



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Кафедра акушерства и гинекологии

Студенческое научное общество

«Стимуляция суперовуляции. Проблемы
гиперстимуляции яичников. Риски и осложнения
стимуляции яичников»

Выполнили: студенты
лечебного факультета
5 курса, 2 группы

Халлыева Жахан Чарыкулыевна,
5 курса, 6 группы

Миненков Никита Владимирович

Проверила: ассистент кафедры, кандидат медицинских
наук, Хуцишвили Ольга Славьевна

Курск, 2018

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

- экстракорпоральное оплодотворение
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита, рассечение оболочки эмбриона (хетчинг)
- доonorство спермы
- доonorство ооцитов
- доonorство эмбрионов
- перенос гамет и эмбрионов в маточную трубу
- суррогатное материнство
- криоконсервация гамет, эмбрионов, ткани яичника
- преимплантационная диагностика
- получение сперматозоидов для ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов)
- искусственная инсеминация

Экстракорпоральное оплодотворение

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

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

ЭТАПЫ
ЭКО



1

Индукция роста
фолликулов



2

Забор
яйцеклетки



3

Транспортировка
клетки матери
в питательную среду



4

Получение отцовской
спермы



5

Оплодотворение
яйцеклетки
сперматозоидами



6

Дробление зиготы
(эмбриона)



7

Перенос эмбриона
в матку



8

Гормональная
терапия



9

Контроль наступления
беременности

Показания для проведения ЭКО:

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

Противопоказания для проведения ЭКО:

- соматические и психические заболевания, при которых существуют противопоказания для вынашивания беременности
- врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности
- опухоли яичников
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения
- острые воспалительные заболевания любой локализации
- злокачественные новообразования любой локализации

Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО:

Для женщины (обязательное):

- анамнез
- общее физикальное обследование
- гинекологическое обследование
- ультразвуковое исследование органов малого таза
- определение группы крови и резус-фактора
- клинический анализ крови
- коагулограмма (протромбиновый индекс, время свертывания и кровотечения, тромбоциты)
- биохимический анализ крови

- исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С
- исследование крови на IgG к токсоплазме, вирусу краснухи (в случае, если пациентка не болела и не обследовалась ранее)
- бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры
- цитологическое исследование мазков с шейки матки (действительно 3 года)
- общий анализ мочи
- заключение от терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности

Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО:

Для женщин (по показаниям):

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

Объем обследования супружеской пары перед проведением ЭКО:

Для мужчины (обязательное):

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

Группы препаратов, используемые для индукции суперовуляции:

- гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин - чМГ, фолликулостимулирующий гормон - ФСГ, рекомбинантный ФСГ - рФСГ, рекомбинантный ЛГ - рЛГ, хорионический гонадотропин - ХГ)
- агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ)
- антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ)
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) - кломифен

Индукция суперовуляции

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

Введение препаратов для стимуляции роста множества фолликулов в циклах ВРТ называется **контролируемая овариальная стимуляция (КОС)**

Стимуляция овуляции не истощает яичники, так как рекрутирования дополнительных фолликулов не происходит, число преовуляторных фолликулов увеличивается за счет отмены атрезии парадоминантных фолликулов.

Ситуации, когда нужна стимуляция яичников

Бездетность, не связанная с бесплодием

- Редкие половые контакты (программируемое зачатие на фоне стимуляции яичников (СЯ)).
- Религиозные установки (недопустимы контакты до определенного дня цикла, который может быть позже дня овуляции)
- Отсутствие половых контактов –внутриматочная инсеминация (ВМИ) на фоне СЯ.
- Сексуальные нарушения (снижение либидо, эректильная дисфункция) – ВМИ на фоне СЯ.
- Анатомические дефекты (гипоспадия, атрезия влагалища и т.д.) ВМИ на фоне СЯ.

