ України із спеціальності “акушерство і гінекологія” про необхідність проведення першого курсу лікування безплідності методами ДРТ за бюджетні кошти.

Додаток 5

до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти

Направлення

комісії МОЗ України щодо проведення відбору пацієнток з абсолютними показаннями для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за бюджетні кошти

П.І.Б.

Рік народження

Адреса

Діагноз

Обґрунтування необхідності направлення на лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій

Рекомендований акредитований заклад охорони здоров'я (державний медичний центр) для проведення лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій

Примітка

Члени комісії:

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Н А К А З

05.06.2006

м. Київ

362

*Про внесення змін до Порядку
направлення жінок для проведення
першого курсу лікування безплідності
методами допоміжних
репродуктивних технологій за
абсолютними показаннями за
бюджетні кошти*

З метою забезпечення виконання розпорядження Кабінету Міністрів України від 01.07.2002 № 355-р "Про затвердження комплексних заходів щодо заохочення народжуваності на 2002 - 2007 роки", відповідно до наказу

МОЗ України від 04.02.97 № 24 "Про затвердження Умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) та методів їх проведення", зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 03.03.97 за № 58/1862

НАКАЗУЮ:

1. Унести до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти, затвердженого наказом МОЗ України від 29.11.2004 № 579, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 15.02.2005 за № 224/10504, такі зміни:

1.1. У пункті 1:

1.1.1 в абзаці першому цифри "35" замінити на цифри "40";

1.1.2 абзац третій викласти у такій редакції: "сурогатне материнство, якщо у хворої безплідність маткового походження, пов'язана з відсутністю матки, аномаліями розвитку матки, синехіями у порожнині матки".

1.2. Пункт 1 додатка 4 до Порядку викласти в такій редакції: "1. Виписка з медичної карти амбулаторного/стаціонарного хворого (форма 027/о)".

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської та Головного управління Київської міської державних адміністрацій забезпечити направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти у відповідності до затверджених цим наказом змін.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом Міністерства
охорони здоров'я України

23.12.2008 № 771

8.1. Інструкція про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це методики лікування безпліддя, при яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку реципієнтки, здійснюються в умовах *in vitro*.

1. Загальні положення

1.1. Інструкція про порядок та методики застосування ДРТ (далі - Інструкція) є обов'язковими для всіх закладів охорони здоров'я, незалежно від їх форми власності та підпорядкування.

1.2 Інструкція визначає порядок та умови застосування методик ДРТ.

1.3. ДРТ здійснюються виключно в акредитованих закладах охорони здоров'я.

1.4. Пацієнти можуть вільно вибрати лікувальну установу для проведення ДРТ.

1.5. Процедури ДРТ здійснюються спеціалістами, які володіють необхідними навичками та в умовах, які відповідають медичним вимогам з тим, щоб ДРТ були максимально безпечними для пацієнтів.

1.6. ДРТ застосовуються за медичними показаннями та письмово оформленою усвідомленою, добровільною і інформованою згодою пацієнтів та за заявою-зобов'язанням подружньої пари щодо застосування ДРТ (додаток 1). У разі необхідності зміни методики ДРТ під час надання медичної допомоги заява-зобов'язання поновлюється із зазначенням дати зміни методики.

1.7. Повнолітні жінка та чоловік незалежно від того, чи вони перебувають у шлюбі, мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм ДРТ згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством.

1.8. Питання щодо застосування методик ДРТ вирішується після оформлення заяви-зобов'язання подружньої пари щодо застосування ДРТ, договору лікувального закладу та пацієнта/подружжя про надання медичної допомоги методами ДРТ (додаток 2) та після відповідного обстеження.

1.9. Лікувальні технології методами ДРТ можуть застосовуватись у жінок віком від 18 років. Вікова межа при використанні методик ДРТ визначається станом її соматичного та психічного здоров'я, результатами гормонального та медико-генетичного обстеження, відсутністю протипоказань до виношування вагітності і народження дитини.

1.10. Дані огляду та обстеження пацієнтів вносяться до «Медичної картки подружньої пари» (додаток 3) на основі форми № 025/о "Медична карта амбулаторного хворого", затвердженої наказом МОЗ України від 27.12.99 № 302.

1.11. За відсутності протипоказань до проведення ДРТ пацієнти направляються для лікування до спеціалізованого лікувального закладу незалежно від форми власності при наявності результатів обстеження. Пацієнти можуть звертатися для проведення лікування за методиками ДРТ без направлення безпосередньо в спеціалізовані Центри.

1.12. Працюючим пацієнтам після проведення ДРТ видається листок непрацездатності відповідно до діючих нормативних документів.

1.13. Диспансерне спостереження за пацієнткою, якій проведено ДРТ, здійснюється відповідно до встановлених нормативів.

1.14. Виконання кожної методики ДРТ проводиться з обов'язковим клінічним моніторингом та контролем загального стану пацієнтки. У випадку порушення пацієнтами режиму лікування, подальша медична допомога методами ДРТ може припинитись за обґрунтованим визначенням лікаря.

1.15. Загальними протипоказаннями до застосування ДРТ є:

- соматичні та психічні захворювання, які є протипоказанням для виношування вагітності та пологів;
- гострі запальні захворювання будь-якої локалізації на початок лікування;
- вроджені вади розвитку органів репродуктивної системи, або набуті деформації порожнини матки, при яких неможлива імплантація ембріонів та виношування вагітності;
- доброякісні пухлини матки, що деформують порожнину матки та вимагають оперативного лікування.

1.16. Медична допомога за методиками ДРТ надається в умовах конфіденційності у відповідності до діючого законодавства.

1.17. Спеціалісти, які надають медичну допомогу пацієнтам методами ДРТ, інформують їх про можливу неефективність спроб ДРТ (не настання вагітності) та можливе виникнення ускладнень, навіть при дотриманні вимог нормативних галузевих документів та медичних стандартів.

2. Обсяг обстеження осіб, яким проводяться лікувальні програми ДРТ:

2.1. Для жінки

Обов'язкове

- висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для виношування вагітності;
- визначення групи крові та резус-фактору;
- клінічний аналіз крові що враховує час згортання ;
- аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С;
- бактеріоскопічний аналіз виділень із 3-х точок (вагіни, уретри і цервікального каналу);
- цитологічне обстеження мазків з шийки матки;
- загальне гінекологічне обстеження;
- ультразвукове обстеження органів малого тазу.

За показаннями:

- обстеження матки та маткових труб (гістеросальпінгографія, лапароскопія, гістероскопія, кольпоскопія);
- біопсія ендометрія;
- бактеріологічне обстеження матеріалу із уретри та цервікального каналу;
- аналізи крові фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), естрадіол (Е2), пролактін (Прл), тестостерон (Т), кортизол (К), прогестерон (П), тироксин (Т3), трийодтиронін (Т4), тіреотропін (ТТГ), соматотропін (СТГ);
- обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл;
- обстеження на урогенітальні та TORCH – інфекції;
- висновки інших спеціалістів за показаннями (визначає лікар);
- медико-генетичне консультування та каріотипування
- флюорографія.

При виявленні захворювань за наявності показань до ДРТ проводиться лікування виявленої патології.

2.2. Для чоловіка**Обов'язкове:**

- аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С;
- спермограма.

За показаннями:

- визначення групи крові та резус-фактору;
- консультація андролога;
- медико-генетичне консультування та каріотипування;
- обстеження на інфекції TORCH – комплексу;
- аналіз крові на фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), тестостерон (Т), пролактин (Прл).

3. Методики лікування ДРТ.**3.1. Запліднення ін вітро (ЗІВ)****3.1.1. Показання для проведення ЗІВ:**

- відсутність маткових труб;
- непрохідність маткових труб;
- чоловіче безпліддя;
- безпліддя не в'ященого генезу;
- захворювання, які потребують проведення преімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) для виключення вірогідності народження дитини зі спадковою патологією.

3.1.2. Протипоказання для проведення ЗІВ:

- соматичні та психічні захворювання, які є протипоказанням для виношування вагітності;
- некоригована гіпоплазія матки;
- відсутність яєчників або їх функції;
- гострі запальні захворювання будь-якої локалізації;
- некориговані вроджені чи набуті вади репродуктивних органів, або деформації порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріону та виношування вагітності;
- доброякісні пухлини матки, що деформують порожнину матки та потребують оперативного лікування;
- злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, у тому числі в анамнезі.

3.1.3. Етапність проведення ЗІВ:

- відбір і обстеження пацієнтів;
- контрольована стимуляція яєчників (індукція суперовуляції),
- моніторинг фолікулогенезу та розвитку ендометрію;
- пункція фолікулів яєчників, пошук ооцитів;
- підготовка сперміїв;
- інсемінація ооцитів та культивування ембріонів *in vitro*;
- ембріотрансфер – перенесення ембріонів у порожнину матки;
- підтримка лютеїнової фази стимульованого менструального циклу;
- діагностика вагітності.

