

БЕЗПЛІДНИЙ ШЛЮБ

Булавенко О.В.

Доцент кафедри акушерства та гінекології №2

Безплідним шлюбом вважається стан, при якому настання вагітності не відбувається протягом року регулярного статевого життя без застосування засобів контрацепції за умов, що подружжя знаходяться у дітородному віці (15-45 років).

(ВОЗ, 1986)

Термін 1 рік – встановлений статистично: доведено, що у 30% здорових подружніх пар вагітність настає в перші три місяці спільного життя, ще у 60% - протягом наступних семи, у залишившихся 10% - через одинадцять-дванадцять місяців після початку статевого життя. Таким чином, рік - достатній термін для того, щоб оцінити фертильність подружньої пари.

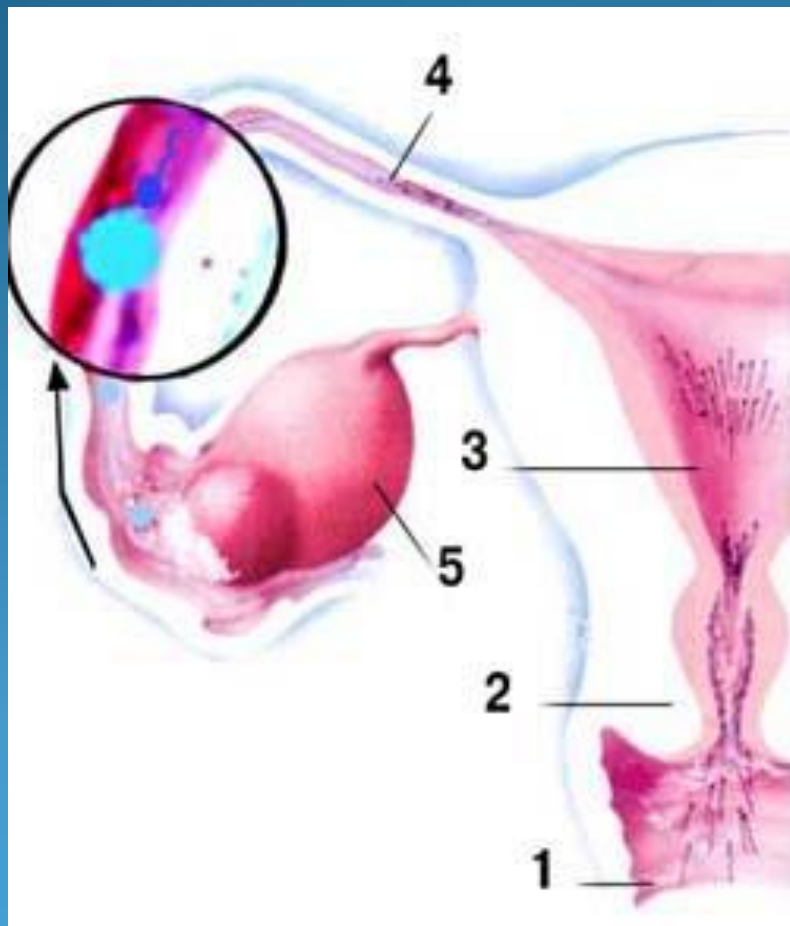
Умови настання вагітності

Дозрівання та розрив фолікулу.

Безперешкодне попадання яйцеклітини по трубі в матку.

Готовність матки до прийняття заплідненої яйцеклітини та забезпечення її розвитку

ЗЛИТТЯ СПЕРМАТОЗОЇДА І ЯЙЦЕКЛІТИНИ В МАТКОВІЙ ТРУБІ (ЗАПЛІДНЕННЯ)



- 1 - піхва;
- 2 - шийка матки;
- 3 - порожнина матки;
- 4 - маткова труба;
- 5 - яєчник.

Форми безпліддя

Жіноче (40%-60%):

- первинне
- вторинне

Чоловіче

Поєднане (20%-25%)

Нез'ясованого генезу

Причини первинного безпліддя у жінок:

Недорозвиненість статевих органів жінки (інфантилізм), аномалії їх розвитку та супутні їм гормональні порушення;

Неправильне положення матки, яке створює несприятливі умови для запліднення, механічні перешкоди;

Функціональна недостатність статевих залоз, яка проявляється у вигляді порушень менструального циклу.

Причини вторинного безпліддя

- Запальні захворювання органів статеві системи жінки
- Запальні захворювання маткових труб та яєчників (сальпінгоофорит), шийки матки (ерозія, ендocerвіцит), піхви (вагініт, вагіноз)
- Статеві інфекції: гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, мікоплазмоси, герпесвірусна та цитомегаловірусна інфекції та інші
- Ускладнення після абортів
- Пухлини статевих органів, ендометріоз
- Травматичні пошкодження промежини, післяопераційні ускладнення
- Захворювання залоз внутрішньої секреції (ендокринні захворювання)
- Загальні виснажуючі захворювання та хронічні інтоксикації (алкоголь, наркотики, нікотин, шкідливе виробництво та ін.)
- Іонізуюче випромінювання, радіація
- Неповноцінне харчування
- Біологічна несумісність (імунологічне безпліддя)

Фактори жіночого безпліддя

Ендокринний

Матковий

Трубно-перітонеальний

Шийковий

Форми жіночого безпліддя

Ендокринне, пов'язане з порушенням овуляції (35-40%)

Трубне (20-30%)

Гінекологічні захворювання (15-25%)

Імунологічні проблеми (2%)

Не з'ясованого генезу (5-15%)

Класифікація безпліддя, складена ВООЗ на основі причин, що перешкоджають виникненню вагітності

Причини безпліддя у жінок:

- Сексуальні порушення
- Гіперпролактинемія
- Органічні поразки гіпоталамо-гіпофізарної області
- Аменорея з високим рівнем ФСГ
- Аменорея з достатнім змістом ендogenous естрогену
- Аменорея з низьким змістом ендogenous естрогену
- Олігоменорея
- Нерегулярний менструальний цикл і/або овуляція
- Ановуляція з регулярними менструальний-подібними кровотечами
- Природжені аномалії
- Двостороння оклюзія маткових труб
- Спайковий процес в малому тазу
- Ендометриоз
- Придбана патологія матки або цервікального каналу
- Придбана патологія маткових труб
- Придбана патологія яєчників
- Генітальний туберкульоз
- Ятрогенний чинник
- Системні захворювання
- Причина не встановлена (не зроблена лапароскопія)
- Негативний посткоїтальний тест
- Відсутність видимої причини безпліддя

Класифікація безпліддя, складена ВООЗ на основі причин, що перешкоджають виникненню вагітності

Причини безпліддя у чоловіків:

- Сексуальні і/або еякуляторні порушення
- Імунологічний чинник
- Відсутність видимої причини безпліддя.
- Ізольована патологія насінної плазми.
- Ятрогенний чинник
- Системне захворювання
- Природжена аномалія.
- Придбана поразка яєчок
- Варікоцеле
- Інфекція додаткових статевих залоз
- Ендокринний чинник
- Ідіопатична олігозооспермія
- Ідіопатична астенозооспермія
- Ідіопатична тератозооспермія
- Обструктивна азооспермія
- Ідіопатична азооспермія

Клініко-патогенетичні форми ендокринних порушень у жінок

I група - гіпоталамо-гіпофізарна недостатність:

- гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпоталамічного генезу;
- гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпофізарного генезу;
- гіпогонадотропний гіпогонадизм, обумовлений гіперпролактинемією.

II група — гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція:

- олігоменорея, недостатність функції жовтого тіла, нормогонадотропна аменорея;
- синдром полікістозних яєчників центрального генезу.

III група — яєчникова недостатність:

- синдром передчасного виснаження яєчників;
- синдром резистентних яєчників;
- дісгенезія гонад;
- синдром постоваріоектомії, променевого пошкодження яєчників;
- синдром полікістозних яєчників яєчникового генезу.

IV група — дисфункція кори наднирників:

- синдром полікістозних яєчників наднирковозалозного генезу.

V група — гіпотиреоз:

- гіпотиреоз — аменорея — галакторея — гіперпролактинемія (синдром Ван — Вік — Росс — Генес);
- гіпотиреоз з порушеннями менструального циклу за типом олігоменореї, недостатністю функції жовтого тіла.

Базове обстеження пацієнтів з безпліддям

- Анамнез
- Клінічне обстеження
- Гормональний скринінг – ФСГ, ЛГ, Е2
- УЗД органів малого тазу
- Перевірка прохідності маткових труб
- Спермограма
- Інфекційний скринінг

Базове обстеження пацієнтів з безпліддям

Анамнестичні дані:

Тривалість безпліддя

Наявність болю

Родинний анамнез

Характер менструації

Вік менархе

Статеве життя

Перенесені захворювання

Базове обстеження пацієток з безпліддям

Клінічне обстеження:

- Тип тілобудови
- Ступінь овоłosіння
- Ступінь розвитку молочних залоз
- ІМТ (маса тіла (кг)/зріст(см))
- Гінекологічний огляд

Базове обстеження пацієнтів з безпліддям

Гормональний скринінг:

На 2-3 день
менструального
циклу – рівні ФСГ,
ЛГ, Е2

При необхідності –
пролактин,
тестостерон, Т4,
ТТГ, ДГА-сульфат,
17-ОП на 2-3 день
м.ц., при аменореї –
на будь-який день

Перевірка прохідності маткових труб:

Гістеро-
сальпін-
гографія

Ехо-
гістеро-
сальпін-
гографія

Лапаро-
скопія

Ферти-
лоскопія

Базове обстеження пацієнтів з безпліддям

УЗД-дослідження на 5-7 день м.ц.:

- Кількість фолікулів в яєчниках
- Розміри та об'єм матки
- Оцінка функціонального стану ендометрію
- Виключення патології органів малого тазу (міом, кіст та ін.)
- Оцінка домінантного фолікулу, овуляції, розмірів та форми жовтого тіла (у відповідні фази менструального циклу)

Базове обстеження пацієнтів з безпліддям

Інфекційний скринінг:

- Оцінки ступеня чистоти піхви
- Мазок з цервікального каналу (ПЦР-діагностика)
- Дослідження крові на наявність IgM та IgG до збудників токсоплазмозу, вірусів герпесу 1 та 2 типів, краснухи, цитомегаловірусу (при необхідності до хламідій, мікоплазм, уреоплазм)

Обстеження чоловіка:

- Спермограма (3 рази на місяць)
- Інфекційний скринінг
- MAR-тест (реакція змішування антиглобулінів)

**Після встановлення діагнозу безпліддя
термін обстеження, консервативного
та оперативного лікування без
застосування методів ДРТ не повинен
перевищувати 2-х років у пацієнток
до 35 років та 1-го року у пацієнток
після 35 років!**

Алгоритм лікування різних форм безпліддя (на основі рекомендацій проф. В.К.Чайки, 2001)

Ановуляція



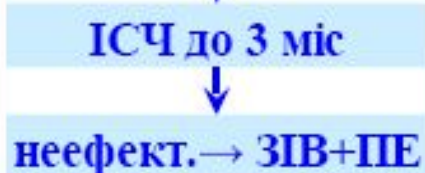
Трубного походження



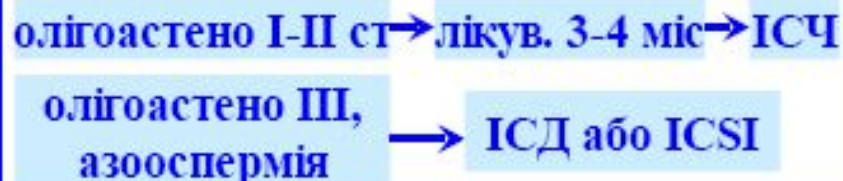
Маткового походження



Нез'ясованого генезу



Чоловічий фактор



Шийковий фактор



Інші форми



**ОСНОВНИЙ ПРИНЦИП
ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОГО
БЕЗПЛІДДЯ-
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕСУ
ОВУЛЯЦІЇ**

1-Й ЕПАП. Підготовча корекція виявлених порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи, наднирників, щитовидної залози. В залежності від характеру та форми порушень проводять:

- замісну терапію (при ГН и яєчниковій недостатності — естрогенами та гестагенами; при гіпотіреозі — препаратами щитовидної залози);
- пригнічення патологічної активності (парлоделом або АГ);
- регулюючу та коригуючу терапію (при дисфункції наднирників — глюкокортикоїди, при дисфункції ГГС — дифенін).