Бесплодие

- Ановуляция при нормальной спермограмме партнера и проходимых трубах – стимуляция овуляции.
- Неясное – программируемое зачатие на фоне СЯ, если беременность не наступила, то ВМИ на фоне СЯ.
- Несовместимость партнеров – ВМИ на фоне СЯ.
- Трубно-перитонеальный фактор – вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) на фоне СЯ.
- Эндометриоз – вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) на фоне СЯ.
- Преимплантационная генетическая диагностика – ВРТ на фоне СЯ.
- Безуспешность лечения любой формы бесплодия в течение 6-12 месяцев – это показание к ВРТ на фоне стимуляции яичников.



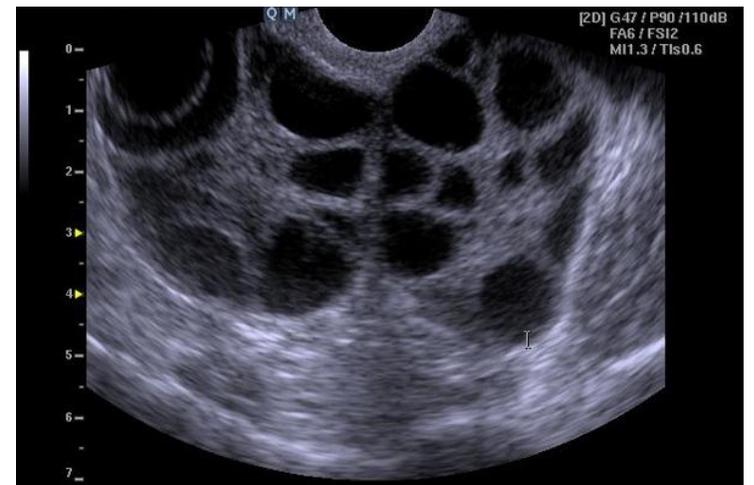
Протоколы КОС

- Длинный протокол с агонистами ГнРГ + ГТ
(рекомбинантные ФСГ или мочевые ФСГ)
- Короткий протокол – агонист ГнРГ + ГТ.
- Супердлинный протокол с агонистами
ГнРГ + ГТ.
- Протокол с антагонистами ГнРГ + ГТ
 - Гибкий протокол
 - Фиксированный протокол
- Двойная стимуляция
- «Шанхайский» протокол

Мониторинг развития фолликулов и эндометрия

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

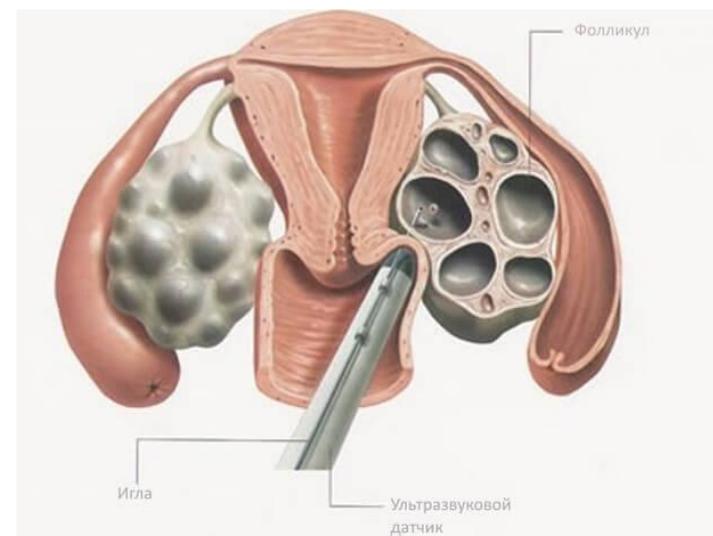
Гормональный мониторинг заключается в динамическом определении концентрации эстрадиола (E2) и прогестерона в крови и дополняет данные ультразвукового исследования в оценке функциональной зрелости фолликулов.