Проведення ЗІВ також можливе в умовах природного менструального циклу без використання індукторів овуляції.

3.1.3.1. Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ)

1) Для КСЯ можуть застосовуватись лише препарати, зареєстровані в установленому порядку на території України. Вибір схеми стимуляції, препаратів, корекція доз здійснюються спеціалістом з урахуванням інструкції щодо використання медичних препаратів, індивідуальних особливостей пацієнтки та результатів клінічного та ультразвукового обстеження та моніторингу.

2) КСЯ здійснюється за затвердженими клінічними протоколами.

3) Для контрольованої стимуляції яєчників можуть використовуватися такі групи препаратів: селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР), інгібітори ароматази, гонадотропіни: людський менопаузальний гонадотропін (ЛМГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ); рекомбінантні: фолікулостимулюючий гормон (рФСГ), рекомбінантний лютеїнізуючий гормон (рЛГ); хоріонічний гонадотропін (ХГ); агоністи гонадотропін-релізінг-гормону (а-ГнРГ); антагоністи гонадотропін-релізінг-гормону (ант-ГнРГ).

3.1.3.2. Моніторинг розвитку фолікулів і ендометрію

1) Основним методом динамічного контролю за розвитком фолікулів та ендометрію під час контрольованої суперовуляції є ультразвуковий моніторинг.

2) У процесі ультразвукового моніторингу визначається:

- кількість фолікулів;
- середня швидкість росту фолікулів за 1 добу;
- проводиться вимірювання їх середнього діаметру (за сумою двох вимірювань);
- визначається товщина і ступінь зрілості ендометрію.

3) Динамічне визначення концентрації гормонів доповнює дані ультразвукового обстеження для оцінки функціональної зрілості фолікулів.

4) Кратність обстеження щодо вмісту гормонів в процесі КСЯ, оцінку критеріїв завершення індукції суперовуляції, призначення тригера овуляції та призначення часу пункції фолікулів для отримання ооцитів визначає спеціаліст, який здійснює лікувальну програму ДРТ.

5) Критеріями завершення КСЯ вважаються: фолікули-лідери мають діаметр більше 18 мм, товщина ендометрію більше 8 мм.

6) Для завершення дозрівання ооцитів вводиться одноразово 5000 – 10000 МО, внутрішньом'язово ХГ.

3.1.3.3. Пункція фолікулів для отримання ооцитів

1) Пункція фолікулів яєчників та аспірація фолікулярної рідини для отримання ооцитів проводиться через 35 - 36 годин з часу введення тригерної дози ХГ.

2) Процедура виконується амбулаторно, в асептичних умовах спеціалізованої маніпуляційної чи малої операційної під ультразвуковим контролем за допомогою спеціальних пункційних голок.

3) При неможливості проведення трансвагінальної пункції (атипове розташування яєчників), ооцити можуть отримуватись лапароскопічним доступом. Після закінчення процедури пацієнтка залишається під наглядом медичного персоналу не менше 2 годин для контролю загального стану здоров'я.

3.1.3.4. Отримання і реєстрація сперми для проведення ЗІВ

1) Для ЗІВ застосовується підготовлена за відповідною технологією сперма чоловіка або донора.

2) У разі використання сперми чоловіка перед здачею сперми йому рекомендується утримання від статевих стосунків протягом 3 - 5 днів.

3) Стерильна ємкість для збору еякуляту маркірується.

4) Здача сперми проводиться в спеціальній кімнаті з інтер'єром, наближеним до домашнього та санітарним вузлом.

5) Отримання сперми пацієнтів реєструється в „Журналі обліку, зберігання та використання сперми пацієнтів” (додаток 4)

6) За необхідності використання сперми донора, вибір донора сперми здійснюється пацієнткою добровільно на підставі фенотипічної характеристики анонімного донора.

3.1.3.5. Інсемінація ооцитів і культивування ембріонів ін вітро.

1) Фолікулярну рідину, отриману в результаті пункції фолікулів, переносять до чашки Петрі. У разі отримання незрілих ооцитів може бути виконана методика дозрівання ооцитів ін вітро (ДІВ) – In vitro maturation (IVM).

2) Аспірат досліджують під стереомікроскопом з 10 - 50 разовим збільшенням, відшуковують ооцити і переносять в спеціальні живильні середовища. Чашку Петрі з ооцитами в живильному середовищі переносять для культивування до інкубатора з температурою 37°C і 5% концентрацією CO₂ в газовому середовищі.

3) Як нативні, так і кріоконсервовані спермії перед використанням відмивають від сім'яної плазми і відокремлюють фракцію морфологічно нормальних та активно рухомих спермій. Можна користуватися методиками центрифугування-флотації, або центрифугування в градієнті щільності.

4) Інсемінацію ооцитів проводять після 2-6 годин преінкубації, а наявність запліднення ооцитів, як правило, оцінюють за допомогою інвертованого мікроскопу через 16 - 18 годин, коли чітко візуалізуються чоловічий і жіночий пронуклеуси.

5) Зиготи переносять до свіжого культурального (живильного) середовища, де відбувається початковий розвиток ембріонів.

3.1.3.6. Ембріотрансфер

1) Перенос ембріонів до порожнини матки може здійснюватись на різних стадіях, починаючи зі стадії зиготи і закінчуючи стадією бластоцисти, яка формується у людини на 5 - 6-й день після початку запліднення.

2) До порожнини матки рекомендується переносити не більше 1-2 ембріонів. Проте, при прогнозованій зниженій ймовірності імплантації, можливий перенос більшої кількості ембріонів (за згодою пацієнтки не

більше 3 ембріонів). Може бути ЕТ одного селективного ембріона (за згодою пацієнтки) та кріоконсервація решти ембріонів для використання в послідуючих циклах.

3) Для ембріотрансферу використовуються спеціальні еластичні катетери, які вводяться в порожнину матки через цервікальний канал.

4) У випадку непрохідності цервікального каналу перенесення ембріонів може бути виконано через стінку матки (трансміометрально). Голка з мандреном може бути введена в порожнину матки трансвагінально, трансабдомінально або трансуретрально.

3.1.3.7. Підтримка лютеїнової фази стимульованого менструального циклу

1) Підтримка лютеїнової фази стимульованого менструального циклу проводиться препаратами прогестерону або його аналогів.

2) За відсутності ризику синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) підтримка лютеїнової фази циклу може включати також введення препаратів ХГ, які призначаються в день переносу ембріонів, а потім 2 – 4 рази з інтервалом в 2 - 4 дні.

3) Дози та частоту введення препаратів визначає лікар з урахуванням індивідуальних особливостей конкретної пацієнтки.

3.1.3.8. Діагностика вагітності ранніх строків

1) Діагностика вагітності за рівнем бета-ХГ в крові або в сечі здійснюється через 14 – 16 днів від дня ембріотрансферу.

2) Ультразвукова діагностика вагітності проводиться не раніше 21 дня після перенесення ембріонів.

3.1.4. Можливі ускладнення при проведенні ЗІВ:

- синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ);

- алергічні реакції, пов'язані з введенням препаратів для контрольованої суперовуляції і підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу;
- кровотеча;
- гостре запалення, або загострення хронічного запалення жіночих статевих органів;
- позаматкова вагітність;
- багатоплідна маткова і гетеротопічна вагітність.

3.1.5. Після завершення лікувальної процедури і залишку невикористаних ооцитів пацієнтка може прийняти поінформоване рішення про використання цих ооцитів для лікувальних програм інших пацієнтів за Заявою - погодженням пацієнтки про використання ооцитів (додаток 5).

3.1.6. Дані про залишок ооцитів та про їх використання записуються до «Журналу обліку, зберігання та використання ооцитів пацієнток» (додаток 6).

3.2. Ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита (ІКСІ)

Ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита (ІКСІ від міжнародної назви методу ICSI–Intacytoplasmic Sperm Injection) проводиться за допомогою інвертованого мікроскопу, оснащеного мікроманіпуляторами, з використанням спеціальних мікроінструментів та живильних середовищ.

3.2.1. Показання до ІКСІ:

- патоспермія;
- наявність аглютинатів спермій;
- азооспермія (в разі отримання спермій маніпуляційними методами);
- незадовільне (відсутнє) запліднення ооцитів в попередніх спробах ЗІВ.

Методика проведення ІКСІ складається із наступних етапів:

- підготовка ооцитів;
- позбавлення руху спермія шляхом порушення цілісності мембрани хвоста;
- порушення цілісності зовнішньої цитоплазматичної мембрани ооциту;
- введення спермія в цитоплазму ооцита за допомогою скляної мікроголки;
- культивування та інші етапи, як при ЗІВ.

3.2.2.1. Підготовка ооцитів

1) Перед виконанням методики ІКСІ проводиться денудація (видалення клітин променевого вінця) ооцитів.

2) Мікроманіпуляцію проводять лише на зрілих ооцитах.

3.2.2.2. Отримання сперміїв

1) Спермії для ІКСІ можна отримати із еякуляту або маніпуляційними методами.

