

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»  
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ №2

**Затверджено:**  
на засіданні кафедри  
акушерства і гінекології №2  
протокол № 10 від 10 січня 2017 року  
Завідувач кафедри  
д.м.н., проф. \_\_\_\_\_ В.К. Ліхачов

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ  
ДЛЯ ЛІКАРІВ-КУРСАНТІВ ПЕРЕДАТЕСТАЦІЙНОГО ЦИКЛУ ЗА  
ФАХОМ «АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ»**

Навчальна дисципліна	Акушерство і гінекологія
Тема:	<b>Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні непліддя</b> (код курсу 16.2)
Курс	Передатестаційний цикл
Факультет	Післядипломної освіти
Спеціальність	Акушерство і гінекологія

## I. Мета заняття

За останні роки в практичній гінекології відбулося ряд змін у переусвідомленні напрямків надання допомоги жінкам з непліддям на принципах доказової медицини. Втілення в практичну медицину методів ДТР надало можливість жінкам із невиліковним непліддям виконати свою репродуктивну функцію.

## II. Об'єм повторної інформації

1. Зібрання загального та спеціального гінекологічного анамнезу.
2. Будова зовнішніх і внутрішніх статевих органів.
3. Фізіологія зовнішніх і внутрішніх статевих органів.
2. Методи діагностики гінекологічних захворювань.
3. Консервативне лікування жіночого непліддя.
4. Оперативне лікування жіночого непліддя.

## III. Об'єм нової інформації

1. Поняття «неплідність», причини і форми неплідності.
2. Діагностика трубного безпліддя.
3. Лапароскопічні методи лікування трубного і перитонеального безпліддя. (лапароскопічний адгезіолізис).
4. Заходи по попередженню злукоутворення.
5. Види ДРТ.
6. Показання для ДРТ.
7. Підготовка до ДРТ.

## IV. План проведення заняття

№ п/п	ЗМІСТ ЗАНЯТТЯ	Тривалість, хвилин
1.	Вступне слово викладача про мету заняття.	5
2.	Усне опитування курсантів згідно теми по учбовим питанням.	45
3.	Опанування практичних навичок.	90
4.	Розв'язування ситуаційних задач.	20
5.	Оцінка знань і навичок інтернів по темі заняття.	15
6.	Підсумок заняття.	5

## V. Умови для проведення заняття

1. Учбова кімната.
2. Гінекологічне відділення.
3. Жіноча консультація.

## Методичні і ілюстративні матеріали

1. Методична розробка до практичного заняття.
2. Наказ МОЗ України від
3. Добірка ситуаційних задач.
4. Історії гінекологічних хворих

## VI. Перелік практичних навичок курсантів та ступінь опанування ними

№ п/п	Назва практичних навичок	Ступінь засвоєння		
		ознай	опан.	овол.
1.	Зібрати гінекологічний анамнез, провести загальний		+	

	огляд пацієнтки			
2.	Провести гінекологічне обстеження		+	
3.	Взяти мазки на флору та цитологію		+	
4.	Оцінити результати лабораторних та інструментальних методів дослідження		+	
5.	Визначити показання для лапароскопії в діагностиці і лікуванні жіночого неплоддя		+	
6.	Визначити показання для ДРТ в лікуванні жіночого неплоддя		+	

## **VII. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ОПАНУВАННЯ ПРАКТИЧНИМИ НАВИЧКАМИ**

Перевірка базових знань за темою ( опитування, тестовий контроль).

Самоконтроль лікаря-інтерна.

Вирішення ситуаційних задач.

Комп'ютерний контроль.

### ***Питання***

1. Дайте визначення поняття «неплідність», причини і форми неплодності.
2. Діагностика трубного безпліддя.
3. Лапароскопічні методи лікування трубного і перитонеального безпліддя. (лапароскопічний адгезіолізис).
4. Міроприємства по попередженню злукоутворення.
5. Види ДРТ.
6. Показання для ДРТ.
7. Підготовка до ДРТ.

### ***Завдання для самостійної роботи по темі заняття***

1. Ознайомити сімейну пару з причинами неплоддя.
2. Ознайомити сімейну пару з методами обстеження.
3. Призначити обстеження перед діагностичною лапароскопією.
4. Вибрати раціональний метод сучасних допоміжних технологій в лікуванні неплоддя
5. Оцінити данні різних методів обстеження на неплоддя.
6. Оцінити данні УЗД та рентгенологічних методів дослідження.
7. Надати рекомендації по профілактики неплоддя.
8. Провести співбесіду про раціональні методи сучасних репродуктивних технологій.

