

Лечение бесплодия методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ короткий протокол с агонистами гонадотропного релизинг гормона (агонистами-ГнРГ)

Цель проведения
процедуры/вмешательства: наступление
беременности



Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства



Показания для проведения процедуры/вмешательства:



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

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
- врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов и вынашивание беременности;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, препятствующие имплантации эмбрионов;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации на момент начала процедуры (за исключением случаев планирования отсроченного материнства).



Перечень основных диагностических мероприятий:



определение группы крови и резус-фактора;
клинический анализ крови, включая время свертываемости;
анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С;

исследование на инфекции (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреоплазма, микоплазма, гонорея, трихомониаз, токсоплазмоз, краснуха);
определение в крови пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона, ТТГ, на 3-5 день менструального цикла;
биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок, мочевины, креатинин);

коагулограмма (протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген);
исследование на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища;
цитологическое исследование мазков шейки матки;

ОАМ;
ультразвуковое исследование органов малого таза;
ультразвуковое исследование молочных желез;
исследование состояния матки и маточных труб методом гистеросальпингографии и и/или лапароскопии;

ФГ/обзорная рентгенография грудной клетки;
ЭКГ;
осмотр терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности с предоставлением заключения;
справка с центра психического здоровья.



- анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С;
- определение группы крови и резус-фактор;
- спермограмма, морфологическое исследование эякулята;
- микроскопия мазка из уретры;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Для женщины:

определение в крови эстрадиола, прогестерона, кортизола, трийодтиронина, тироксина, дегидроэпиандростендиона сульфата, антимюллеровского гормона;

обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител

волчаночный антикоагулянт, гемостазиограмма

бактериологический посев из цервикального канала и определение чувствительности к антибиотика

онкомаркеры

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;

гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия;

консультация генетика, кариотипирование

консультация других специалистов по показаниям с предоставлением заключения.

Для мужчин:

обследование на ЛГ, ФСГ, тестостерон, пролактин, тест на простатспецифические антитела

инфекционное обследование (хламидиоз, уро- и микоплазмоз, вирус простого герпеса, цитомегалия);

бактериологический посев спермы (или секрета предстательной железы);

гипоосмолярный тест и флотация спермы (при некроспермии);

исследование кариотипа и другие генетические исследования

исследование секрета предстательной железы

ультразвуковое исследование органов мошонки, органов малого таза

MAR-тест (определение выключенных из оплодотворения сперматозоидов)

консультация уролога-андролога

Методика проведения процедуры/вмешательства

При индукции суперовуляции могут использоваться следующие группы препаратов:

- ✓ селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов;
- ✓ гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин, фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин/рекомбинантный); агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона);
- ✓ антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, соматотропные гормоны, антиэстрогены и другие

Порядок главных этапов выполнения:

- десенситизация гипофиза с 1-3 дня цикла до пункции агонистами ГнРГ;
 - стимуляция суперовуляции препаратами гонадотропинами (с 2-5 день менструального цикла);
 - введение триггера – хорионического гонадотропина за 32-36 часов до пункции;
 - пункция яичников на 12-22 день от начала стимуляции яичников;
 - перенос эмбрионов на 2-6-й день после пункции;
 - поддержка беременности 14 дней. Осуществляется после пункции, заканчивается после того, как будет сделан контрольный ХГч 14 дней после переноса;
 - контроль беременности по УЗИ на 21 день после переноса эмбрионов;
- NB!** Общая длительность протокола примерно 20-50 дней.