2-Й ЕТАП. Індукція овуляції

ІНДУКЦІЯ ОВУЛЯЦІЇ

Індукція овуляції - це складна система дії (в першу чергу, лікарських препаратів, що містять гормони), на рецептори статевих залоз з метою створення в жіночому організмі умов, що сприяють виходу яйцеклітини з фолікула. Цей метод лікування використовується при ановуляції за умов збереженої прохідності хоч би однієї маткової труби і, природно, нормозооспермії

УМОВИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ

1. Прохідні маткові труби.
2. Відсутність внутрішньоматкової патології
3. Задовільна якість сперми - відсутність чоловічого чинника безпліддя.
4. Відсутність гострого запального процесу будь-якої локалізації.
5. Заповнення інформованої угоди на стимуляцію овуляції.

Препарати для стимуляції овуляції

**Прямі індуктори овуляції – заміщують
ендогенні гонадотропіни:**

Сечові гонадотропіни (Хумегон, Меногон, Менопур – співвідношення ФСГ та ЛГ – 1:1, по 75 та по 150 МО);

Хоріонічний гонадотропін (Профазі, Хорагон, Прегніл-500, 1000, 1500 та 5000 МО ЛГ)

Рекомбінантні гонадотропіни, не мають домішок ЛГ (Пурегон-50, 100, 150 МО ФСГ, Гонал-Ф -75 та 150 МО ФСГ)

Препарати для стимуляції овуляції

Непрямі індуктори:

Антиестрогени (Клостилбегіт, Кломід);

Аналоги гонадоліберину (Лютрелеф 3,2 мг
вводити в пульсуючому режимі протягом 1
хвилини)

Схеми індукції овуляції

Сечові гонадотропіни та рекомбінантні гонадотропіни вводять з 3-5 дня менструального циклу або МПР в/м 1 в день, в один той самий час (добова доза 100 150МО).

Кломіфенцитрат - 50,100 або 150 мг на добу, з 5 по 9 день менструального циклу або МПР per os, протягом 3 місяців.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ



АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ



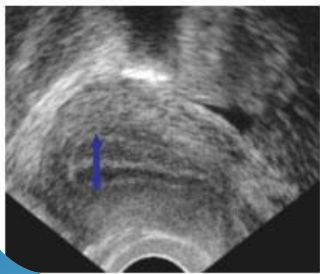
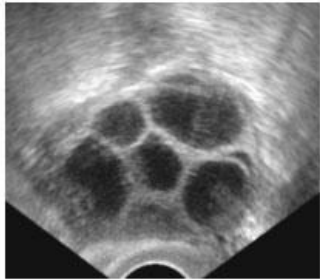
ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО

Всі методи лікування безпліддя, при яких окремі або всі етапи зачаття і раннього розвитку ембріонів здійснюються поза організмом, називають допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ).

Основні методи ДРТ - це запліднення ін вітро (або екстракорпоральне запліднення) і перенесення ембріонів в порожнину матки; кріоконсервація (заморожування і зберігання) ембріонів, яйцеклітин і сперматозоїдів; програми донорства яйцеклітин і ембріонів, сурогатного материнства; ін'єкція сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини; доімплантаційна генетична діагностика спадкових хвороб.

Запліднення *in vitro* ("у пробірці", ЕКЗ, IVF) вперше в світі успішного здійснене в 1978 році у Великобританії.

ОСНОВНІ ЕТАПИ ЗІВ



На слайдах показан ультразвуковой мониторинг при стимуляции овуляции.

1. Хорошо виден один растущий фолликул, который определяется как округлой формы образование.
2. Пример роста нескольких фолликулов.
3. Измерение толщины слизистой оболочки матки (толщина эндометрия показана стрелкой.)

Основна мета лікування методом ЗІВ - видалення яйцеклітин з організму жінки з подальшим їх заплідненням в лабораторних умовах спермою чоловіка або донора і перенесенням отриманих ембріонів в порожнину матки. Цей метод лікування безпліддя складається з декількох етапів.

- **Консультації** - встановлення необхідності і можливості його застосування у безплідної подружньої пари.
- **Контрольована стимуляція** яєчників і розвиток яйцеклітини

ОТРИМАННЯ ЯЙЦЕКЛІТИН

Яйцеклітини витягують з яєчників за допомогою голки, через піхву. Ця процедура виконується під ультразвуковим спостереженням, яке дозволяє попадати голкою в кожен фолікул. Внутрішньовенна анестезія робить цю процедуру безболісною - загальна анестезія не потрібна. Вміст кожного фолікула збирається в пробірку і негайно передається до ембріологічної лабораторії, де яйцеклітини ідентифікуються, ізолюються, оцінюються і поміщаються в інкубатор менш, ніж через дві хвилини.