### ***Тестові завдання***

1. В жіночу консультацію звернулася хвора 27 років зі скаргами на безпліддя. Статевим життям живе в шлюбі 4 роки, вагітності не запобігає. Вагітностей не було. При обстеженні жінки встановлено: розвиток статевих органів без відхилень від норми. Маткові труби прохідні. Базальна (ректальна) температура протягом трьох менструальних циклів однофазна. Яка найбільш імовірна причина безпліддя?

- A. Хронічний аднексит
- B. Ановуляторний менструальний цикл
- C. Генітальний ендометріоз
- D. Імунологічне безпліддя
- E. Аномалії розвитку статевих органів

2. Жінка 33-х років у минулому перенесла дві операції з приводу позаматкової вагітності, обидві маткові труби видалені. Звернулася з питанням про можливість мати дитину. Що слід рекомендувати для настання вагітності в цьому випадку?

- A. Сурогатне материнство
- B. Екстракорпоральне запліднення
- C. Інсемінація спермою чоловіка

- D. Штучне запліднення спермою донора
- E. Індукція овуляції

3. Хвора 29 років скаржиться на безпліддя. Статевим життям живе в шлюбі 4 роки, вагітності не запобігає. Вагітностей не було. Об'єктивно: розвиток статевих органів без відхилень від норми. Маткові труби прохідні. Базальна (ректальна) температура протягом трьох менструальних циклів однофазна. Яка найбільш імовірна причина безпліддя?

- A. Генітальний ендометріоз
- B. Імунологічне безпліддя
- C. Хронічний аднексит
- D. Ановуляторний менструальний цикл
- E. Аномалії розвитку статевих органів

4. Хвора скаржиться на безплідність. Менструації з 18 років, регулярні, по 5-6 днів. Статеве життя 3 роки. Протизаплідними засобами не користувалась, не вагітніла, не лікувалась. В дитинстві хворіла на кір, скарлатину. Нормальний сомато-сексуальний розвиток, жіночий тип. Вагінально: матка та придатки без патологічних змін. Базальна температура протягом 3-х циклів монотонна. Гістологічне дослідження зішкрібів із порожнини матки, взятого за день до менструації – проліферація ендометрію. Сперма чоловіка: без патології. Механізм безпліддя?

- A. Ановуляторні цикли
- B. Трубна безплідність
- C. Чоловіча безплідність
- D. Трубно-перитонеальна безплідність
- E. Аномалії розвитку статевих органів

#### ***Ситуаційні задачі***

1. Жінка 30 років звернулася у жіночу консультацію із скаргами на непліддя. Гінекологічний статус: зовнішні статеві органи без патологічних змін. Слизова оболонка піхви не змінена. Шийка матки циліндрична, гіпертрофована, з боковими надривами. На передній губі – ерозія до 2 см в діаметрі. Матка в anteflexio, звичайних розмірів. Склепіння вільні. Придатки не визначаються.

**Які дослідження необхідно застосувати для уточнення діагнозу?**

2. Жінка 26 років звернулася в кабінет по плануванню сім'ї і шлюбу з метою обстеження з приводу вторинного непліддя. Пологів - 0, абортів - 4. Соматично здорова.

При огляді: на шийка матки - незмінена. При бімануальному дослідженні: патології не виявлено.

**Які обстеження можна запропонувати жінці?**

3. Хвора 34 роки, звернулася до лікаря зі скаргами на непліддя на протязі 5-и років замужнього життя. В анамнезі – порушення менструального цикла з 25 років, після перенесеного запального процесу. Статеве життя з 24 років. В дзеркалах: шийки матки – чиста. Бімануально: матка гіпопластична, в anteflexio versio. Додатки матки дещо збільшені, обмежено рухомі, тяжисті.

**Визначіть тактику ведення пацієнтки.**

#### **VIII. Методичні матеріали до практичного заняття**

Непліддя - це нездатність до запліднення протягом >1 року статевого життя без використання будь-яких методів контрацепції.

Первинна безплідність - стан, при якому жінка не мала жодної вагітності протягом >1 року статевого життя без використання контрацепції.

Вторинна безплідність має місце у жінки, в якій була хоча б одна підтверджена вагітність (пологи, ектопічна вагітність, аборт, викидень), хоча нині вона не може завагітніти протягом > 1 року статевого життя без контрацепції.