Критерии завершения индукции суперовуляции и назначения ХГ

Показателями завершенности индукции суперовуляции на фоне десенситизации гипофиза являются: диаметр группы лидирующих фолликулов более 17 мм и толщина эндометрия – 8 мм и более. При индукции суперовуляции без десенситизации гипофиза ультразвуковыми критериями назначения ХГ является диаметр лидирующего фолликула – 18 мм.

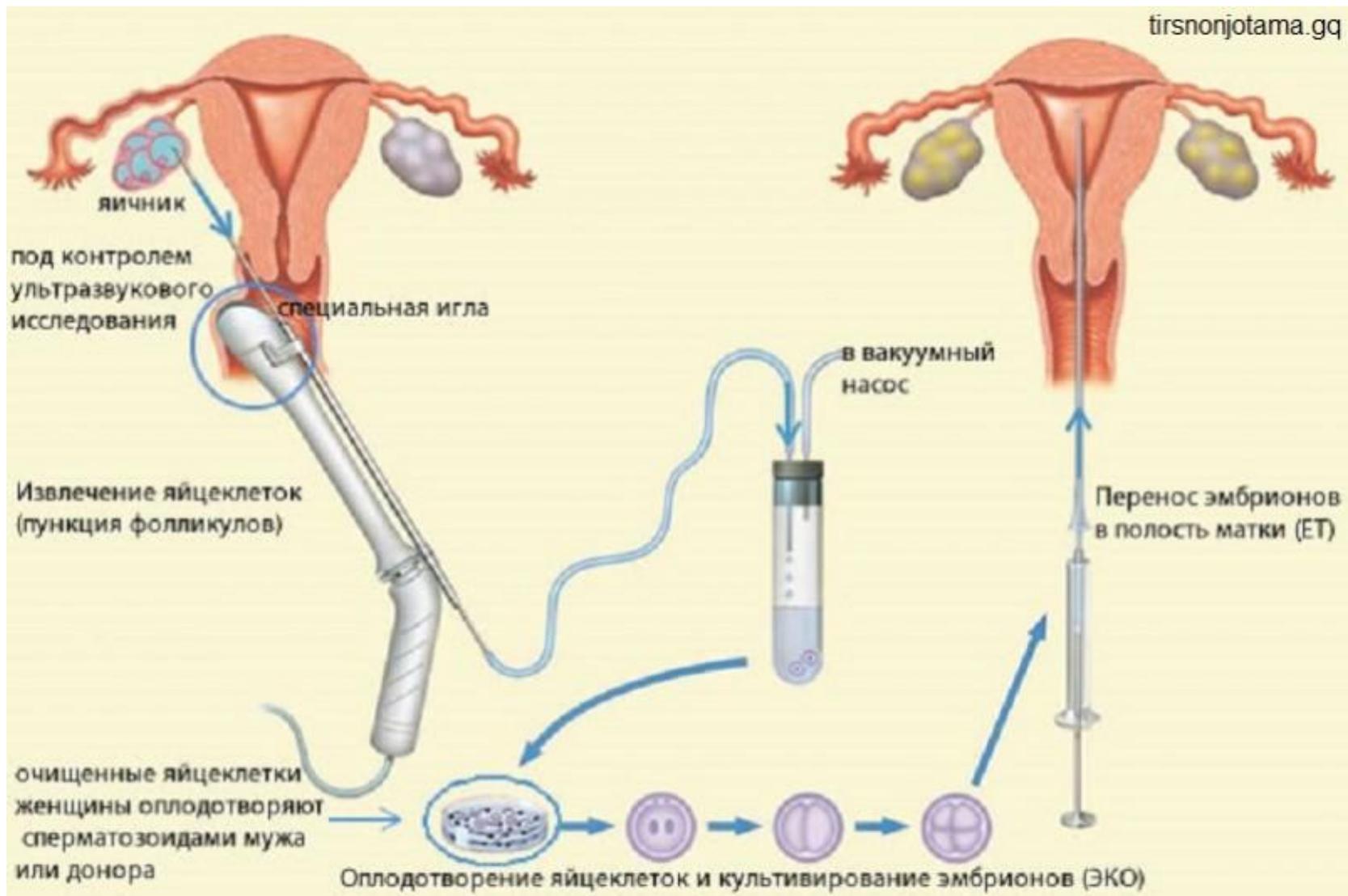
Для завершения созревания ооцитов вводится ХГ (рекомендуемая доза 5000-10000 МЕ однократно, внутримышечно).