ЗАПЛІДНЕННЯ ЯЙЦЕКЛІТИН І КУЛЬТИВУВАННЯ ЕМБРІОНІВ

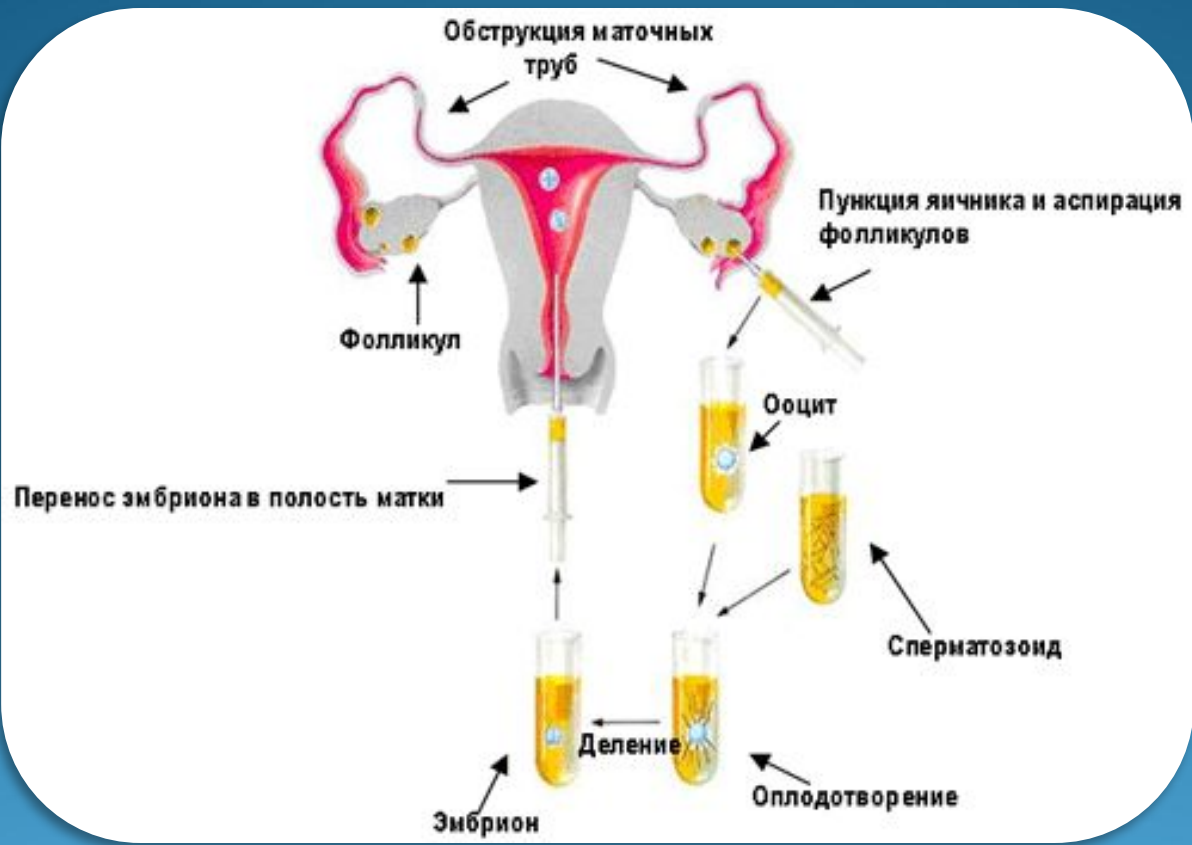
Через 18 - 24 години, з'являються перші ознаки запліднення. Ембріони розвиваються в лабораторії протягом додаткових 48 годин (загальна кількість 72 години). До цього часу, вони розвинуться до 4 - 10 кліток.

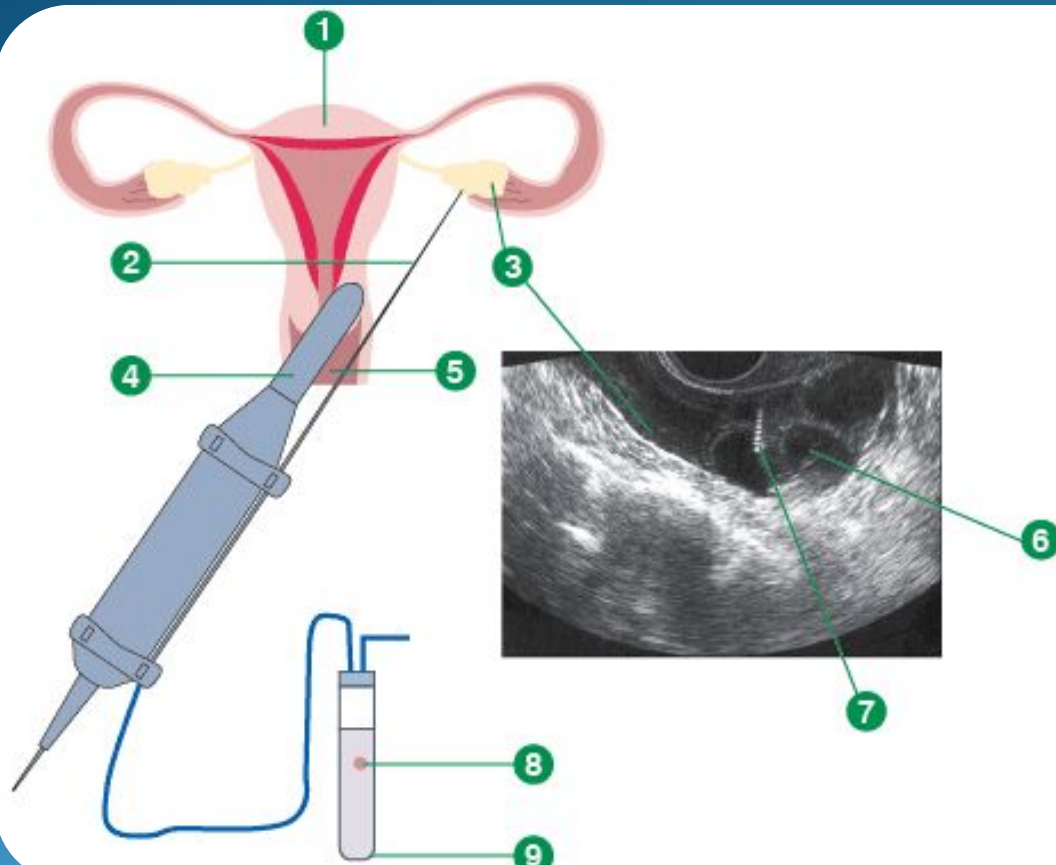
ПЕРЕНЕСЕННЯ ЕМБРІОНІВ

Перенесення ембріонів - безболісна процедура, що виконується в кімнаті, суміжній з лабораторією ВРТ. Відповідна кількість ембріонів занурюється в маленький катетер. Цей катетер вводиться через шийку в матку, а ембріони м'яко депонуються в матці. Жінка залишається в палаті на одну годину.