Хоча частота безплідності залишається відносно стабільною протягом останніх 30 років і становить 10-15 % серед сімейних пар репродуктивного віку (15-44 роки). Але кількість звернень до лікаря з приводу безплідності протягом останніх років зростає майже втричі внаслідок поширення нових технологій лікування. Нові репродуктивні технології включають індукцію овуляції (OI), внутрішньоматкову інсемінацію (IUI), фертилізацію *in vitro* (IVF), перенесення гамет у маткові труби (GIFT), інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда в яйцеклітину (ICSI), донацію яйцеклітин і сперматозоїдів і сурогатне материнство.

### **Допоміжні репродуктивні технології**

З самого початку лікування безплідності за допомогою допоміжних репродуктивних технологій швидко прогресує і сьогодні включає не тільки стимуляцію овуляції (кломіфеном, пергоналом, метродіном, що стимулюють розвиток численних фолікулів), але й технології комбінованої індукції овуляції за допомогою IUI, IVF, GIFT, ICSI. Ооцити можуть бути отримані і натуральним шляхом, без стимуляції овуляції, але при стимуляції овуляції кількість ооцитів в одному циклі зростає, що збільшує лікувальні можливості.

### **Індукція овуляції**

Кломіфен цитрат (кломід) є антиестрогеном, що діє на естрогенові рецептори в гіпоталамусі та збільшує виділення ГнРГ. Відповідно зростає продукція ФСГ і ЛГ, що збільшує ріст фолікулів і сприяє овуляції. Кломіфен цитрат звичайно призначають орально з 5-го по 9-й день менструального циклу стартовою дозою 50 мг/день; максимальна доза при подальших циклах не повинна перевищувати 250 мг/день. Овуляція відбувається через 5-12 днів після прийому останньої таблетки кломіфену.

Найбільш частими показаннями до застосування кломіфену цитрату є ановуляція або олігоовуляція у пацієнок із СПКЯ, а також легкими формами гіпоталамічної аменореї. Специфічні причини ановуляції повинні бути виключені (нормальні значення ТТГ, ФСГ і пролактину). Кломіфен може використовуватися як препарат першої лінії при неоясненій безплідності, але він не є ефективним при передчасній яєчниковій недостатності.

Другою лінією індукції овуляції є застосування менопаузального гонадотропіну людини (МГЛ). Він є методом вибору при низьких рівнях ФСГ і ЛГ і відсутності овуляції при стимуляції кломіфеном цитратом. Кандидатами для стимуляції овуляції МГЛ є пацієнтки з помірними і важкими формами гіпоталамічної дисфункції.

Пергонал - очищений препарат ФСГ і ЛГ, який одержують із сечі жінок у постменопаузі. Його призначають у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій протягом фолікулярної фази менструального циклу. Пацієнткам, яким здійснюють індукцію овуляції пергоналом, проводять ретельний моніторинг рівня естрогенів у крові й ультрасонографічний моніторинг кількості і розмірів фолікулів в яєчниках.

Кломіфен і пергонал зумовлюють розвиток численних фолікулів. При досягненні овуляції фертилізації досягають природним шляхом або при внутрішньоматковій інсемінації (IUI). З іншого боку, ооцити можуть бути одержані шляхом трансвагінальної аспірації під ультрасонографічним контролем для подальшої фертилізації шляхом IVF, GIFT, ZIFT або ICSI.

**Ефективність.** Успішна індукція овуляції за допомогою кломіфену цитрату є можливою у 80 % ретельно відібраних пацієнок: у 40 % із них досягається вагітність. Якщо вагітність не настає протягом 3-6 циклів застосування кломіфену цитрату, обирається більш агресивна терапія із застосуванням гонадотропінів. Гонадотропіни зумовлюють овуляцію в 80-90 % випадків, тимчасом як вагітність має місце у 10-40 % пацієнок залежно від діагнозу.

Загальна частота вагітності протягом 6 циклів може становити 90 % випадків.

Але застосування гонадотропінів має більший ризик гіперстимуляції яєчників (1 – 3 %) і багатоплідної вагітності (20 %).

**Побічні ефекти й ускладнення.** Потенційний побічний ефект кломіфену цитрату пов'язаний з його антиестрогенною дією: «гарячі припливи», збільшення і здуття живота, емоційна лабільність, депресія і зміни зору. Але ці ефекти є легкими і завжди зникають після припинення вживання препарату.