2) Вибір оптимального способу отримання сперміїв здійснюється лікарем, що має спеціальну підготовку.

3) Методика підготовки сперміїв з еякуляту або аспірату, отриманого із яєчка або його придатка, обирається ембріологом індивідуально, в залежності від кількості і якості сперміїв. Спермії для ін'єкції в яйцеклітину можуть бути отримані з еякуляту при патоспермії. Може бути використана методика ІМСІ (інтрацитоплазматичне введення в цитоплазму ооцита магніфікованого спермія, відібраного при 6 000 - кратному збільшенні) від міжнародної назви IMSI – Intracytoplasmic Magnificant Sperm Injection.

4) При азооспермії та патоспермії можуть бути використані наступні маніпуляційні методи:

- мікрохірургічна аспірація сперміїв із придатка яєчка (МЕЗА від міжнародної назви MESA– Microsurgical epididymal Sperm Aspiration);

- черезшкірна аспірація сперміїв із придатка яєчка (ПЕЗА від міжнародної назви PESA – Percutaneus Sperm Aspiration);

- аспірація сперміїв із тканини яєчка (ТЕЗА від міжнародної назви TESA – Testicular Sperm Aspiration);

- екстракція сперміїв із тканини яєчка (ТЕЗЕ від міжнародної назви TESE - Testicular Sperm Extraction).

5) Маніпуляцію проводять в день пункції фолікулів та забору ооцитів у жінки. За умови необхідності проведення процедури сперміями із придатка яєчка може здійснюватись протягом 12 - 24 годин, тестикулярними - протягом 48 - 72 годин.

6) У разі використання кріоконсервованих спермійв із аспірата яєчка чи епідідімуса процедуру отримання спермійв проводять заздалегідь, незалежно від дня пункції фолікулів яєчників жінки.

7) Показаннями до здійснення маніпуляцій для отримання спермійв є обструктивна азооспермія та первинна тестикулярна недостатність.

8) Протипоказаннями до здійснення маніпуляцій для отримання спермійв є наявність гострих інфекційних захворювань будь-якої локалізації.

9) Обсяг обстеження перед проведенням процедури для отримання спермійв здійснюється відповідно п.2 цієї Інструкції «Обсяг обстеження осіб, яким проводяться лікувальні програми ДРТ».

10) При проведенні процедури необхідно здійснювати заходи щодо виникнення ускладнень: гематома мошонки або інтратестикулярні гематоми, інфікування операційної рани.

3.3. Перенесення гамет, зигот та ембріонів до фалопієвої труби

1) Перенос гамет до фалопієвої труби (ГІФТ від міжнародної назви GIFT - Gamete Intrafallopian Transfer).

2) Перенос зигот до фалопієвої труби (ЗІФТ міжнародної назви ZIFT – Zygote Intrafallopian Transfer).

3) Перенос ембріонів до фалопієвої труби (ЕІФТ міжнародної назви EIFT – Embryo Intrafallopian Transfer).

3.3.1. Перенесення гамет, зигот або ембріонів до фалопієвої труби (ГІФТ, ЗІФТ і ЕІФТ) здійснюється за відсутності умов для проведення ЗІВ, ІКСІ.

3.3.2. Обов'язковою умовою для використання цих методів є наявність хоча б однієї функціонально повноцінної маткової труби.

3.3.3. Перенесення гамет, зигот або ембріонів до фалопієвої труби може здійснюватись трансабдомінально за допомогою лапароскопії або трансцервікально під ультразвуковим контролем.

3.3.4. Показання для ГІФТ, ЗІФТ і ЕІФТ:

- олігоастенозооспермія;
- безпліддя невиясненої етіології;
- цервікальний фактор;
- зовнішній генітальний ендометріоз;
- неефективні внутріматкові інсемінації (4 і більше).

3.3.5. Протипоказання для ГІФТ, ЗІФТ і ЕІФТ :

Такі ж, як і при проведенні методик ЗІВ, ІКСІ.

3.3.6. Обсяг обстеження подружньої пари як і при проведенні методик ЗІВ, ІКСІ, але з обов'язковою оцінкою стану маткових труб.

3.4. Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ): **інсемінація спермою чоловіка (ІСЧ),** **інсемінація спермою донора (ІСД)**

3.4.1. Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ) спермою чоловіка (ІСЧ) чи спермою донора (ІСД) є однією з форм лікування безпліддя і може бути проведена шляхом введення підготовлених (капацитованих) спермій у порожнину матки в період овуляції.

3.4.2. Рішення про використання ВМІ спермою чоловіка чи донора приймається пацієнткою за поради лікаря в залежності від кількісних та якісних характеристик еякуляту.

3.4.3. Процедура ВМІ заноситься до «Журналу проведення внутрішньоматкових інсемінацій спермою чоловіка» (додаток 7). або до «Журналу проведення внутрішньоматкових інсемінацій спермою донора» (додаток 8).

3.4.4. Процедура ВМІ здійснюється в умовах природного менструального циклу або з використанням індукторів овуляції.

3.4.5. При проведенні ВМІ спермою чоловіка використовується нативна капацитована сперма.

3.4.6. При проведенні ВМІ спермою донора застосовується кріоконсервована сперма. Використовується розморожена донорська сперма

після повторних негативних результатів аналізів на ВІЛ, сифіліс та гепатити В, С (через 3 місяці після отримання донорської сперми).

3.4.7. Для пацієнтки донор може бути відомим або анонімним.

3.4.8. Показання для проведення ВМІ спермою чоловіка:

з боку чоловіка:

- субфертильна сперма;
- еякуляторно-сексуальні розлади;
- ретроградна еякуляція;
- гіпоспадія;
- гіпоспермія (малий об'єм еякуляту);
- висока в'язкість сім'яної плазми;
- антиспермальні антитіла;
- безуспішні спроби проведення інтрацервікальної інсемінації (4 і більше спроб);
- використання кріоконсервованої сперми;
- стан після хіміотерапії або вазектомії.

з боку жінки:

- безпліддя не в'яшеного генезу;
- цервікальний фактор безпліддя;
- стріктура цервікального каналу після маніпуляцій на шийці матки в анамнезі (конізація, ампутація, каутеризація, діатермія, кріотерапія);
- наявність антиспермальних антитіл;
- овуляторна дисфункція, що піддається терапії;
- алергія на сперму;
- вагінізм.

3.4.9. Показання для проведення ІСД:

з боку чоловіка:

- безпліддя (азооспермія);
- еякуляторно-сексуальні розлади;
- несприятливий медико-генетичний прогноз.

з боку жінки:

- бажання жінки;
- відсутність умов запліднення природнім шляхом.

3.4.10. Протипоказання для проведення ІСД з боку жінки:

- соматичні та психічні захворювання, за яких вагітність протипоказана;
- вади статевого розвитку та патологія матки, при яких неможливе виношування вагітності;
- пухлини та пухлиновидні утворення яєчників;
- злоякісні новоутворення будь-якої локалізації;
- патологія маткових труб;
- інфекція генітального тракту;
- дисфункціональні маткові кровотечі;
- багаторазові невдалі спроби ВМІ (4 і більше);
- лютеїнізація неовульованого фолікулу в двох послідовних циклах;
- гострі запальні захворювання будь-якої локалізації.

3.4.11. Умови для проведення ВМІ:

з боку чоловіка:

- дві спермограми, що підтверджують наявність більше 10 млн. спермій в еякуляті.

з боку жінки:

- підтверджена прохідність хоча б однієї маткової труби;
- передбачуваність овуляторного циклу (двохфазна крива базальної температури, тривалість лютеїнової фази не менше 12 днів, рівень прогестерону в сироватці крові в середині лютеїнової фази більше 35 nmol/l, підтвердження овуляції при ультразвуковому дослідженні);
- нормальний ендокринний профіль на 2-3-й день менструального циклу.

3.4.12. Обсяг додаткового обстеження подружжя перед проведенням ВМІ:

для жінки:

- біопсія ендометрію;
- цитологічне обстеження шийки матки;
- дослідження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл

3.4.13. Методика проведення ВМІ

1) Рішення про використання сперми чоловіка або донора приймається пацієнтами за поради лікаря, рекомендації якого залежать від кількісних та якісних характеристик еякуляту.

2) ВМІ може застосовуватися як в умовах природного менструального циклу, так і з використанням індукторів овуляції.

3) Введення сперми здійснюється в періовуляторний період. Для ВМІ можуть використовуватись тільки капацитовані спермії.

4) Частоту проведення процедури та інтервали між ними визначає лікар індивідуально.

5) Можливе використання нативної або кріоконсервованої сперми чоловіка, а також кріоконсервованої сперми донора.

6) Кількість спроб ВМІ визначається лікарем.

3.4.14. Можливі ускладнення при проведенні ВМІ:

- алергічні реакції, пов'язані із введенням препаратів для стимуляції овуляції;
- шокоподібна реакція при введенні нативної сперми в порожнину матки;
- синдром гіперстимуляції яєчників;
- гостре, або загострення хронічного запалення органів жіночої статеві сфери;
- виникнення багатоплідної або ектопічної вагітності.