Пункция фолликулов и получение ооцитов

Пункция фолликулов и аспирация ооцитов может производиться через 35-36 часов от момента введения ХГ. Процедура выполняется амбулаторно, в асептических условиях, предпочтительно под обезболиванием.

Пункция фолликулов обычно осуществляется трансвагинально под ультразвуковым контролем с помощью специальных пункционных игл. При невозможности выполнения трансвагинальной пункции (атипичное расположение яичников и др.) ооциты могут быть получены лапароскопическим доступом.



Инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов

Фолликулярную жидкость, полученную в результате пункции фолликулов, помещают в чашку Петри. Аспират исследуют под стереомикроскопом с 10-50 кратным увеличением. Полученные ооциты переносят в среду для культивирования. Чашку с ооцитами помещают в CO₂-термостат, поддерживающий необходимые параметры для культивирования. Обычно ооциты оставляют в термостате на 4 – 6 часов до инсеминации.

Как нативная, так и криоконсервированная сперма перед использованием должна быть обработана для того, чтобы отмыть сперматозоиды от плазмы (и/или криопротектора) и выделить фракцию морфологически-нормальных и высокоподвижных сперматозоидов. В настоящее время существует несколько способов обработки спермы, из которых наибольшее распространение получили:

центрифугирование–флотация и центрифугирование в градиенте плотности.

До инсеминации суспензия сперматозоидов находится в инкубаторе не менее одного часа. Концентрация сперматозоидов в инсеминационной среде зависит от качества спермы и должна быть не менее 10 тысяч в миллилитре.