Багатоплідна вагітність є основним ускладненням індукції овуляції та допоміжних репродуктивних технологій. Частота багатоплідної вагітності становить 8 % при застосуванні кломіфенцитрату і 20 % - при індукції овуляції гонадотропінами.

Серйозним і, інколи, життєво небезпечним ускладненням індукції овуляції гонадотропінами є синдром гіперстимуляції яєчників (1-3 %). Вираженість гіперстимуляції яєчників може варіювати від мінімальних синдромів (біль, збільшення маси тіла, затримка рідини, здуття живота) до значного збільшення яєчників, перекручування придатків матки, розриву кіст яєчників. Синдром гіперстимуляції яєчників може супроводжуватися розвитком асцити, плеврального випоту, гемоконцентрації, гіперкоагуляції, електролітного дисбалансу, ниркової недостатності і навіть смерті. Лікування полягає в ургентній госпіталізації, стабілізації життєвих функцій, інтенсивній внутривенній інфузійній терапії, нормалізації електролітного балансу. У разі необхідності з метою евакуації асцити виконують парацентез.

### **Передові репродуктивні технології (IVF, GIFT, ZIFT, ICSI)**

Показання для застосування IVF сьогодні мають тенденцію до поширення і найбільш часто включають чоловічий фактор безплідності, трубний фактор, ендометріоз і овуляторну дисфункцію.

#### **Частота пологів і багатоплідної вагітності при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, %**

Репродуктивні технології	Пологи*	Багатоплідна вагітність
Відсутні	25	1
Кломіфен цитрат	25	8
МГЛ	30	20
IVF	28	39
GIFT	30	34
ZIFT	30	36

*Примітка.* \* - успіх варіює залежно від віку хворих, типу безплідності, кількості та якості сперматозоїдів, яйцеклітин і ембріонів

**Механізм дії.** Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) надають додаткові можливості для лікування безплідності шляхом досягнення нормального механізму перенесення гамет і фертилізації. Численні ооцити після індукції овуляції можуть бути одержані з яєчника під ультрасонографічним або лапароскопічним контролем. GIFT включає лапароскопічне розміщення зрілої яйцеклітини і відмитих сперматозоїдів у здорову маткову трубу.

Протягом IVF і ZIFT ооцити дозрівають короткий час *in vitro* перед додаванням відмитих сперматозоїдів. Фертилізація верифікується через 14-18 год шляхом визначення двох пронуклеусів; звичайно фертилізується близько 70 % одержаних яйцеклітин. У разі IVF продукт запліднення (концептус) переноситься в матку через шийку за допомогою спеціального катетера. Отже, IVF є відносно неінвазивною процедурою порівняно з ZIFT і GIFT. У разі ZIFT, зигота вводиться безпосередньо в маткову трубу при лапароскопії або трансцервікально з використанням катетеризації фаллопієвих труб.

ICSI сприяло революційним змінам у лікуванні чоловічого фактора безплідності, дозволяючи навіть при наявності одного сперматозоїда або сперматиди виконати інтрацитоплазматичну ін'єкцію в цитоплазму виділеного ооцита. Одержаний ембріон потім переноситься в матку для імплантації.

Близько 30-70 % ембріонів є хромосомно аномальними і вони не можуть розвиватись у нормальні ембріони. Передімплантаційна діагностика дозволяє виявити найбільш здорові ембріони для перенесення в матку. Більшість програм переносять в матку три або чотири ембріони. Ембріони на стадії 4-8 клітин переносять в матку звичайно через три дні після взяття ооцитів. Якщо ембріони культивуються протягом 5-6 днів після взяття ооцитів, вони транспортуються на стадії бластоцисти. Вважають, що перенесення ембріонів на стадії бластоцисти є більш ефективним.

Враховуючи, що агоністи ГнРГ і аспірація ооцитів порушують здатність яєчника продукувати прогестерон, для підтримки імплантації після взяття ооцитів призначають

препарати прогестерону. Деякі програми включають також застосування глюкокортикоїдів, антибіотиків і ХГЛ для покращання рецепції матки.