3.5. Донація гамет та ембріонів

3.5.1. Загальні положення

3.5.1.1. Донація гамет або ембріонів - це процедура за якою донори поінформовано добровільно надають свої статеві клітини - гамети (сперму, ооцити) або ембріони для використання у інших осіб в лікуванні безпліддя.

3.5.1.2. У відповідності до діючого законодавства донори гамет не можуть брати на себе батьківські обов'язки у відношенні до майбутньої дитини.

3.5.1.3. Донорство гамет та ембріонів здійснюється за наявності Заяви-зобов'язання донора ооцитів (додаток 9), Заяви-зобов'язання донора сперми (додаток 10), Заяви-зобов'язання донорів ембріонів (додаток 11).

3.5.1.4. Відомості про особу донора складають лікарську таємницю.

3.5.1.5. У разі виникнення ускладнень під час проведення процедури донації гамет заклад охорони здоров'я забезпечує надання пацієнтам медичної допомоги у повному обсязі.

3.5.2. Донація ооцитів (ДО)

3.5.2.1. Донорами ооцитів можуть бути:

- не анонімні родички або знайомі жінки;
- анонімні добровільні донори;
- пацієнтки програм ДРТ, які за поінформованою добровільною письмовою згодою надають реципієнту частину своїх ооцитів.

3.5.2.2. Вимоги до донорів ооцитів:

- жінка віком від 20 до 32 років;
- наявність народженої здорової дитини;
- відсутність негативних фенотипічних проявів;
- задовільне соматичне здоров'я;
- відсутність протипоказань для участі в програмі ДО;
- відсутність спадкових захворювань;
- відсутність шкідливих звичок: наркоманія, алкоголізм, токсикоманія.

3.5.2.3. Показання для проведення ЗІВ з використанням донорських ооцитів:

- відсутність ооцитів, обумовлена природною менопаузою;
- синдром передчасного виснаження яєчників;
- стан після оваріоектомії, проведення радіо- або хіміотерапії;
- аномалії розвитку статевих органів (дісгенезія гонад, синдром Шерешевського- Тернера);
- ризик передачі спадкових захворювань, пов'язаних зі статтю (гемофілія, міодистрофія Дюшена, іхтіоз, міотрофія Шарко-Марі-Труссо);
- невдалі повторні спроби ЗІВ (4 і більше) при недостатньому відклику яєчників на індукцію суперовуляції, неодноразовому отриманні ембріонів низької якості.

3.5.2.4. Протипоказання для проведення ДРТ з використанням донорських ооцитів такі самі, як і при проведенні традиційної методики ЗІВ, відповідно до п. 3.1.2 цієї Інструкції «Протипоказання для проведення ЗІВ».

3.5.2.5. Обсяг обстеження донорів ооцитів та подружньої пари (реципієнтів) таке ж, як і при проведенні процедури ЗІВ, відповідно до п. 2 цієї Інструкції „Обсяг обстеження осіб, яким проводяться лікувальні програми ДРТ”.

3.5.2.6. Перелік необхідних документів для здійснення донації ооцитів:

- договір з донором ооцитів про усвідомлену добровільну інформовану письмову згоду донора на участь в програмі ДО та проведення її контрольованої стимуляції овуляції і пункції яєчників;
- заява-зобов'язання, де надається письмова згода чоловіка;
- анкета донора ооцитів(додаток 12);
- особиста картка донора ооцитів(додаток 13);
- каталог донорів ооцитів з антропометричними і фенотипічними даними.

Анкета донора заповнюється і кодується лікарем. Схема кодування - вільна. Роботу з донорами веде лікар, який проводить медичний огляд донора перед кожною спробою ЗІВ, здійснює контроль за своєчасним проведенням і

результатами лабораторних обстежень відповідно до календарного плану обстеження.

3.5.2.7. Алгоритм здійснення програми донації ооцитів:

- лікар проводить медичний огляд донора перед кожною спробою ЗІВ, здійснює контроль за своєчасним проведенням і результатами лабораторних досліджень відповідно до календарного плану обстеження;
- проводиться синхронізація менструальних циклів, або підготовка кріоембріонів для ембріотрансферу в запланованому менструальному циклі;
- методики ЗІВ, ІКСІ (за показаннями);
- спостереження лікарем донора ооцитів до початку менструації, очікуваної за циклом ДО.

3.5.3. Донація сперми (ДС)

3.5.3.1. Донором сперми може бути чоловік віком від 20 до 40 років за наявності народженої здорової дитини.

3.5.3.2. У донора сперми повинні бути відсутні негативні фенотипічні прояви.

3.5.3.3. Донорство сперми дозволяється за умови відсутності соматичних та спадкових захворювань, які можуть негативно вплинути на здоров'я майбутньої дитини, відхилень від нормальних морфометричних і фенотипічних ознак, а також інших протипоказань.

3.5.3.3. Донорство сперми не дозволяється за умови уживання наркотичних та токсичних речовин, зловживання алкогольними напоями.

3.5.3.4. На донора сперми заповнюється «Реєстраційна картка донора сперми» (додаток 14).

3.5.3.5. Дані про донора сперми та її використання з антропометричними і фенотипічними даними заносяться до «Журналу обліку, зберігання та використання сперми донорів» (додаток 15).

3.5.3.6. Спеціалістом з ДРТ здійснюється медичний огляд донора сперми, контроль за результатами лабораторних досліджень згідно з календарним планом обстеження.

3.5.3.7. Вимоги до донорської сперми:

- об'єм еякуляту повинен перевищувати 1 мл;
- концентрація спермійів повинна бути більше 40 млн. в 1 мл еякуляту;
- прогресивно-рухомих форм (А+В) більше 50%;
- доля морфологічно-нормальних форм більше 60%;
- кріотолерантність (повноцінне виживання спермійів після відтаювання).

3.5.4. Донація ембріонів (ДЕ)

3.5.4.1. Донорами ембріонів можуть бути пацієнти програми ЗІВ, у яких після народження дитини залишаються у кріобанку невикористані кріоконсервовані ембріони.

3.5.4.2. За поінформованою добровільною, усвідомленою письмовою згодою пацієнтів-донорів ці ембріони можуть бути використані для донації безплідній пацієнтці/подружній парі-реципієнту, а також жінкам-реципієнтам, які не знаходяться у шлюбі.

3.5.4.3. Дані про донорів ембріонів та її використання заносяться до «Журналу зберігання та використання кріоконсервованих ембріонів» (додаток 16).

3.6. Використання донорських гамет та ембріонів

3.6.1. Використання донорських гамет та ембріонів здійснюється за Заявою – зобов'язанням реципієнтів донорських гамет/ембріонів (додаток 17).

3.6.2. Реципієнтам повинен надаватись фенотипічний портрет донорів гамет та ембріонів

3.6.3. Показання для проведення ДРТ з використанням донорських ембріонів:

- відсутність власних ооцитів у реципієнтки;
- несприятливий медико-генетичний прогноз у реципієнтки;
- синдром передчасного виснаження яєчників;
- оваріоектомія, радіо- або хіміотерапія в анамнезі;

- невдалі повторні спроби ЗІВ (4 та більше).

3.6.4. Протипоказання для проведення ДРТ з використанням донорських ембріонів такі самі, як і при проведенні процедури ЗІВ.

3.6.5. Обстеження реципієнтів ембріонів та донорських ооцитів таке ж, як і при проведенні процедури ЗІВ.

3.6.6. Обстеження донорів ембріонів та донорських ооцитів таке ж, як і при проведенні процедури ЗІВ.

3.6.7. У разі використання для лікувальної процедури ДРТ свіжих донорських ооцитів здійснюється синхронізація менструальних циклів пацієнтки і донора.

3.6.8. У разі використання кріоконсервованих ембріонів для ембріотрансферу здійснюється підготовка запланованого менструального циклу;

3.6.9. У разі транспортування донорської сперми з іншого лікувального закладу/кріобанку необхідно дотримуватись наступних умов:

- зразки сперми повинні знаходитись в рідинному азоті ;
- для транспортування використовується спеціальний транспортний дьюар(суд);
- в супроводжуючих документах повинні бути вказані всі дані про донора сперми.

3.6.10. Дозволяється використання лише попередньо замороженої та розмороженої перед проведенням ДРТ донорської сперми. Використання донорської сперми дозволяє забезпечити виключення прямого контакту донора та реципієнтки.

3.7. Суругатне материнство (СМ)

3.7.1. ДРТ методом суругатного материнства здійснюються у відповідності чинного законодавства України.

3.7.2. Подружня пара – реципієнти і суругатна матір складають нотаріально завірений спільний договір щодо здійснення ДРТ методом

сурогатного материнства між подружжям, сурогатною матір'ю та лікувальним закладом (додаток 18).

3.7.3. Подружня пара обстежується у відповідності до визначених показань для проведення лікування ДРТ.