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

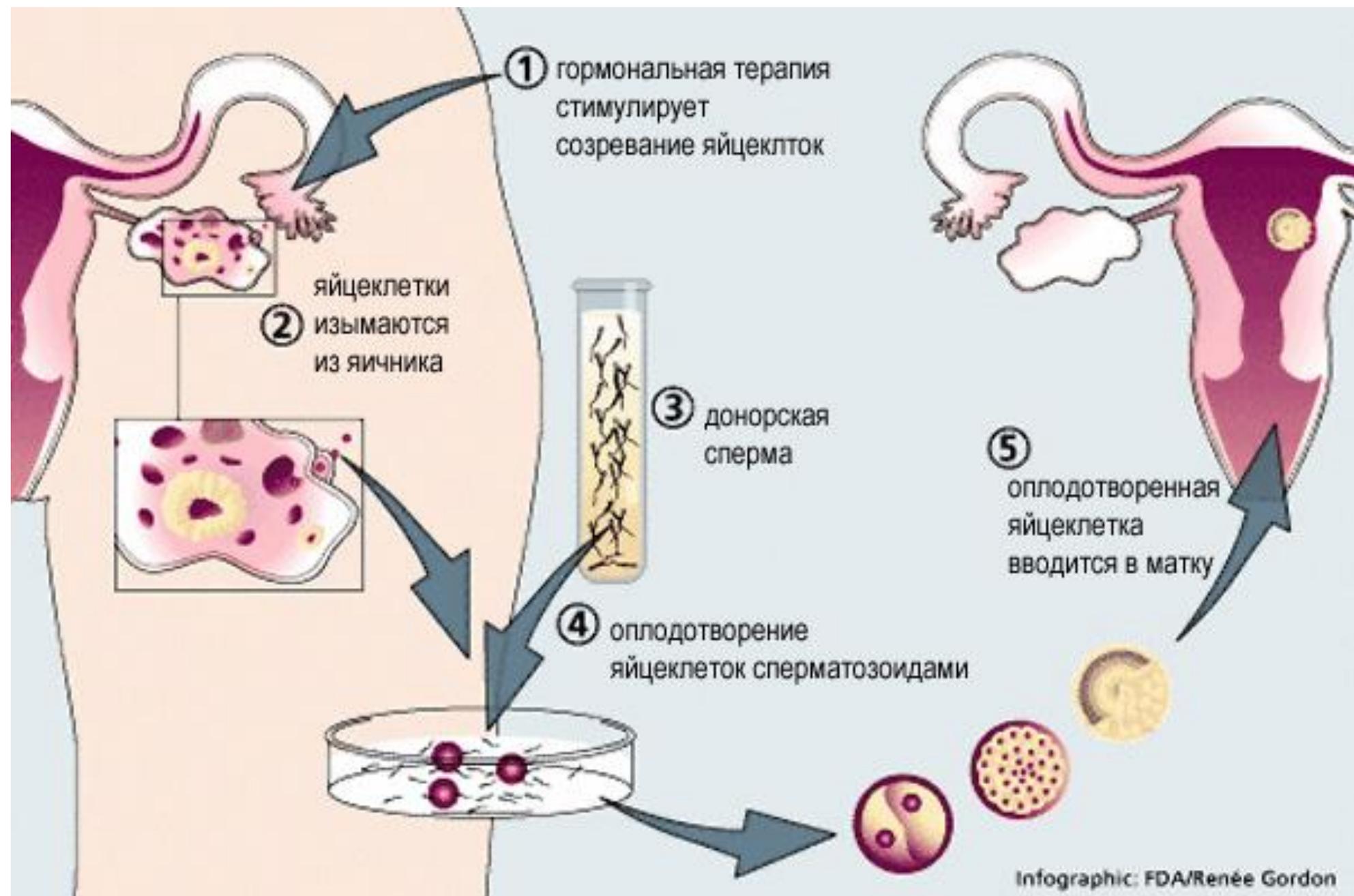
Перенос эмбрионов в полость матки

Перенос эмбрионов в полость матки обычно может быть осуществлен на разных стадиях вплоть до стадии формирования бластоцисты.

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

Перенос эмбрионов в полость матки

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



Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла

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

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

Диагностика беременности ранних сроков

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

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

Возможные осложнения при проведении ЭКО

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

Синдром гиперстимуляции яичников

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) (N98.1) - системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции.

СГЯ характеризуется повышением проницаемости стенки капилляров, что приводит к выходу внутрисосудистой жидкости во внесосудистое пространство, ее накоплению в третьем пространстве и гемоконцентрации. Тяжелая степень СГЯ характеризуется риском развития тромбозов, нарушением функции печени, почек и возникновением респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). В некоторых случаях СГЯ может развиваться после стимуляции овуляции кломифеном или при наступлении беременности в спонтанном цикле.

Классификация СГЯ

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Абдоминальный дискомфорт Боли в животе незначительной интенсивности Размер яичников, как правило, < 8 см <*>
СГЯ средней степени	Боли в животе средней интенсивности Тошнота и/или рвота УЗ-признаки асцита Размер яичников, как правило, 8-12 см <*>
СГЯ тяжелой степени	Клинические признаки асцита (иногда - гидроторакс) Олигурия Гемоконцентрация, гематокрит > 45% Гипопротеинемия Размер яичников, как правило, > 12 см <*>
СГЯ критической степени	Напряженный асцит или массивный гидроторакс Гематокрит > 55%
	Лейкоцитоз > 25 000/мл Олиго-анурия Тромбоэмболические осложнения РДСВ

Время развития СГЯ

- Непосредственная причина развития синдрома гиперстимуляции яичников – реакция организма на гормональные препараты, влияющие на овуляцию.
- Ранний СГЯ развивается в течение первых 9 дней от момента введения овуляторной дозы ХГ. Если имплантация не происходит, синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. Если же имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до 12 недель беременности. Поздний СГЯ вызван значительным подъемом эндогенного хорионического гонадотропина в плазме крови и ассоциируется с имплантацией и ранним сроком беременности. Эта форма сопровождается затяжным волнообразным течением.
- Спонтанное развитие СГЯ всегда связано с беременностью. Синдром чаще развивается при сроке беременности 5-12 недель.