Отже, обстеження сімейних пар включає такі тести:

- спермограма (в нормі > 20 млн/мл сперматозоїдів, > 30 % нормальних форм, > 50 % рухливих);
- дослідження яєчникового резерву (рівень ФСГ на 3-й день менструального циклу);
- тест із кломіфенцитратом. Жінкам віком старше 30 років, з одним яєчником, попередньою оваріальною хірургією, або недостатньою реакцією на індукцію овуляції призначають кломіфенцитрат дозою 100 мг з 5-го по 9-й день циклу. Рівень ФСГ визначають щодня з 3-го по 10-й день циклу, хоча навіть одноразове підвищення рівня ФСГ свідчить про поганий прогноз (усього 1 % успіху при IVF);
- гістросальпінгографія, гістероскопія або соногістерографія для оцінки стану порожнини матки.

**Ефективність.** Успішність передових репродуктивних технологій варіює в різних центрах допоміжної репродукції і в середньому при застосуванні IVF частота пологів становить 28 %. GIFT і ZIFT мають дещо більшу частоту позитивних результатів - близько 30 % у ретельно відібраних сімейних пар. Частота успіху варіює залежно від віку пацієток, кількості і якості яйцеклітин, сперматозоїдів і ембріонів. Найкращі результати спостерігаються у жінок віком до 35 років за відсутності чоловічого фактора безплідності. Не слід забувати, що ймовірність природного запліднення у здорової сімейної пари становить 20-25 % на місяць.

Невдачі при застосуванні передових репродуктивних технологій можуть бути пов'язані з такими причинами:

- субоптимальною стимуляцією яєчників внаслідок зменшення яєчникового резерву, збільшенням віку матері або неадекватною дозою, або режимом препарату для стимуляції овуляції;
- неадекватною фертилізацією;
- недостатньою якістю ембріонів (частіше при зменшенні яєчникового резерву і збільшенні віку матері);
- неадекватною технікою перенесення ембріонів у матку.

Рецептивність матки вважають важливим компонентом успішної IVF. Можливість оцінки рецептивних властивостей ендометрія пов'язують із дослідженням рівня ендометріального гландулярного інтегрину  $\alpha v(33)$ . Експресія  $\alpha v(33)$  є зменшеною у пацієток з ендометріозом, гідросальпінксами, синдромом полікістозних яєчників, первинною неоясненою безплідністю, звичним невиношуванням вагітності.

Найбільш частим ускладненням допоміжних репродуктивних технологій є багатоплідна вагітність: частота її становить 39 % для IVF (33 % - для двійнят, 5 % - трійнят і 1 % вагітностей з більшою кількістю плодів; 34 % - для GIFT і 36 % - для ZIFT). Це ускладнення є суттєвим, тому що багатоплідна вагітність супроводжується значно більшим ризиком ускладнень як для матері (прееклампсія, гестаційний діабет, передлежання плаценти, передчасні пологи, післяпологова кровотеча), так і для плодів (затримка внутрішньоутробного розвитку, респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлуночкові крововиливи, неонатальний сепсис, низька маса тіла при народженні).

Частота багатоплідної вагітності при допоміжних репродуктивних технологіях може бути зменшена при уважному ультразвукографічному моніторингу за ростом фолікулів та контролі рівня естрадіолу в крові протягом індукції овуляції, а також шляхом лімітації кількості ооцитів, ембріонів або зигот, які переносяться при ДРТ.

### **VIII. Основна література для опрацювання**

1. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии // Под. ред. Е.В. Коханевич. - М., 2006.
2. Лихачов В.К. Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога: Руководство для врачей. - Киев, 2012. - 154 с.
3. Планування сім'ї. Підручник. Сачійленко В.П. / За ред. Литвиненка. - К., 2007. - 220с.
4. Кулаков В.И., Леонидов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии: Руководство для врачей. - М.: МИА,

2005. – 592с.

5. Лихачов В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей.-М.: Медицинское информационное агентство, 2013.-840 с.
6. Гинекологическая диагностика и лечение // Под. общ. ред. Л.А.Суслопарова. - М.: 2006.
7. Балахонов А.В. Преодоление бесплодия. – СПб.: Элби-СПб, 2000. – 256с.
8. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272с.
9. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология.– Донецк: Лира, 2008.– 416с.
10. Наказ МОЗ України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»(тактика ведення жінок з безпліддям).
11. Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні».



**Методичну розробку практичного заняття підготував к.мед.н доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Добровольська Л. М.**

**17.10.2016**

**Прорецензував професор В.К.Ліхачов**

**Методична розробка обговорена та затверджена на засіданні кафедри акушерства і гінекології №2, протокол № 10 від 10 січня 2017 року**

**Методична розробка переглянута і доповнена „\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_201\_\_р.**