3.7.4. Показанням до сурогатного материнства є:

- відсутність матки (вроджена або набута);
- деформація порожнини або шийки матки при вроджених вадах розвитку або в результаті захворювань, за яких неможливе виношування вагітності;
- синехії порожнини матки, які не підлягають терапії;
- тяжкі соматичні захворювання, за якими виношування вагітності загрожує подальшому здоров'ю або життю реципієнтки, але не впливають на здоров'я майбутньої дитини;
- невдалі повторні спроби ДРТ (4 і більше) при неодноразовому отриманні ембріонів високої якості, перенос яких не призводив до настання вагітності.

3.7.5. Обстеження сурогатної матері здійснюється на загальних підставах для лікування ДРТ.

3.7.6. Сурогатною матір'ю може бути повнолітня дієздатна жінка за умов: наявності власної здорової дитини, її добровільної поінформованої згоди, а також відсутності медичних протипоказань.

3.7.7. Протипоказання для проведення ДРТ методом сурогатне материнства та обсяг обстеження подружньої пари такі ж, як і при проведенні методик ДРТ.

3.7.8. Алгоритм здійснення ДРТ методом сурогатного материнства:

- вибір сурогатної матері;
 - синхронізація менструальних циклів реципієнти та сурогатної матері
- підготовка кріоембріонів;
- процедура перенесення ембріону у матку сурогатної матері;
 - кріоконсервація не використаних ембріонів;

- діагностика вагітності;
- спостереження за перебігом вагітності у СМ;
- визначення спільно з лікуючим лікарем методу, місця родорозрішення, метод вигодовування новонародженого;
- пологи можуть бути партнерськими між реципієнтами та сурогатною матір'ю.

3.7.9. Медична допомога сурогатній матері надається у відповідності до діючих клінічних протоколів.

3.7.10. Медична допомога новонародженому надається у відповідності до вимог наказу МОЗ України від 29.12.2003 №620 «Про організацію надання стаціонарної акушерко-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні».

3.7.11. Батьки дитини, народженої сурогатною матір'ю повідомляють адресу, за якою дитина буде проживати для здійснення патронажу спеціалістами з педіатрії та подальшого спостереження.

3.7.12. Якщо батьками дитини, народженої сурогатною матір'ю, є іноземними громадянами, вони повідомляють адресу тимчасового проживання до моменту оформлення документів та виїзду з країни.

3.7.13. Реєстрація дитини, народженої за допомогою ДРТ методом сурогатного материнства, в тому числі й іноземними громадянами, здійснюється у встановленому чинним законодавством України порядку.

4. Кріоконсервація сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, оваріальної тканини

4.1. Для збереження донорських сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого із яєчка або його придатка кріоконсервація їх здійснюється за Заявою пацієнтів щодо кріоконсервації сперми/ооцитів (додаток 19) та Заявою донорів щодо кріоконсервації сперми,

ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка (додаток 20).

4.2. Кріоконсервація сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка, його придатка, оваріальної тканини проводиться за допомогою програмного кріо обладнання, або вітріфікації за методиками, рекомендованими фірмами, виробниками патентованих живильних середовищ.

4.3. У випадку порушення умов зберігання кріоконсервованих матеріалів внаслідок стихійного лиха, аварії, кримінального нападу лікувальний заклад не несе відповідальності за їх збереження.

4.4. У разі необхідності за бажанням пацієнтів термін кріоконсервації може бути подовжений за окремою заявою донорів.

4.5. При здійсненні кріоконсервації сперми, ооцитів, ембріонів, біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, оваріальної тканини, між пацієнтами та закладом охорони здоров'я складається договір у встановленому порядку.

4.6. Спеціаліст з ембріології проводить заморожування і процедуру розморожування донорського матеріалу, оцінює якість до і після кріоконсервації, забезпечує необхідний режим зберігання та використання біо матеріалу, рекомендованих і апробованих протоколів виробників живильних середовищ.

5. Редукція ембріонів

5.1. З метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень, пов'язаних з багатопліддям, може проводитись маніпуляція із зменшення кількості ембріонів, що розвиваються - редукція ембріонів.

5.2. Редукція ембріонів здійснюється лише за висновком консиліуму спеціалістів щодо необхідності її проведення, в якому приймає участь не менш трьох спеціалістів.

5.3. Кількість ембріонів, які підлягають редукції, визначається пацієнткою за рекомендацією лікаря за письмовою згодою в медичній документації.

5.4. Показання до проведення редукції ембріонів є наявність 3 і більше плодів після застосування ДРТ.

5.5. Протипоказання до проведення редукції ембріонів:

- загроза переривання вагітності;
- гострі запальні захворювання на момент проведення процедури.

5.6.Обстеження пацієнтки для проведення редукції ембріонів здійснюється у відповідності стандартного обстеження гінекологічних хворих для планового оперативного втручання (малі діагностичні та лікувальні втручання) наказу МОЗ України від 28.12.2002 №503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Додатково призначається:

- аналіз крові на гепатити В і С (не пізніше 3 міс.);
- УЗД органів малого тазу.

5.7. Вибір ембріонів, що залишаються і підлягають редукції, повинен проводитись з урахуванням даних ультразвукового обстеження, які характеризують їх стан строком до 10 тижнів вагітності.

5.8. Доступ до ембріонів (трансвагінальний, трансцервікальний, трансабдомінальний) і метод призупинення розвитку плода вибирається в кожному конкретному випадку лікарем.

5.9. Для профілактики багатопліддя впроваджується методика ембріотрансферу одного відібраного ембріона. Решту ембріонів кріоконсервують для використання в наступних циклах.

6. Розсічення блискучої оболонки ембріона

Розсічення блискучої оболонки ембріона (допоміжний хетчінг: перед ембріотрансфером (переносом ембріонів до порожнини матки) у пацієнток старшої вікової групи (35 років і старших), або невдалих попередніх спробах імплантації в лікувальних циклах, може проводитись розсічення блискучої

оболонки ембріона. Ця маніпуляція проводиться з метою підвищення частоти імплантації за рахунок облегшення вилуплення бластоцисти.

7. Преімплантаційна медико-генетична діагностика (ПГД)

7.1. Преімплантаційна генетична діагностика моногенних і хромосомних дефектів у ооцитів та ембріонів на етапі до ембріотрансферу, а також визначення статі ембріону для попередження спадкових захворювань, пов'язаних зі статтю, розроблена як альтернативний метод пренатальної діагностики для жінок, які мають високий ризик народження дітей зі спадковою патологією. Головною перевагою преімплантаційної генетичної діагностики є можливість відмовитися від інвазивних втручань на плодовому яйці та від переривання вагітності у випадку виявлення патології. Дослідження можуть проводитись на полярних тільцях ооцитів та окремих бластомерах ембріона.

7.2. Показання до проведення преімплантаційної діагностики: ризик народження дітей з мутацією будь-якого ізольованого гену або хромосомних аномалій, виявлених в результаті медико-генетичного обстеження (клініко-генетичне обстеження, каріотипування);

7.3. Діагностика проводиться з використанням методів флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

До Наказу МОЗУ № 711

від 23.12.2009 року

8.2. Перелік додатків

1. Заява-зобов'язання подружньої пари щодо застосування ДРТ
2. Договір лікувального закладу та пацієнта/подружжя про надання медичної допомоги методами ДРТ
3. Медична картка подружньої пари
4. Журнал обліку, зберігання та використання сперми пацієнтів
5. Заява-погодження пацієнтки про використання ооцитів

6. Журнал обліку, зберігання та використання ооцитів пацієнток
7. Журнал проведення внутрішньо маткових інсемінацій спермою чоловіка (ІСЧ)
8. Журнал проведення внутрішньо маткових інсемінацій спермою донора (ІСД)
9. Заява- зобов'язання донора ооцитів
10. Заява- зобов'язання донора сперми
11. Заява- зобов'язання донорів ембріонів
12. Анкета донора ооцитів
13. Особиста картка донора ооцитів
14. Реєстраційна картка донора сперми
15. Журнал обліку, зберігання та використання сперми донорів
16. Журнал зберігання та використання кріоконсервованих ембріонів
17. Заява- зобов'язання реципієнтів донорських гамет/ембріонів
18. Спільний договір щодо здійснення ДРТ методом сурогатного материнства між подружжям, сурогатною матір'ю і закладом охорони здоров'я
19. Заява пацієнтів щодо кріоконсервації сперми/ооцитів
20. Заява донорів щодо кріоконсервації сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка

Додаток 1

до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій

Заява**пацієнта/пацієнтів щодо застосування ДРТ**

Заклад охорони здоров'я _____

Я/ми,

жінка

_____ р.н.,

паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,

місце

роботи _____,

чоловік

_____ р.н.,

паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,

місце роботи _____,

проживаю за адресою _____,

тел. _____

за добровільною згодою прошу (просимо) надати медичну допомогу
методами допоміжних репродуктивних технологій з метою лікування
безпліддя: _____

(зазначити методику допоміжних репродуктивних технологій)

Усвідомляю(усвідомлюємо) і погоджуюсь(погоджуємося), що в процесі обстеження та лікування може виникнути необхідність зміни методики допоміжних репродуктивних технологій.