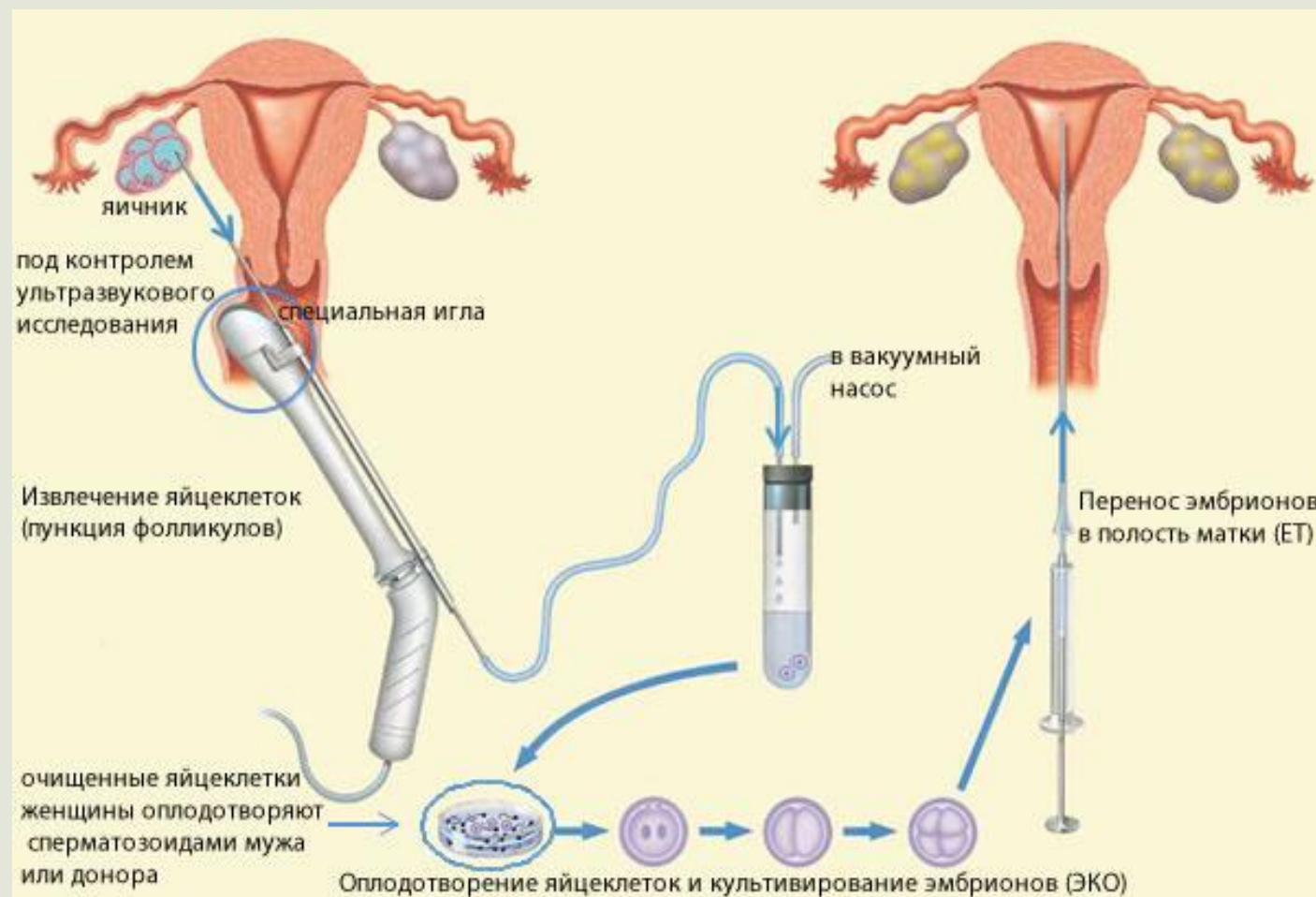
Этапы проведения ЭКО

- пункция фолликулов после стимуляции суперовуляции для получения ооцитов;
- оценка ооцит-кумулюсного комплекса;
- подготовка сперматозоидов для ЭКО;
- инсеминация яйцеклеток обработанной спермой;
- отсутствие прямых показаний к ИКСИ.



Пункция фолликулов:

Врачебная часть: проводят под общей анестезией, иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.



Оценка ооцит-кумулюсного комплекса:

Эмбриологическая часть: полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа для обнаружения яйцеклеток. Визуально производится оценка ооцит-кумулюсного комплекса. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости в специальной среде с буфером, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Чашки с яйцеклетками помещают в CO₂-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37-37,5 С и содержание CO₂ в атмосфере 5-6 %.



Подготовка сперматозоидов для процедуры ЭКО:

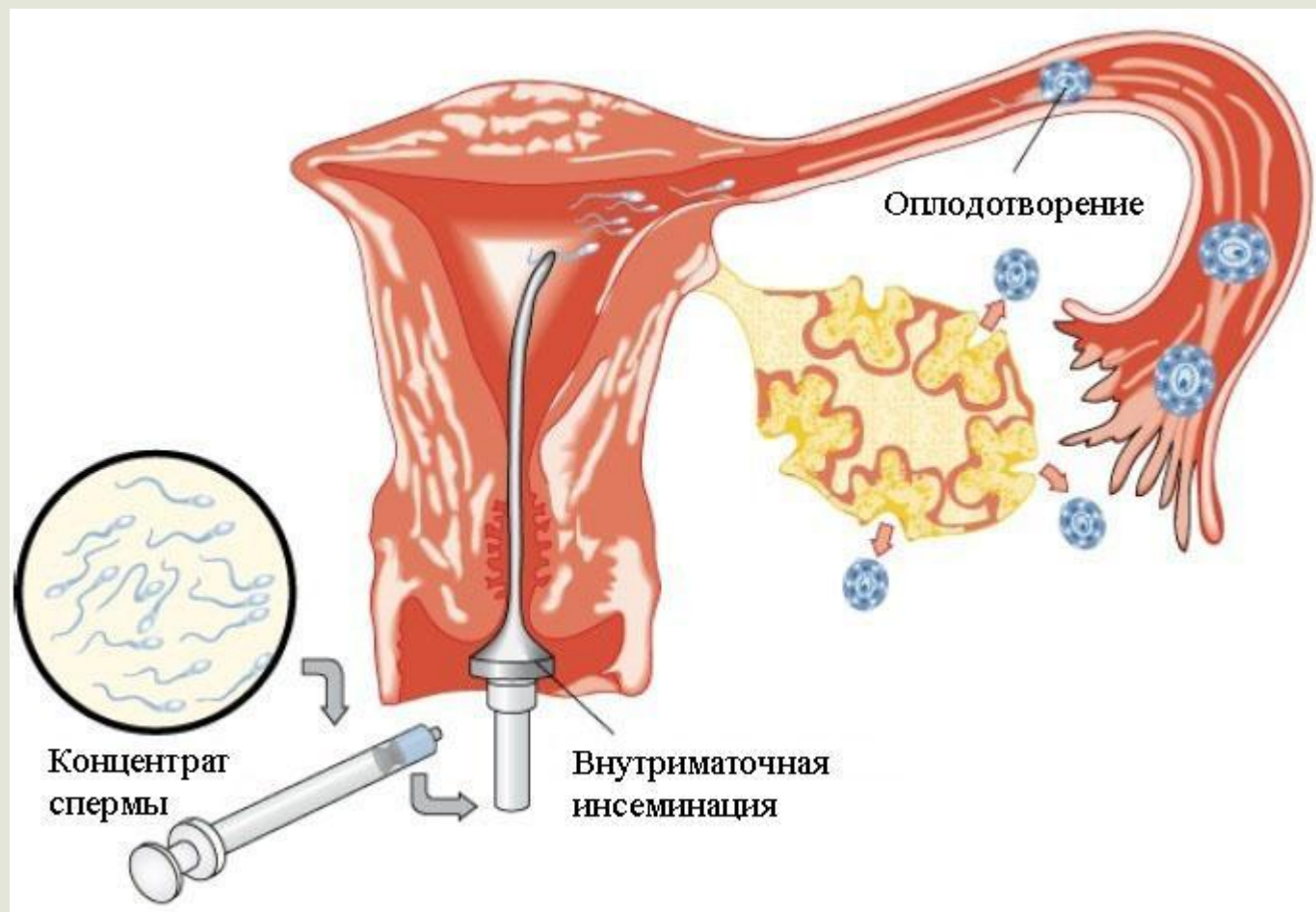
- оценка качества спермы в эякуляте, используя камеру Маклера. Оценивается подвижность сперматозоидов, и проводится подсчет концентрации сперматозоидов категории А+В;
- провести обработку сперматозоидов специальными средами;
- произвести конечную оценку качества сперматозоидов в обработанной среде. Подсчитать концентрацию сперматозоидов категории А+В в камере Маклера



Инсеминация яйцеклеток обработанной спермой:

· день оплодотворения считается нулевым днем. Оплодотворение проводится обработанной спермой через 2-6 часа после получения яйцеклеток. Для обычного оплодотворения используется приблизительно 50 – 100 тысяч сперматозоидов на каждую яйцеклетку;

· чашка с яйцеклетками и сперматозоидами находятся в инкубаторе до утра следующего дня, где температура и подача CO₂ выдерживаются 37-37,5о С и 5-6% соответственно. Утром следующего дня производится оценка наличия оплодотворения.