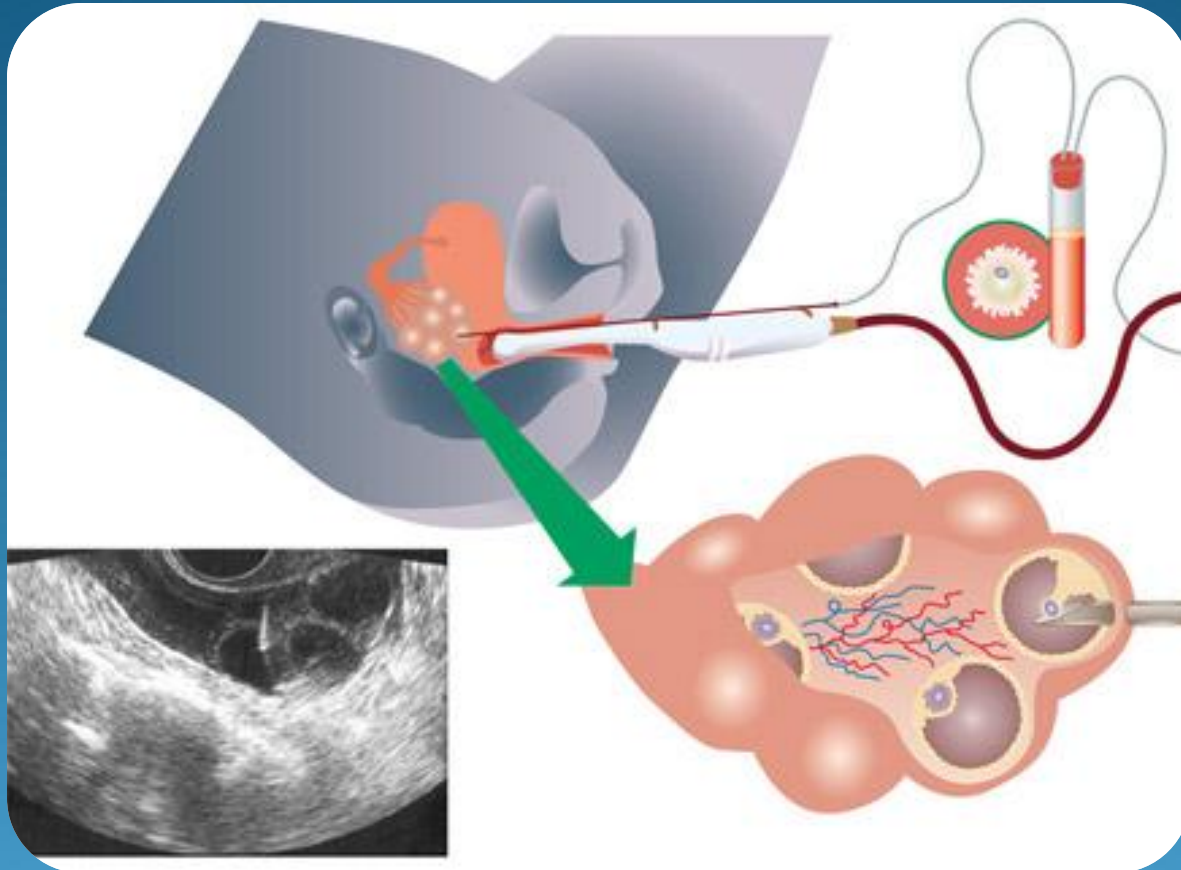
Діагностика вагітності, що наступила, спочатку за допомогою гормонального дослідження крові пацієнтки (через 12-13 днів після перенесення ембріонів), а потім, через 10-14 днів, - за допомогою ультразвуку.

При цьому запліднені яйцеклітини (ембріони) знаходяться і розвиваються поза організмом жінки лише 2-6 днів, а сама процедура лікування залежно від схеми стимуляції суперовуляції до перенесення ембріонів в матку займає від 14 до 35 днів.





1. Матка
2. Голка для забору яйцеклітини
3. Яєчник
4. Ультразвуковий датчик
5. Піхва
6. Фолікул
7. Голка
8. Яйцеклітина
9. Пробірка