Заявляю(заявляємо), що надаю повну інформацію про спадкові, венеричні, психічні і інші захворювання у родині.

У доступній для розуміння формі ознайомлена(ознайомлені) лікарем

(П.І.Б. лікаря)

З порядком проведення обстеження і лікування ознайомлена/ознайомлені.

Інформована/інформовані про необхідність виконання всіх медичних призначень та своєчасне повідомлення лікаря про будь-які зміни в самопочутті або стані здоров'я під час обстеження, лікування, а також протягом одного місяця після застосування допоміжних репродуктивних технологій про настання чи відсутність вагітності.

Стверджую(стверджуємо), що уважно прочитала(прочитали), зрозуміла(зрозуміли) всю надану інформацію і мала(мали) можливість обговорити з лікарем усі необхідні питання, пов'язані з лікуванням методами допоміжних репродуктивних технологій.

Адреса та телефон, за якими можна повідомити необхідну для нас інформацію:

Жінка _____ Чоловік _____

Дата " __ " _____ 200__ року

Заяву завірено: Керівник закладу охорони здоров'я

Додаток 4

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

Заява

пацієнтки про використання ооцитів

Я, _____, _____ р. н.,
паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,
проживаю за адресою: _____,
свідомо та добровільно даю згоду на використання частини моїх ооцитів у
лікувальних програмах допоміжних репродуктивних технологій для інших
пацієнтів (реципієнтів).

Я погоджуюсь на це за умови, що моє донорство буде компенсовано в межах _____% повної вартості моєї лікувальної програми, уключаючи затрати на медикаменти.

Зобов'язуюсь не встановлювати особу реципієнтки і не претендувати на матеріальні та моральні претензії до неї.

Моє рішення є свідомим і добровільним.

Адреса і телефон, за якими заклад охорони здоров'я може повідомити важливу для мене інформацію:

Підпис пацієнтки (донора Лікар
яйцеклітин) _____

Заяву завірено:

Керівник закладу охорони здоров'я _____

" _____ " _____ 200__р.

Додаток 8

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

Заява донора ооцитів

Я,

_____ р. н.,

паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,

проживаю за адресою _____,

прошу здійснити мені процедуру донації ооцитів за встановленими порядком та методикою.

Я свідомо дозволяю використати мої ооцити в лікувальних програмах допоміжних репродуктивних технологій для інших пацієнтів (реципієнтів) з компенсацією в сумі_____.

Я надала лікарю усі відомі мені дані про стан свого здоров'я, відсутність спадкових, венеричних, психічних захворювань у мене і у моєї родини.

Неперсоніфіковані результати мого обстеження можуть бути повідомлені реципієнтці. Мені роз'яснено порядок проведення процедури.

Інформована, що під час проведення оводонації я повинна виконувати всі призначення лікаря і ретельно дотримуватись його рекомендацій. Я попереджена про те, що при здійсненні програми можуть бути ускладнення, пов'язані з маніпуляціями, застосуванням необхідних препаратів.

Адреса і телефон, за якими Клініка може повідомити важливу для мене інформацію:

Підпис пацієнтки (донора яйцеклітин) _____	Лікар _____
--	-------------

Заяву завірено:

Керівник закладу охорони здоров'я _____

" _____ " _____ 200__ року

М.П.

Додаток 9

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

Заява донора сперми

Я, _____ р. н.,
національність _____,
паспорт: серія _____, № _____,
виданий _____,
проживаю за адресою _____,
тел. _____,
професія _____ місце роботи _____,
**заявляю, що свідомо і добровільно погоджуюсь бути донором сперми для
її використання в лікувальних програмах допоміжних репродуктивних
технологій.**

Інформований, що при проведенні медичного обстеження і співбесіди зі спеціалістами не можна приховувати інформацію про перенесені захворювання, а також про необхідність надавати правдиві відомості про мою спадковість і відповідати на всі питання, поставлені лікарем, а також про необхідність дотримуватися режиму, призначеного мені лікарем, і повідомляти про всі зміни в стані мого здоров'я в період донорства сперми.

Я попереджений, що компенсація за зразок сперми не буде проводитись у процесі донорства, якщо показники спермограми не відповідатимуть нормі.

Попереджений про кримінальну відповідальність за навмисне зараження реципієнток венеричною хворобою, ВІЛ-інфекцією.

Підпис донора

Лікар _____

Заяву завірено:

Керівник закладу охорони здоров'я

" _____ " _____ 200__ року

М.П.

Додаток 10

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

Заява донорів ембріонів

Ми, чоловік, _____, _____ р.н.,
паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,
жінка _____, _____ р.н.,
паспорт: серія _____, № _____, виданий _____,
проживаємо за адресою _____,
просимо провести процедуру донації ембріонів за встановленими порядком
та методикою.

Ми свідомо дозволяємо використати наші ембріони у лікувальних
програмах допоміжних репродуктивних технологій для інших пацієнтів
(реципієнтів) з компенсацією в сумі _____.

Неперсоніфіковані результати нашого обстеження можуть бути
повідомлені реципієнтам.

Адреса і телефон: _____

Підписи подружжя: Лікар _____

Чоловік _____

Жінка _____

Заяву завірено:

Керівник закладу охорони здоров'я _____

" _____ " _____ 200__ року

М.П.

Додаток 16

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

З а я в а

реципієнтів донорських гамет/ембріонів

Я/ми, _____, р.н. (____ повних років) після проведення лікування методом допоміжних репродуктивних технологій за методикою донорських гамет або ембріонів не буду/ не будемо встановлювати особистість донорів.

Адреса і телефон, за якими Клініка може повідомити важливу для мене інформацію: _____

Підпис пацієнтки (пацієнтів)

Лікар _____

Заяву завірено:

Керівник закладу охорони здоров'я _____

" _____ " _____ 200__ року

М.П.

Додаток 17

до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій

Заява

пацієнтів щодо кріоконсервації сперми/ооцитів

Я/ми: _____

/жінка _____

/чоловік _____

Прошу/просимо здійснити кріоконсервацію сперми _____

(П.І.Б. пацієнта) ооцитів _____

(П.І.Б. пацієнтки)

для використання при проведенні лікування допоміжними репродуктивними
технологіями дружині _____

(П.І.Б. дружини)

у необхідний для нас термін часу.

Ми інформовані, що сперма/ооцити /ембріони після
кріоконсервації/розморожування за умови дотримання умов зберігання
можуть виявитися не придатними для використання в лікуванні
допоміжними репродуктивними технологіями.

Адреса та телефон, за якими спеціалісти закладу охорони здоров'я
можуть повідомити важливу для нас інформацію

Підписи: Лікар _____

Жінка _____

Чоловік _____

Дата “__” “_____” 200__ року

від

(дата) _____

Сперма зберігається до _____ Код _____

Підпис ембріолога _____

Додаток 18

*до Інструкції про порядок застосування
допоміжних репродуктивних технологій*

З а я в а

**донорів щодо кріоконсервації сперми, ооцитів, ембріонів та
біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка**

Я/ми _____

Проживаю/проживаємо: _____

Паспорт _____,

Свідомо і добровільно погоджуюся/погоджуємося провести
кріоконсервацію і зберігання:

сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з
яєчка або його придатка *(необхідне підкреслити)*

на термін до “__” “_____”
200__ року, _____

Я/ми інформований/на/ні, що сперма/ооцити/ембріони після кріоконсервації/розморожування за умови дотримання зберігання може виявитися не придатною для використання в лікуванні допоміжними репродуктивними технологіям, а також, що настання вагітності не може бути гарантовано.

Я/ми інформовані, що для продовження терміну зберігання сперми, ооцитів, ембріонів та біологічного матеріалу, отриманого з яєчка або його придатка, необхідно поновити оформлення терміну зберігання.

У разі зміни обставин я/ми письмово повідомимо про зміни умов або термінів зберігання і використання заморожених матеріалів.

По закінченні визначеного терміну зберігання кріоматеріалів зберігання їх буде припинено незалежно від причин.

Адреса та телефон, за якими заклад охорони здоров'я може повідомити важливу для мене інформацію:

Підписи:

Лікар _____

Жінка _____

Ембріолог _____

Чоловік _____

Дата “____” _____ 200__ року

Прошу продовжити зберігання кріоматеріалу на термін до “____”
_____ 200__ року

Дата “____” _____ 200__ року

Підписи:

Лікар _____

Жінка _____

Ембріолог _____

Чоловік _____

Додаток 1. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

ПОСТАНОВА

від 27 грудня 2006 р. N 1849

Київ

Про затвердження Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року

Кабінет Міністрів України **постановляє:**

1. Затвердити Державну програму "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року (далі - Програма), що додається.
2. Міністерствам, іншим центральним органам виконавчої влади, відповідальним за виконання Програми, та Академії медичних наук, Академії педагогічних наук, Раді міністрів Автономної Республіки Крим, обласним, Київській та Севастопольській міським державним адміністраціям щороку до 1 лютого подавати Міністерству охорони здоров'я інформацію про хід виконання Програми для її узагальнення та подання до 20 лютого Кабінетові Міністрів України.