Оплодотворение

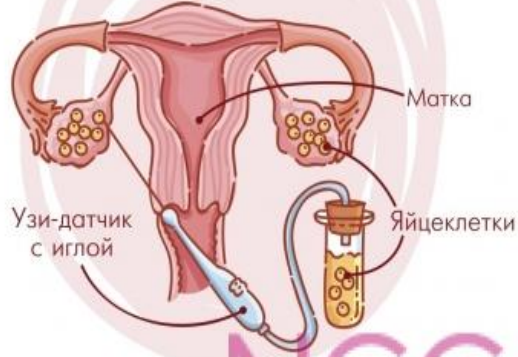
1

Стимуляция суперовуляции



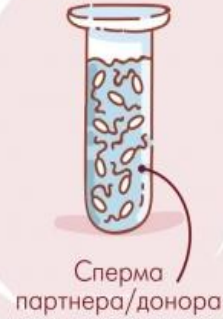
2

Пункция фолликулов



3

Подготовка спермы



4а

ЭКО



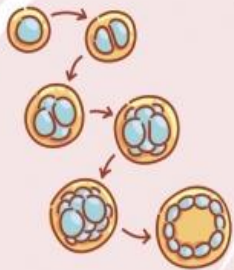
4б

ИКСИ



5

Культивирование



*

Преимплантационная генетическая диагностика



6

Перенос эмбриона



7

Результат ХГЧ

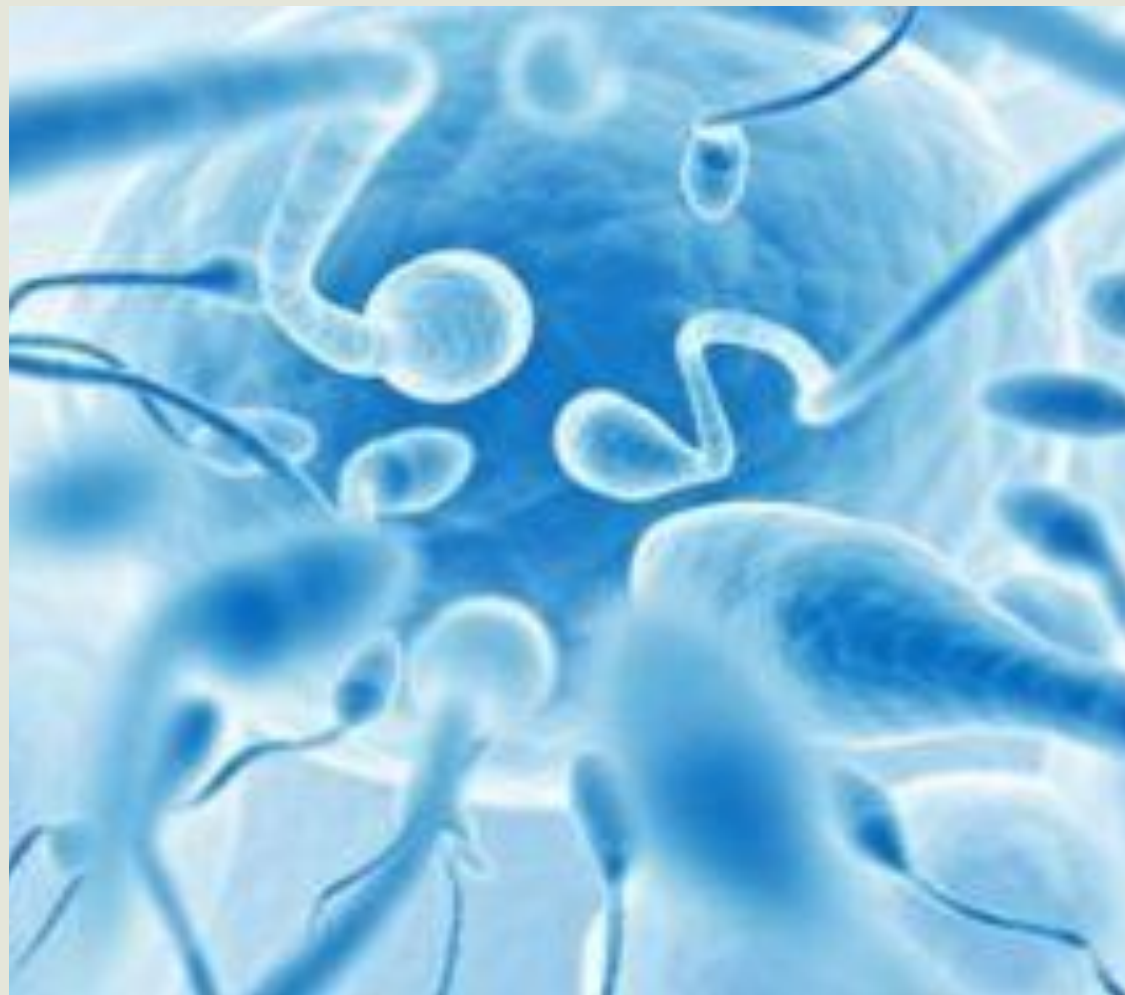


Необходимые условия для проведения ИКСИ:

- получение подвижных сперматозоидов, пригодных для оплодотворения;
- наличие качественных ооцитов у женщины (зрелые ооциты, наличие первого полярного тельца);
- наличие оборудования, сред и расходных материалов для проведения ИКСИ.