Патофизиология СГЯ

В основе развития синдрома лежит феномен "повышенной сосудистой проницаемости", приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в "третье пространство", интерстиций и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Однако, неизвестный фактор, приводящий к транссудации жидкости остается неустановленным. СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности системы ренин- ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы.

Роль микробного фактора. Предполагают, что микроорганизмы, колонизирующие кишечник, мочеполовой тракт могут проникать за пределы среды своего обитания и оказывать на организм воздействие, схожее с таковым при сепсисе.

Патофизиологические механизмы СГЯ, спонтанно возникшего во время беременности, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома при последующих беременностях, не связанных с использованием ВРТ и индукцией овуляции связывают мутацией рецепторов к ФСГ

Клиническая картина СГЯ

Обычно клинические проявления синдрома гиперстимуляции яичников возникают на 2-5 сутки после применения стимулирующих препаратов. Их сочетание и интенсивность варьируют в зависимости от степени тяжести патологии. Женщина находится в вынужденном положении (полусидя). Общее состояние колеблется от нормального до тяжелого. Часто наблюдается увеличение массы тела. Кожа приобретает бледный оттенок, становится сухой. Нередко развивается акроцианоз. Отмечаются отеки рук и ног или анасарка. Лихорадка при синдроме гиперстимуляции яичников является признаком инфекционных осложнений, чаще всего со стороны мочеполовой или дыхательной системы. Реже она возникает на фоне внутренних пирогенных реакций.

Клиническая картина СГЯ

Поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем при СГЯ проявляется тахипноэ, одышкой инспираторного или смешанного характера, тахикардией, ощущением усиленного сердцебиения или нарушения ритма. Гастроинтестинальные нарушения при синдроме гиперстимуляции яичников включают тошноту, многократную рвоту, реже диарею. Возникает выраженный дискомфорт или боль в гипогастральной области. Болевой синдром при СГЯ тянущего или колющего характера различной интенсивности с возможной иррадиацией в пах и усилением при движениях или поворотах тела. На фоне гиповолемии и гипотензии нарушается работа почек – возникает олигоанурия и ОПН.

Диагностика СГЯ

Из анамнестических данных в пользу синдрома гиперстимуляции яичников свидетельствуют проводящиеся программы стимуляции в данном овуляторном цикле, несоблюдение дозировки или наличие других потенциальных этиологических факторов. Жалобы, которые может предъявлять пациентка, зависят от степени тяжести патологии. При физикальном осмотре женщин с синдромом гиперстимуляции яичников определяются беспрепятственно пальпирующиеся увеличенные яичники и признаки скопления жидкости в полостях организма. Также присутствует тахипноэ, тупость перкуторного звука в базальных отделах легких, ослабление дыхания при аускультации или его полное отсутствие (гидроторакс), тахикардия, приглушенность тонов сердца, гипотония, расширение границ сердечной тупости, (гидроперикард), увеличение и напряжение живота, выпирание пупка, асцит.

Диагностика СГЯ

В ОАК при синдроме гиперстимуляции яичников определяется лейкоцитоз различной степени выраженности и симптомы гемоконцентрации (относительный эритроцитоз, повышение Нв и Нт, тромбоцитоз). По анализам мочи можно выявить присутствие белка (протеинурию) и снижение количества мочи (олигоанурию). В биохимическом анализе крови при СГЯ наблюдается повышенная концентрация калия и пониженная – натрия, гипо- и диспротеинемия, повышение С-реактивного белка.

