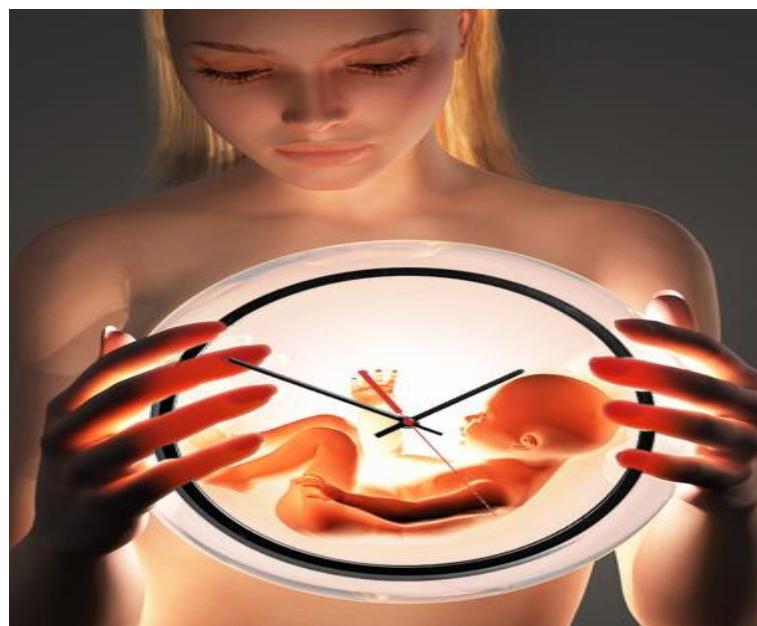


Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Башкирский Государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Учебное пособие



Уфа

2015

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Башкирский Государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

**К.Т. КУЛЕШОВА, И.В. САХАУТДИНОВА, Э.М. ЗУЛКАРНЕЕВА,
С.Ю. МУСЛИМОВА, И.М. ТАЮПОВА**

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Учебное пособие

Уфа

2015

УДК 618.177-089.888.11(072.8)

ББК 57.125я7

В 85

Рецензенты:

профессор, доктор медицинских наук Т.М. Соколова

профессор, доктор медицинских наук Г.О. Гречканев

В 85 Вспомогательные репродуктивные технологии: учебное пособие
дисциплины по выбору «Вспомогательные репродуктивные технологии» по специальности 31.05.01 - Лечебное дело/ сост.: Т.П. Кулешова,
Э.М. Зулкарнеева, И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, И.М. Таюпова. –
Уфа: Изд-во БашНИПИнефть, 2015.- 64 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с основной общеобразовательной программой (ООП) по специальности 31.05.01 - «Лечебное дело», на основании действующего учебного плана БГМУ и рабочей программы дисциплины «Акушерство и гинекология».

В учебном пособии рассмотрены современные вспомогательные репродуктивные технологии, эффективные в клинической практике лечения различных форм бесплодия.

Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 – «Лечебное дело» по дисциплине «Акушерство и гинекология».

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ.

УДК 618.177-089.888.11(072.8).

ББК 57.125я7...

© Т.П. Кулешова, Э.М. Зулкарнеева,
И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова,
И.М. Таюпова.

© БашНИПИнефть, 2015.

Содержание

Список сокращений	4
Требования ФГОС	5
Введение	8
Нормативные документы применения ВРТ	9
Бесплодный брак	10
Методы ВРТ	14
Показания, противопоказания к ВРТ. Отбор пациентов	15
Классическое ЭКО и ПЭ	19
Редукция эмбрионов при многоплодной беременности	27
Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД)	27
Инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки – ИКСИ	29
Донорство яйцеклетки и эмбриона	31
Суррогатное материнство	33
Криоконсервация ооцитов и эмбрионов	34
Предимплантационная диагностика наследственных болезней	35
Применение ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов	37
Осложнения ВРТ	37
Оценка эффективности ЭКО	42
Беременность после ЭКО	42
Симуляционный блок	44
Рекомендуемая литература	46
Контрольные вопросы	48
Тестовые задания	49
Ситуационные задачи	58
Эталоны ответов	61

Список сокращений

ВРТ	- вспомогательные репродуктивные технологии
ИИСД	- искусственная инсеминация спермой донора
ИИСМ	- искусственная инсеминация спермой мужа
ИКСИ	– инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки
ПЭ	– перенос эмбриона
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
MESA	- Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration- открытая процедура аспирации сперматозоидов из придатка яичка
PercBiopsy	- Percutaneous biopsy of the testis - чрезкожная биопсия яичка с использованием биопсийного пистолета
PESA	- Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration- чрезкожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка
TESA	- Testicular Sperm Aspiration- чрезкожная аспирация сперматозоидов из яичка
TESE	- Testicular Sperm Extraction - открытая биопсия яичка
TFNA	- Testicular Fine Needle Aspiration- аспирация сперматозоидов яичка тонкой иглой



ТРЕБОВАНИЯ ФГОС К ДИСЦИПЛИНЕ ПО ВЫБОРУ «ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) прочно вошли в клиническую практику. Они высоко эффективны в лечении бесплодия - патологии, которая в настоящее время представляет актуальную медицинскую и социальную проблему.