Показания к проведению ИКСИ:

- олигозооспермия - снижение концентрации сперматозоидов менее 15 млн./мл;
- астенозооспермия - менее 25% активноподвижных сперматозоидов в 1 мл эякулята;
- тератозооспермия - менее 4% сперматозоидов нормального строения;
- сочетанная патология спермы (возможно различное сочетание изменений в концентрации, подвижности и строения сперматозоидов, что значительно снижает оплодотворяющую способность спермы);
- наличие антиспермальных антител в эякуляте (MAR-тест более 50%), которые препятствуют естественному оплодотворению даже в случаях нормальной концентрации сперматозоидов.
- неудачные предыдущие попытки ЭКО в анамнезе.



Этапы проведения ИКСИ

- пункция фолликулов после стимуляции суперовуляции для получения ооцитов;
- денудация ооцитов;
- подготовка сперматозоидов для ИКСИ;
- иммобилизация сперматозоида;
- аспирация сперматозоида в иглу (инжектор);
- закрепление ооцита на присоске (холдинге);
- введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки;



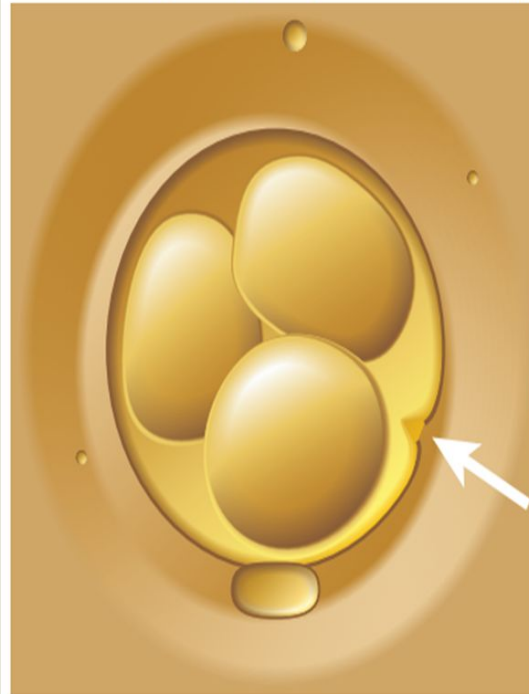
Эмбриологическая часть:

- 1) **Полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа** для обнаружения яйцеклеток. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Посуду с яйцеклетками помещают в CO₂-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37 -37,5° С и содержание CO₂ в атмосфере 5-6 %.
- 2) **Денудация ооцитов** проводится через 2-4 часа после ТВП. Денудирование ооцитов следует проводить, избегая сильного механического воздействия (риск разрыва оболочки клетки, повреждение мейотического веретена деления и искусственного разделения цитоплазмы). Денудированные (очищенные) ооциты помещают в микрокапли со средой для проведения ИКСИ. Инжектирование проводится не ранее, чем через 30 минут после денудации.
- 3) **Подготовка сперматозоидов для ИКСИ.** Суспензию сперматозоидов для ИКСИ добавляют в специальные среды непосредственно перед началом проведения микроманипуляции .
- 4) **Иммобилизация сперматозоида.** Выбрать сперматозоид правильной морфологии, и иммобилизовать его двумя-тремя поперечными движениями инъекционной пипетки, прижимая хвост ко дну чашки или с помощью лазера.
- 5) **Аспирация сперматозоида в иглу.** Сперматозоид аспирировать в иглу со стороны хвоста, остановить движение жидкости в пипетке.
- 6) **Закрепление ооцита на присоске.** Переместить чашку так, чтобы капля с ооцитом была в фокусе. Ооцит фиксируют присоской.
- 7) **Введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.** Инъекция сперматозоида проводится путем введения пипетки через оболочку до середины цитоплазмы яйцеклетки. Перенести инжектированные ооциты в среду для культивирования.
- 8) **Вспомогательный хэтчинг** – методика, применяемая для улучшения имплантации эмбрионов в эндометрий матки путем надрезания наружной оболочки эмбриона.