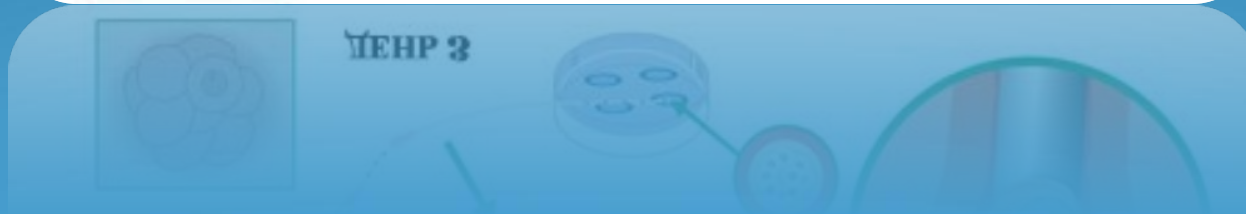
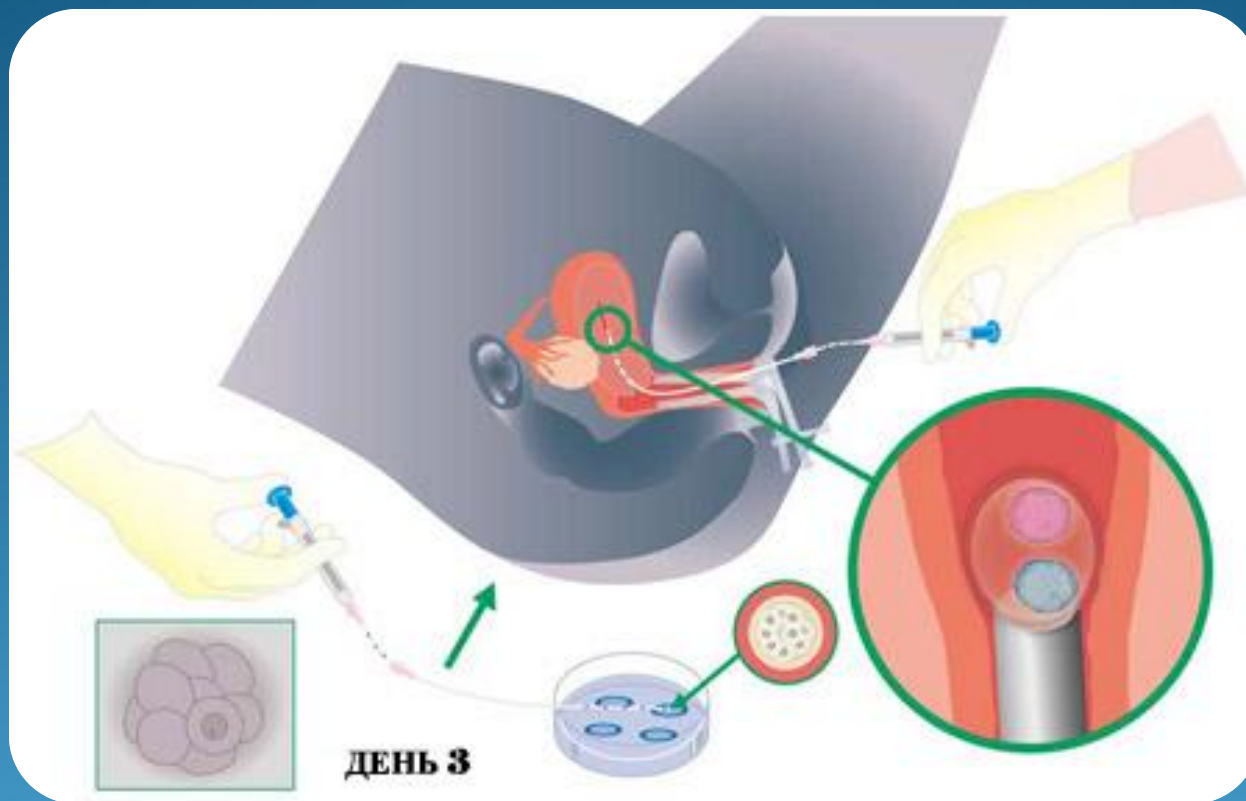
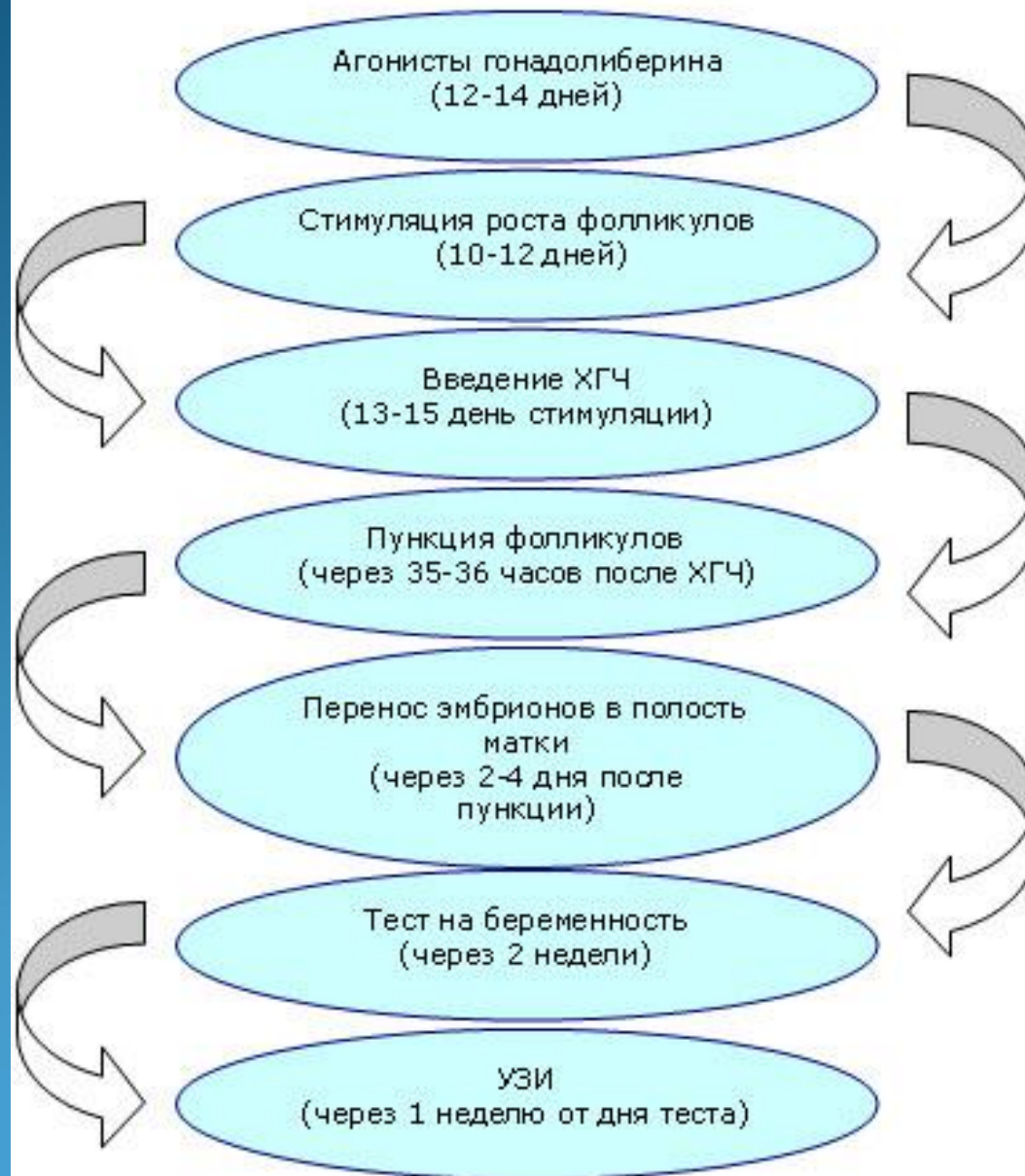