Инструментальная диагностика при синдроме гиперстимуляции яичников реализуется за счет рентгенографии ОГК, УЗИ и ЭКГ. Первая методика позволяет определить наличие жидкости в грудной и перикардальной полостях, а также развитие РДС. На ЭКГ могут отмечаться желудочковая экстрасистолия, снижение амплитуды зубцов, массивные электролитные изменения миокарда. Ультразвуковое исследование дает возможность визуализировать увеличенные яичники, изучить их структуру, определить наличие свободной жидкости в брюшной полости, плевральных синусах и перикарде, оценить динамику работы сердца.

Осложнения СГЯ

- внутрибрюшное кровотечение при разрыве кист яичника,
- перекрут придатков матки,
- сопутствующая внематочная беременность.
- Развитие СГЯ зачастую сопровождается обострением хронических соматических заболеваний, требующих проведения соответствующего лечения.

Показания к консультации других специалистов.

Ввиду вовлечения в патологический процесс всех органов и систем -осмотр терапевтом обязателен. При подозрении на тромботические осложнения - консультация сосудистого хирурга, при наличии выраженного гидроторакса -консультация торакального хирурга для решения вопроса о выполнении пункции плевральной полости. Консультация анестезиолога-реаниматолога при тяжелом и критическом СГЯ.

Лечение СГЯ

Цель - профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП), устранения гемоконцентрации, электролитного дисбаланса, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений. Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома.

Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени включает: ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, питье по потребности

Стационарному лечению подлежат больные с СГЯ средней и тяжелой степеней тяжести.

- Первый этап: правильный сбор анамнеза, позволяющий предположить развитие СГЯ, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, на основании которого оценивают параметры гемодинамики, дыхания, мочеотделения, наличие и характер электролитных нарушений, функцию печени, концентрацию белка в плазме крови, коагуляционный потенциал крови, наличие полисерозитов, исключают внутрибрюшное кровотечение и перекрут придатков матки.
- Второй этап: постановка периферического венозного катетра. Вопрос об использовании центрального венозного катетра решается индивидуально и определяется тяжестью состояния женщины. При необходимости наиболее целесообразна катетеризация подключичной вены, поскольку риск тромбоза в этом случае наименьший. Особенностью тромбозов у данного контингента больных, является их преимущественная локализация в яремных сосудах. Одним из преимуществ постановки центрального катетера является возможность мониторинга центральной гемодинамики и коррекции объема инфузионной терапии при тяжелых случаях ятрогенного синдрома.
- Третий этап: медикаментозное лечение пациенток с СГЯ должно быть направлено на поддержание гемодинамики. Первостепенной задачей этого этапа является возмещение объема циркулирующей жидкости для снижения гемоконцентрации и поддержания достаточной почечной фильтрации. При проведении инфузионной терапии целесообразно поддержание циркулирующего объема на минимальном уровне, достаточном для адекватной системной перфузии. Клинический ориентир - функция почек; лабораторный - уровень гематокрита

Профилактика СГЯ

Ключевыми моментами предотвращения раннего СГЯ являются: оценка факторов риска, при наличии которых, выбирают протокол стимуляции с антагонистами, минимальную стартовую дозу гонадотропина, заменяют триггер овуляции и отказываются от переноса эмбрионов в данном лечебном цикле. Если перенос эмбрионов произведен, вероятность развития позднего СГЯ в ответ на имплантацию остается высокой. В то же время, замена триггера овуляции и модифицированные протоколы поддержки посттрансферного периода позволяют в большинстве случаев избежать развития тяжелого СГЯ, требующего стационарного лечения и ограничится амбулаторным наблюдением. Если же, несмотря на принятые профилактические мероприятия поздний СГЯ развился, эффективной является лишь симптоматическая терапия, направленная на коррекцию симптомов СГЯ и профилактику полиорганных нарушений.