Прем'єр-міністр України

В. ЯНУКОВИЧ

Інд. 28

ЗАТВЕРДЖЕНО

постановою Кабінету Міністрів
України

від 27 грудня 2006 р. N 1849

ДЕРЖАВНА ПРОГРАМА

"Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року

Загальна частина

Людина, її життя та здоров'я є найвищими соціальними цінностями держави, визначеними Конституцією України. Майбутнє держави

обумовлюється комплексом політичних, економічних, соціальних факторів, що впливають на демографічну ситуацію та стан здоров'я населення.

Результати аналізу змін населення за останні 10 - 15 років свідчать про те, що Україна перебуває у стані глибокої демографічної кризи, зумовленої депопуляцією, збільшенням питомої ваги осіб похилого віку і зменшенням середньої тривалості життя. Зазначене негативно впливає на розвиток продуктивних сил, рівень добробуту людей та економічну ситуацію в державі.

Особливе занепокоєння викликає стан репродуктивного здоров'я, яке є невід'ємною складовою частиною здоров'я нації в цілому і має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства. Комплекс заходів, здійснених протягом останніх років у рамках Національної програми "Репродуктивне здоров'я 2001 - 2005", сприяв позитивним змінам у цій сфері. Так, створено службу планування сім'ї, підвищився рівень обізнаності населення щодо здорового способу життя, безпечної статевої поведінки, відповідального батьківства, методів профілактики непланованої вагітності, використання сучасних методів контрацепції.

Спостерігається тенденція до зменшення кількості абортів, зниження рівня материнської та дитячої смертності, однак ці показники залишаються високими і значно перевищують середньоєвропейські. Потребують розв'язання проблеми невиношування вагітності та безпліддя, що є наслідками небезпечної статевої поведінки і причиною значних репродуктивних втрат.

Такий стан справ зумовлює необхідність подальшого здійснення комплексу заходів, спрямованих на поліпшення репродуктивного здоров'я населення.

Аналіз причин виникнення проблеми

Проблеми, що виникають у сфері репродуктивного здоров'я, зумовлені:

незадовільним соціальним становищем громадян, недостатньою увагою до ролі інституту сім'ї, збереження традиційної культури взаємовідносин у сім'ї як основної складової суспільства;

недостатньою соціальною і правовою захищеністю у сфері праці, відсутністю належного контролю за дотриманням правил і норм охорони праці та техніки безпеки; дискримінацією жінок, особливо у сфері приватної підприємницької діяльності, що витісняє їх у низькооплачувані галузі або змушує шукати роботу в тіньовому секторі економіки чи за кордоном;

недосконалістю нормативно-правової бази; смертністю чоловіків працездатного віку, що у 3,6 раза перевищує смертність жінок. Незворотні втрати чоловічого населення у репродуктивному віці позначаються на статевому співвідношенні у суспільстві, зумовлюючи наявність значної кількості одиноких жінок, неповних сімей та дітей-сиріт;

високим рівнем материнської та малюкової смертності, пов'язаним з недостатньою поінформованістю населення щодо здорового способу життя, відповідальної статевої поведінки, планування сім'ї, сучасних стандартів профілактики, діагностики і лікування хвороб репродуктивної системи, а також недостатнім рівнем оснащення сучасним високотехнологічним обладнанням закладів охорони здоров'я та підготовки спеціалістів, що призводить до зниження якості медичної допомоги;

незадовільним станом здоров'я вагітних жінок, що призводить до збільшення кількості ускладнень під час пологів, які спричиняють виникнення хвороб у новонароджених, а також впливають на рівень захворюваності дітей віком до 14 років та дитячої інвалідності;

високим рівнем штучного переривання вагітності (19,1 на 1000 жінок репродуктивного віку), що впливає на фертильність і перебіг наступної вагітності та пологів. Штучне переривання вагітності і пов'язані з ним ускладнення призводять до смерті майже кожної десятої жінки;

незадовільним станом здоров'я підлітків, негативний вплив на яке має поширення порнографії, пропаганда сексуального насильства, широке

рекламування шкідливих звичок (тютюнокуріння, вживання алкоголю, наркотиків);

високим рівнем безпліддя українських сімей, що можна віднести до прямих репродуктивних втрат;

поширеною онкогінекологічною патологією репродуктивних органів, що є однією з основних причин смертності і призводить до втрати значної кількості молодих жінок, які не реалізували свою репродуктивну функцію;

недостатнім рівнем матеріально-технічного забезпечення закладів охорони здоров'я, що надають послуги у сфері репродуктивного здоров'я.

Одним з основних факторів розладу репродуктивного здоров'я населення вважаються інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом, які в підлітковому та дорослому віці нерідко стають причиною безпліддя, невиношування вагітності, онкогінекологічної патології, а також внутрішньоутробного інфікування плода з можливими тяжкими наслідками і навіть вадами розвитку. Прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36 - 40 тис. ненароджених дітей. У зв'язку з високими темпами поширення ВІЛ-інфекції особливої важливості набуває проблема ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, що в свою чергу пов'язана з негативною динамікою збільшення ВІЛ-інфікованих дітей.

Мета та основні завдання Програми

Мета Програми полягає у поліпшенні репродуктивного здоров'я населення як важливої складової загального здоров'я, що значно впливає на демографічну ситуацію та забезпечення соціально-економічного розвитку країни.

Основними завданнями Програми є:

- створення умов безпечного материнства;
- формування репродуктивного здоров'я у дітей та молоді;
- удосконалення системи планування сім'ї;
- збереження репродуктивного здоров'я населення;
- забезпечення ефективного управління виконанням Програми.

Для більш ефективного розв'язання проблеми репродуктивного здоров'я визначені основні групи:

- діти віком до 14 років;
- діти підліткового віку 15 - 17 років;
- молодь у віці 18 - 20 років;
- молоді сім'ї до 35 років;
- вагітні жінки;
- жінки та чоловіки репродуктивного віку.

Пріоритетні напрями виконання Програми

Пріоритетними напрямами виконання Програми є:

у соціально-економічній сфері

- удосконалення нормативно-правової бази з питань охорони репродуктивного здоров'я сім'ї;

- пропагування сімейних цінностей, забезпечення медико-соціальної підтримки молоді сім'ї;

- охорона здоров'я соціально незахищених верств населення;

у сфері освіти

- розроблення та реалізація міжгалузевих стратегій, спрямованих на пропагування, формування і заохочення до здорового способу життя, відповідального батьківства та безпечного материнства;

- інформування населення з питань відповідального ставлення до охорони особистого здоров'я;

- проведення просвітницьких заходів з питань охорони здоров'я, пропагування здорового способу життя, планування сім'ї, зміцнення репродуктивного здоров'я населення, охорони материнства, а також профілактики онкологічних захворювань;

у сфері медицини

- забезпечення посилення профілактичної спрямованості медичних послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я для кожної цільової групи;

впровадження стратегії надання послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я лікарями загальної практики та сімейними лікарями;

забезпечення надання високоякісної медичної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я та планування сім'ї відповідно до протоколів її надання;

забезпечення рівних для чоловіків та жінок умов надання послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я;

розширення доступу до медичних послуг підлітків, а також сільського населення;

розроблення та впровадження новітніх технологій у сфері репродуктивного здоров'я на основі висновків науково-доказової медицини;

поліпшення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони репродуктивного здоров'я;

удосконалення та оптимізація системи планування сім'ї;

розроблення стратегії з питань забезпечення населення засобами запобігання непланованій вагітності;

створення системи підготовки сімейних лікарів і лікарів загальної практики з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї;

включення до навчальних програм переддипломної та післядипломної підготовки фахівців розділів з питань репродуктивного здоров'я і планування сім'ї;

підвищення рівня професійної підготовки фахівців, які надають медичну допомогу у сфері репродуктивного здоров'я;

удосконалення системи управління в закладах охорони здоров'я;
у сфері науки

проведення наукових досліджень з метою:

- виявлення факторів та механізму впливу на збереження і поліпшення репродуктивного здоров'я;

- проведення аналізу щодо стану захворюваності на туберкульоз органів репродуктивної системи;

у сфері управління та контролю за виконанням Програми

моніторинг та оцінка здійснення заходів Програми.