Схема лечения методом ЭКО



АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ

Шийковий фактор



КЮ+ІСЧ до 6 міс



неефект. → ЗІВ+ІПЕ

Нез'ясованого генезу



ІСЧ до 3 міс



неефект. → ЗІВ+ІПЕ

Внутрішньоматкова інсемінація спермою чоловіка або донора проводиться при встановленні несумісності подружньої пари або при зниженні здатності сперми чоловіка. У сприятливий для вагітності день циклу, що встановлюється за даними УЗД, базальної температури, характеру шийкового слизу, в матку жінки вводять заздалегідь оброблену сперму. Іноді спробу проводять 2-3 рази протягом циклу. Ефективність цієї процедури достатньо велика: при ІСМ вона досягає 20-40%, при ІСД - 50-80% (максимальне число циклів, в яких доцільно робити спроби, 4).

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ

Чоловічий фактор

олігоастено I-II ст → лікув. 3-4 міс → ІСЧ

олігоастено III,
азооспермія → ІСД або ІСІ

МЕТОД ІКСІ

Одне з найбільш істотних удосконалень в лікуванні чоловічого безпліддя було отримання запліднення у випадках патології сперми з використанням ІКСІ.

Слово "ІКСІ" (ICSI) походить від скорочення перших букв англійського словосполучення Intra Cytoplasmic Sperm Injection, що перекладається дослівно як "Введення сперматозоїда в цитоплазму ооцита".

Дана процедура виконується, як правило, при важких формах чоловічого безпліддя, при яких істотно понижена здатність сперми

Показаннями до проведення методу ІКСІ є наступні стани:

Азооспермія - відсутність сперматозоїдів в еякуляті;

Олігозооспермія - зниження концентрації сперматозоїдів менше 2 млн./мл;

Астенозооспермія - менше 1 млн. активнорухливих сперматозоїдів в 1 мл еякуляту;

Тератозооспермія - менше 5% сперматозоїдів нормальної будови;

Поєднана патологія сперми (можливе різне поєднання змін в концентрації, рухливості і будові сперматозоїдів, що значно знижує запліднюючу здатність сперми, ніж кожен вид порушень в "ізолюваному" стані);

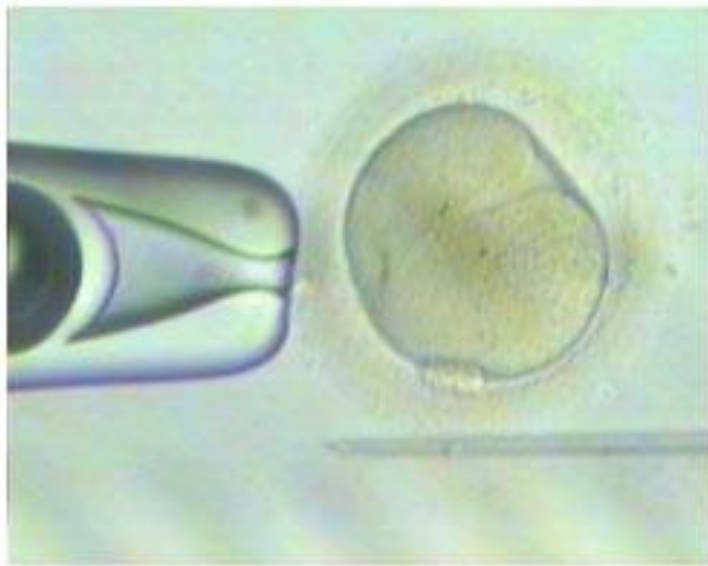
Наявність антиспермальних антитіл в еякуляті (MAR-тест більше 50%), які перешкоджають природному заплідненню навіть у випадках нормальної концентрації сперматозоїдів.

Відсутність або незадовільне запліднення яйцеклітин в попередній спробі in vitro

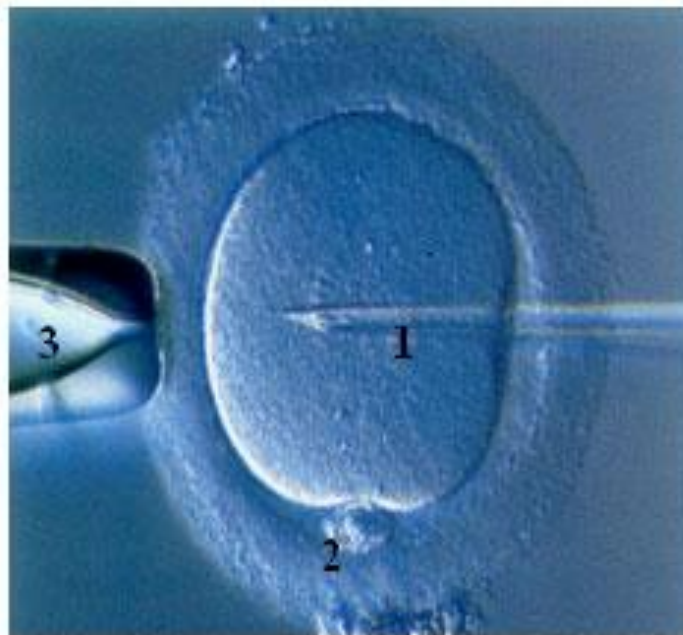
ТЕХНІКА ПРОВЕДЕННЯ ІКСІ

Процедура ІКСІ проводиться в день отримання яйцеклітин у жінки, або наступного дня, якщо не відбулося самостійного запліднення. Перед проведенням ІКСІ віддаляються клітки променистого вінця, які оточують яйцеклітину. Мікроманіпуляцію проводять тільки на зрілих яйцеклітинах за наявності першого полярного тільця.