Освоение дисциплины по выбору «Вспомогательные репродуктивные технологии» позволит углубить, систематизировать знания по этиологии бесплодия и дифференциальному применению методов ВРТ.

Цель учебного пособия научить обучающихся применять виды вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах бесплодия, определять показания, противопоказания к ВРТ, проводить отбор пациентов к лечению, диагностировать возможные осложнения ВРТ. Включенные в учебное пособие формы контроля знаний послужат основой формирования практических навыков.

Освоение учебного материала направлено на формирование следующих компетенций:

- ПК-1 Способность и готовность реализовать этические и деонтологические аспекты врачебной деятельности в общении с коллегами, средним и младшим медицинским персоналом, взрослым населением.
- ПК - 12 Способность и готовность проводить профилактические мероприятия по предупреждению возникновения заболеваний...
- ПК - 18 Способность и готовность анализировать и интерпретировать результаты современных диагностических технологий с учетом физиологических особенностей организма человека для успешной лечебно-профилактической деятельности.
- ПК - 20 Способность и готовность назначать адекватное консервативное и хирургическое лечение в соответствии с диагнозом, осуществлять

алгоритм выбора терапии.

ПК - 31 Способность и готовность изучать научно-медицинскую информацию, отечественный и зарубежный опыт по изучаемой проблеме.

ПК - 32 Способность и готовность к участию в освоении современных теоретических и экспериментальных методов исследования с целью создания новых перспективных программ лечения и практическому использованию, и внедрению результатов исследований.

В результате изучения темы «Вспомогательные репродуктивные технологии» студент должен:

Знать:

- ✓ этиологию, патогенез бесплодия, классификацию бесплодия;
- ✓ организацию лечебно-диагностической помощи при бесплодии;
- ✓ современные возможности диагностики бесплодия;
- ✓ методы ВРТ, терминологию;
- ✓ показания, противопоказания к ВРТ;
- ✓ этапы подготовки к ВРТ;
- ✓ принципы стимуляции суперовуляции, применяемые препараты, возможные осложнения при ВРТ;
- ✓ общие принципы ведения беременных после ВРТ;
- ✓ законодательную базу ВРТ;
- ✓ ведение типовой учетно-отчетной медицинской документации.

Уметь:

- ✓ определить объем обследования больных с бесплодием, использовать для диагностики современные методы исследования;

- ✓ синтезировать информацию о пациенте с целью определения патологии и причин ее вызывающих, формулировать диагноз в соответствии с МКБ – X;
- ✓ определить тактику лечения бесплодной супружеской пары;
- ✓ определить показания к конкретному виду ВРТ;
- ✓ провести подготовку к применению ВРТ.

Владеть:

- ✓ принципами обследования бесплодных супружеских пар,
- ✓ интерпретацией результатов лабораторных, инструментальных методов диагностики;
- ✓ алгоритмом лечебных мероприятий при бесплодии;
- ✓ базовыми теоретическими основами применения ВРТ;
- ✓ ведением медицинской документации.



ВВЕДЕНИЕ

«Задача врача, занимающегося бесплодием – не упустить ничего важного, но и не делать ничего лишнего...»

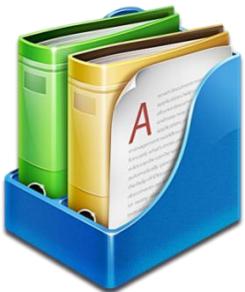
/Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар/.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – методы терапии бесплодия, при которых все или некоторые этапы зачатия и раннего развития эмбриона осуществляются вне организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток и эмбрионов, а также суррогатного материнства). **Цель ВРТ** – получение потомства у бесплодных супружеских пар.

Частота бесплодия в настоящее время составляет от 8 до 19% и не имеет тенденцию к снижению. Необходимость в применении у бесплодных супружеских пар ВРТ возрастает. ВРТ – это способы преодоления бесплодия, а также возможность профилактики и лечения наследственных заболеваний.