Очікувані результати

Виконання Програми дасть змогу:

знижити рівень:

- материнської смертності на 20 відсотків;
- анемії серед вагітних на 45 відсотків;
- малюкової смертності на 20 відсотків;
- гемолітичної хвороби новонароджених на 20 відсотків;
- підліткової вагітності на 20 відсотків;
- запальних захворювань статевих органів у підлітків 15 - 17 років на 20 відсотків;
- штучного переривання вагітності серед підлітків 15 - 17 років на 20 відсотків;
- штучного переривання вагітності в дорослих жінок на 20 відсотків;
- захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, на 30 відсотків;
- захворюваності на гонорею серед дорослого чоловічого населення на 10 відсотків;
- захворюваності на рак шийки матки на 20 відсотків;
- онкологічної захворюваності молочної залози на 10 відсотків;
- смертності новонароджених від синдрому дихальних розладів на 20 відсотків;

збільшити кількість дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні до шести місяців, до 60 відсотків;

забезпечити антенатальним доглядом 98 відсотків вагітних;

довести рівень впровадження в амбулаторно-поліклінічних педіатричних закладах системи надання послуг "Клініка дружня до молоді" до 90 відсотків;

підвищити рівень використання сучасних засобів запобігання непланованій вагітності на 20 відсотків.

Фінансово-економічне обґрунтування

Фінансування завдань і заходів Програми (додаються) здійснюватиметься в межах видатків, передбачених у державному бюджеті МОЗ та іншим органам виконавчої влади, що беруть участь у виконанні Програми, бюджетах Автономної Республіки Крим, областей, м. Києва та Севастополя, а також за рахунок інших джерел.

Обсяг фінансування Програми з державного бюджету становить 455165,7 тис. гривень, з місцевих бюджетів - 295135,2, з інших джерел - 10709,6 тис. гривень.

Додаток 2. Реалізація, моніторинг та оцінка виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015»



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Н А К А З

11.09.2009

м. Київ

№ 671

**Про створення Групи технічного супроводу з
питань реалізації, моніторингу та оцінки
виконання заходів Державної програми
«Репродуктивне здоров'я нації» на період до
2015 року»**

З метою забезпечення дієвого механізму реалізації та проведення моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 1849 від 27.12.2006,

НАКАЗУЮ:

2. Створити Групу технічного супроводу з питань реалізації, моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року».

3. Затвердити персональний склад Групи технічного супроводу з питань реалізації, моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», що додається.

4. Затвердити Положення про Групу технічного супроводу з питань реалізації, моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», що додається.

5. Забезпечити щорічну звітність з досягнення очікуваних показників Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», що додається.

6. Затвердити форму щорічного електронного звіту про виконання завдань і заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» відповідно до розроблених таблиць, що додається.

7. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити щорічно подання звітності відповідно до форм щорічного електронного звіту про виконання завдань і заходів та щорічну звітність з досягнення очікуваних показників Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», затверджених цим наказом.

8. Контроль за виконанням наказу покласти на заступника Міністра В.В. Лазоришинця.

ПОЛОЖЕННЯ

про Групу технічного супроводу з питань реалізації, моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»

1. Група технічного супроводу з питань реалізації, моніторингу та оцінки впровадження заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» (надалі – Група технічного супроводу) є робочим органом Міністерства охорони здоров'я України (далі - МОЗ України), що здійснює технічний супровід виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року».

2. Основною метою створеного робочого органу є забезпечення дієвого механізму реалізації заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» відповідно до спільного наказу МОЗ України та Академії медичних наук України (далі - АМН України) від 04.07.07 № 372/34 "Про затвердження плану реалізації заходів щодо забезпечення виконання Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" "на період до 2015 року" та проведення моніторингу і оцінки виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року».

3. Основними завданнями Групи технічного супроводу є:

- забезпечення роботи мультидисциплінарних груп з питань удосконалення, розроблення, перегляду нормативно-правових документів з питань репродуктивного здоров'я населення, передбачених Державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»;
- надання технічної допомоги з питань техніко-економічних обґрунтувань проведення закупівель товарів, визначених Державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» ;
- забезпечення ефективної взаємодії між суб'єктами, що беруть участь у реалізації заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»;
- організація та підготовка засідань Координаційної Ради з питань виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»;
- проведення моніторингу та оцінки виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» як на національному, так і на обласному/регіональному рівні, в тому числі – моніторинг виконання наукових робіт, передбачених Державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»;
- підготовка щорічного звіту (та на вимогу) про стан виконання заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року»;
- координувати роботу експертних груп з розроблення, перегляду та удосконалення нормативно-правових документів з питань репродуктивного здоров'я населення, передбачених у Державній програмі «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» та надавати пропозиції щодо залучення в установленому порядку до роботи в них посадових осіб центральних та місцевих органів влади, органів місцевого самоврядування, підприємств, установ та організацій усіх форм власності, вчених, провідних фахівців галузі, представників об'єднань громадян (за згодою);

- забезпечення поширення інформації в засобах масової інформації, офіційному сайті МОЗ України щодо стану виконання заходів Державної програми;

- надавати пропозицій до МОЗ України щодо внесення змін до Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» та удосконалення системи моніторингу та оцінки Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року» .

4. Група технічного супроводу, враховуючи покладені на неї завдання, має право:

- отримувати необхідні матеріали та інформацію від виконавців заходів Державної та обласних програм з репродуктивного здоров'я – МОЗ, АМН, Міносвіти, Мінсім'їмолодьспорту, Держкомтелерадіо, Держкомстату України, АР Крим, обласних держадміністрацій, держадміністрацій міст Київ та Севастополь;

- залучати до роботи Групи технічного супроводу відповідних фахівців для вирішення проблемних питань з реалізації заходів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року».

5. Група технічного супроводу має в своєму складі Голову, заступника голови, секретаря та членів групи.

6. Організаційною формою роботи Групи технічного супроводу є засідання, які проводяться у разі виникнення необхідності.

7. Рішення Групи технічного супроводу приймаються простою більшістю голосів, засідання оформлюється протоколом, що має бути підписаний Головою , членами групи та секретарем.

8. Організаційне забезпечення діяльності Групи технічного супроводу здійснює Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика.

9. Координацію діяльності Групи технічного супроводу здійснює Департамент материнства, дитинства та санаторного забезпечення МОЗ України.

Щорічна звітність з досягнення очікуваних показників Державної програми

"Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року"

Завдання програми, показники та їх визначення	Зміна показника	Базовий рівень (2006)	Очікувані показники 2009 року	Досягнуті показники 2009 року	Очікувані показники 2010 року
Завдання 1. Забезпечення безпечного материнства					
Показник 1 Рівень материнської смертності (на 100 000 народжених живими)	20%	17,2	16,1		14,5
Показник 2 Рівень анемії серед вагітних (на 100 вагітних)	45%	33,0	28,0		27,8
Показник 3 Рівень малюкової смертності (до року на 1000 живонароджених)	20%	9,8	9,2		9,0
Показник 4 Рівень гемолітичної хвороби новонароджених (плоди, починаючи з 1000 г, що мали ГХ на 1000 народжених живими)	20%	8,0	7,6		7,6
Показник 5 Смертність новонароджених від синдрому дихальних розладів (кількість смертей від РДС на 1000 народжених живими)	20%	1,08	1,02		1,0
Показник 6 Кількість дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні до шести місяців, (кількість дітей, що отримує годування до 6 місяців на 100 дітей, що досягли 1 року та хоча б певний час вигодовувалися грудьми)	60%	47%	51%		52%
Показник 7 Аntenатальний догляд (кількість тих, що встали на облік до 12 тижнів до всіх зареєстрованих вагітностей)	98%	89%	92%		92%
Завдання 2. Формування репродуктивного здоров'я у дітей та молоді					
Показник 8 Рівень підліткової вагітності (кількість пологів та абортів юнок 15-17 років на 1000 жіночого населення віком 15-17 років)	20%	13,7	12,9		9,6
Показник 9 Рівень запальних захворювань статевих органів у підлітків 15—17 років (кількість захворювань у юнок 15-17 років на 1000 жіночого населення віком 15-17 років)	20%	150,0	140,0		140,1
Показник 10 Рівень впровадження в амбулаторно-поліклінічних педіатричних закладах системи надання послуг "Клініка дружня до молоді"	90%	5,0%	10%		25%

Показник 11 Рівень штучного переривання вагітності серед підлітків 15—17 років (кількість абортів юнок 15-17 років на 1000 жіночого населення віком 15-17 років)	20%	4,8	4,5		4,5
Завдання 3. Удосконалення системи планування сім'ї					
Показник 12 Рівень використання сучасних засобів запобігання непланованій вагітності (кількість жінок, що отримують ВМЗ та ГО на 1000 жінок репродуктивного віку)	20%	294,0	309,0		308,6
Показник 13 Рівень штучного переривання вагітності (кількість абортів у державних структурах на 1000 жінок репродуктивного віку)	20%	19,1	18,0		18,0
Завдання 4. Збереження репродуктивного здоров'я населення					
Показник 14 Рівень інфекцій, що передаються статевим шляхом (кількість чоловіків та жінок старших за 18 років із зареєстрованим сифілісом на 100 000 населення старшого за 18 років)	30%	48,4	43,9		43,1