Отримання сперматозоїдів для ІКСІ може здійснюватися з еякуляту або хірургічними методами. За допомогою мікроінструментів під мікроскопом вибирається сперматозоїд хорошої якості. Він поміщається в мікроголку, за допомогою якої здійснюється прокол блискучої оболонки яйцеклітини, а потім сперматозоїд вводиться в цитоплазму яйцеклітини. Таким чином проводиться запліднення всіх отриманих при пункції яйцеклітин.



Внешний вид яйцеклетки после проведения ИКСИ



Введение сперматозоида
внутри яйцеклетки:

1. Микроигла со сперматозоидом
2. Полярное тело яйцеклетки
3. Фиксирующая пипетка

ДОНОРСТВО СПЕРМИ

ДОНОРСТВО СПЕРМИ - програма, що дозволяє мати дітей сім'ї у випадках абсолютного чоловічого безпліддя або самотнім жінкам.



Донори сперми проходять спеціальний відбір, що включає генетичне обстеження. За станом їх здоров'я ведеться постійний медичний контроль. По фенотипічному опису пацієнти можуть вибрати відповідного ним донора.

Програма "Сурогатних матерів" дає шанс мати дитину жінкам, у яких з різних причин видалена матка або є важкі захворювання (серця, нирок і т. п.), що є протипоказанням для виношування вагітності. У цих випадках використовуються власні яйцеклітини і сперма безплідної подружньої пари.

Отримані ж ембріони переносяться в порожнину матки здорової жінки - "сурогатній матері", яка і виношуватиме всі дев'ять місяців цю, донорську для неї, вагітність.

Завдяки *in vitro* сьогодні сотні тисяч сімей знайшли щастя мати дітей. Частота природжених захворювань у "дітей з пробірки" не вище за цей показник серед дітей, зачатих і народжених природним чином. Це абсолютно повноцінні люди.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ

Маткового походження



Інші форми



Сурогатне материнство

Отриману у жінки яйцеклітину запліднюють спермою чоловіка. Ембріон, що утворився, вводять в матку іншої жінки, так званій "сурогатній" або "біологічній" матері. Сурогатна мати виношує дитину і після пологів віддає його "господині" яйцеклітин, тобто "генетичній" матері.

ДОНОРСТВО ЯЙЦЕКЛІТИН

Використовується у випадках, коли яєчники не продукують власних яйцеклітин (при порушенні функції, пороках розвитку, передчасному виснаженні функції яєчників, менопаузі), а також у випадках повторних невдалих спроб штучного запліднення при поганій якості ембріонів. Донорство яйцеклітин застосовується також при ризику перенесення спадкових хвороб.

По рекомендаціях ASRM (American Society of Reproductive Medicine) і ESHRE донор повинен бути у віці до 35 років і володіти хорошим фізичним і психічним здоров'ям. Ми не використовуємо донорів, у яких в анамнезі є ракові, серцеві, ниркові захворювання, спадкові хвороби і захворювання, що переносяться статевим шляхом, захворювання психіки, алкоголізм, використання наркотиків.

СВІДЧЕННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ IN VITRO З ВИКОРИСТАННЯМ ДОНОРСЬКИХ ЯЙЦЕКЛІТИН

Відсутність яйцеклітин, обумовлена природною менопаузою, синдромом передчасного виснаження яєчників, станом після видалення придатків матки, рентгенотерапії або хіміотерапії; аномаліями розвитку (синдром Шерешевського-Тернера, дисгенезія гонад та ін.)

Наявність гена з мутацією в яйцеклітинах у жінок із спадковими захворюваннями, пов'язаними зі статтю (міодистрофія Дюшенна, Х-зчеплений іхтіоз та ін.)

Невдалі повторні спроби in vitro при недостатній відповіді яєчників на індукцію суперовуляції, неодноразовому отриманні ембріонів низької якості, перенесення яких не приводить до настання вагітності. Протипоказання - такі ж, як і при проведенні процедури in vitro.

КРІОКОНСЕРВАЦІЯ ЕМБРІОНІВ

Якщо при проведенні процедури запліднення *in vitro* вдається отримати більше ембріонів, чим необхідно для одного перенесення, їх можна зберегти при дуже низькій температурі - провести кріоконсервацію ембріонів, що залишилися.

Ці ембріони є власністю пари і можуть бути використані надалі для наступної спроби або наступної вагітності. Перевага кріоконсервації полягає в тому, що, отримуючи додатковий шанс, жінка уникає процедури стимуляції і пункції фолікулів і готується тільки до перенесення. Перед перенесенням ембріонів проводиться підготовка ендометрія за допомогою пігулок і 1-2 ультразвукових досліджень. Окрім цього, ефективна програма кріоконсервації дозволяє уникнути або зменшити кількість багатоплідних вагітностей, що є одним з найпоширеніших ускладнень.

Кріоконсервація є "біологічною підтримкою" для пари: не можна точно передбачити, чи буде успішною стимуляція і запліднення при можливій наступній спробі. Зберігаючи ембріони, що залишилися, пара збільшує свої шанси. Кріоконсервація дає пацієнтам також і деяку економічну упевненість - вартість зберігання, розморозки і перенесення ембріонів майже на порядок нижче, ніж "свіжої" спроби *in vitro*.

Кріоконсервація – це надійний і перевірений метод. Ніяких негативних впливів на плід і перебіг вагітності, пов'язаних з кріоконсервацією, не виявлено. Недоліком є можлива втрата ембріонів в процесі заморожування і розморозки - не всі ембріони зберігають життєздатність, проте в клініках з добре відпрацьованою технологією кріоконсервації ембріонів їх виживаємість після розморозування складає 70-80%.