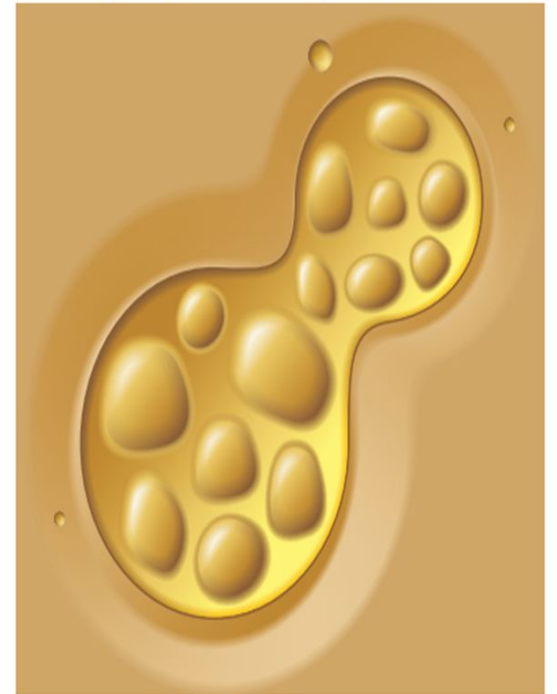
Показания к применению ВХ:

- возраст пациентки превышает 37 лет;
- повышенный базальный уровень ФСГ (> 10);
- предыдущие безуспешные попытки ЭКО;
- утолщенная или уплотненная наружная оболочка эмбриона.

Так выглядят под микроскопом эмбрионы после проведения лазерного хэтчинга.



Стрелкой показано маленькое отверстие на оболочке эмбриона.



Вылупляющаяся бластоциста на 5-е сутки культивирования после вспомогательного хэтчинга.

Методика проведения переноса эмбриона(ов) в полость матки

Перенос эмбрионов возможен через цервикальный канал или трансмиотрально при наличии специальными катетерами для переноса. Основная задача переноса состоит в ведении эмбриона(ов) в верхнюю треть полости матки в среде для переноса или среде дальнейшего культивирования. Для лучшего контроля процедуры, возможен контроль УЗИ. Возможен перенос не более 3 эмбрионов.



Индикаторы эффективности: наступление беременности,
рождение здорового ребенка



Источники и литература

Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗСР РК, 2016

- 1) Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения 18 сентября 2009 года (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.04.2012) № 193-IV ЗРК
- 2) Кодекс Республики Казахстан от 26 декабря 2011 года № 518-IV «О браке (супружестве) и семье».
- 3) Приказ МЗ РК № 627 от «30» октября 2009 года «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»
- 4) Приказ МЗ РК № 162 от «30» марта 2011 года «Об изменениях и дополнениях в Приказ №627».
- 5) Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Боярский К.Ю., Гайдуков С. Н.
- 6) Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. Гинекология №3. Том 11. 2009г. Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П.
- 7) Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия. И.В. Загребельная. Международный медицинский журнал. 2010 г №1.
- 8) Синдром поликистозных яичников. Тактика лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ. О.Ф.Серова, Н.В.Зароченцева. Гинекологическая эндокринология. Том7, №9. 2005г.
- 9) К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин. В.В. Каминский, С.И. Жук, Н.А. Синенко, А.В. Каминский. Репродуктивное здоровье женщины. 2(36)2008г.
- 10) Тактика ведения больных с синдромом «пустых» фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения. Палиева Наталья Викторовна. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2005 г.
- 11) Модифицированный протокол циклов ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. А.М.Феськов, В.В. Лазуренко, О.В.Мерцалова, И.А.Феськова. УДК:618.177-02:616.43:611
- 12) Совершенствованбие методов диагностики и лечения в гинекологии. Кудайбергенов Т.К., Султанова Ж.У., Манасова И.К. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 177-178.
- 13) Особенности вспомогательных репродуктивных технологий при некоторых гинекологических заболеваниях. Локшин В.Н. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 185-187.
- 14) Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности Сидельникова Н.М. Гинекология.– 2002.– №4.
- 15) Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Revelli A1,2, Pettinau G3, Basso G4, Carosso A5, Ferrero A6, Dallan C7, Canosa S8, Gennarelli G9,10, Guidetti D11, Filippini C12, Benedetto C13. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Jul 25;13:77. doi: 10.1186/s12958-015-0222-6