Основой для развития ВРТ стал классический метод ЭКО и ПЭ в полость матки. ЭКО используется в мировой практике с 1978 г., когда в Великобритании родилась Луиза Браун, первая девочка «из пробирки». За последние 20 лет вспомогательные репродуктивные технологии прочно вошли в медицинскую практику. В 1984 г родился первый младенец после криоконсервации эмбриона, а в 1985 – после применения донации ооцитов. В 1992 году осуществлена первая успешная попытка инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). В России метод ЭКО впервые реализован в 1986 году в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Технологии ВРТ позво-

ляют добиться рождения здорового ребенка у супружеской пары практически с любой формой бесплодия: классическое ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии; ИКСИ - при мужском факторе бесплодия; донорство ооцитов или спермы в случаях, когда нет возможности использовать собственный генетический материал; суррогатное материнство, в случаях, где вынашивание беременности невозможно или может причинить необратимый вред здоровью будущей маме. Вариантом лечения является проведение процедуры ЭКО в парах, нуждающихся в генетическом тестировании эмбрионов (предимплантационная генетическая диагностика). В мире ежегодно рождается более 100 000 детей с использованием ВРТ.



НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ

- ✓ Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487 -1 (с изменениями от 29 декабря 2006 г., 24 июля 2007 г.).
- ✓ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2012, N 26, ст. 3442, 3446): ст. 14, 20, 37 и 55).
- ✓ Семейный Кодекс РФ: п. 4 ч. 2 ст. 51, п. 3 ч. 2 ст. 52.
- ✓ Приказ Минздрава России от 30.08.2012 N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- ✓ Приказ от 11 июня 2015 г. N 332н «О внесении изменений в порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению».



БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

Бесплодие - это неспособность зрелого организма к воспроизведению потомства. Бесплодным считается брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность в течение года регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. Причиной бесплодия в паре могут быть нарушения женской (до 80%) или мужской (до 45%) репродуктивной функции. Бесплодие может быть вызвано одновременно и мужским, и женским фактором.



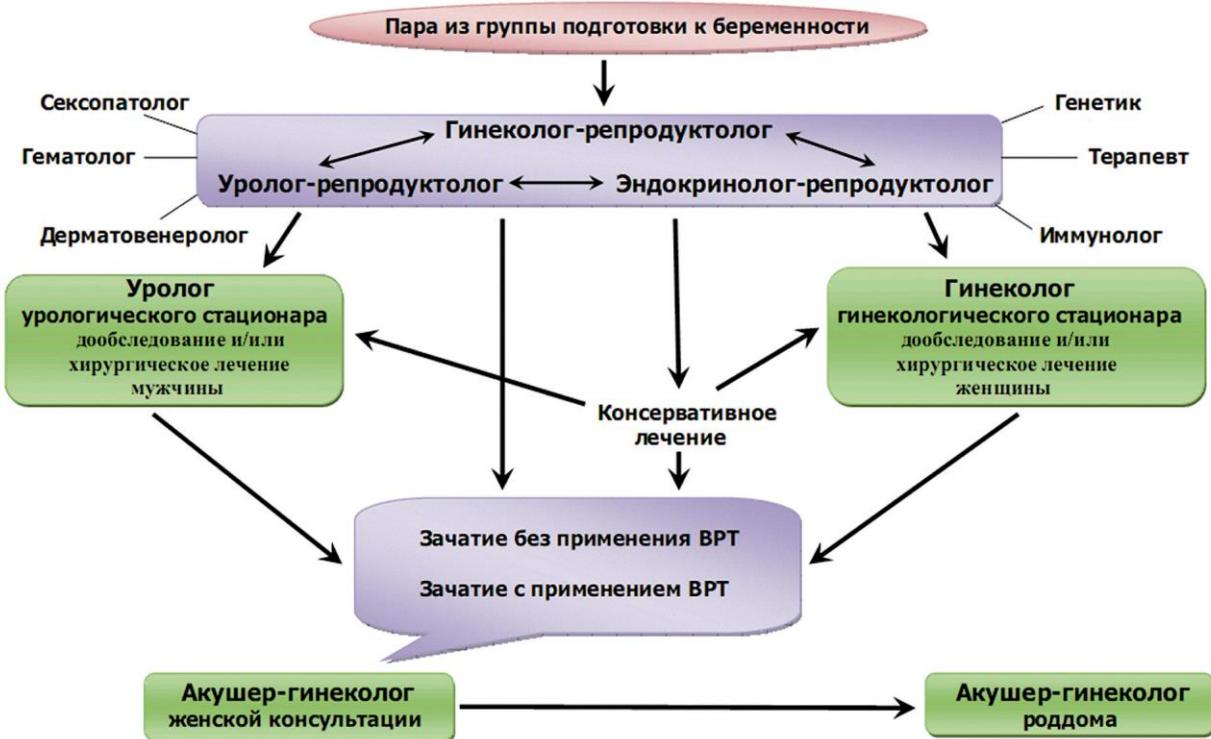


Схема 1. Интеграция специалистов при подготовке пары к беременности.

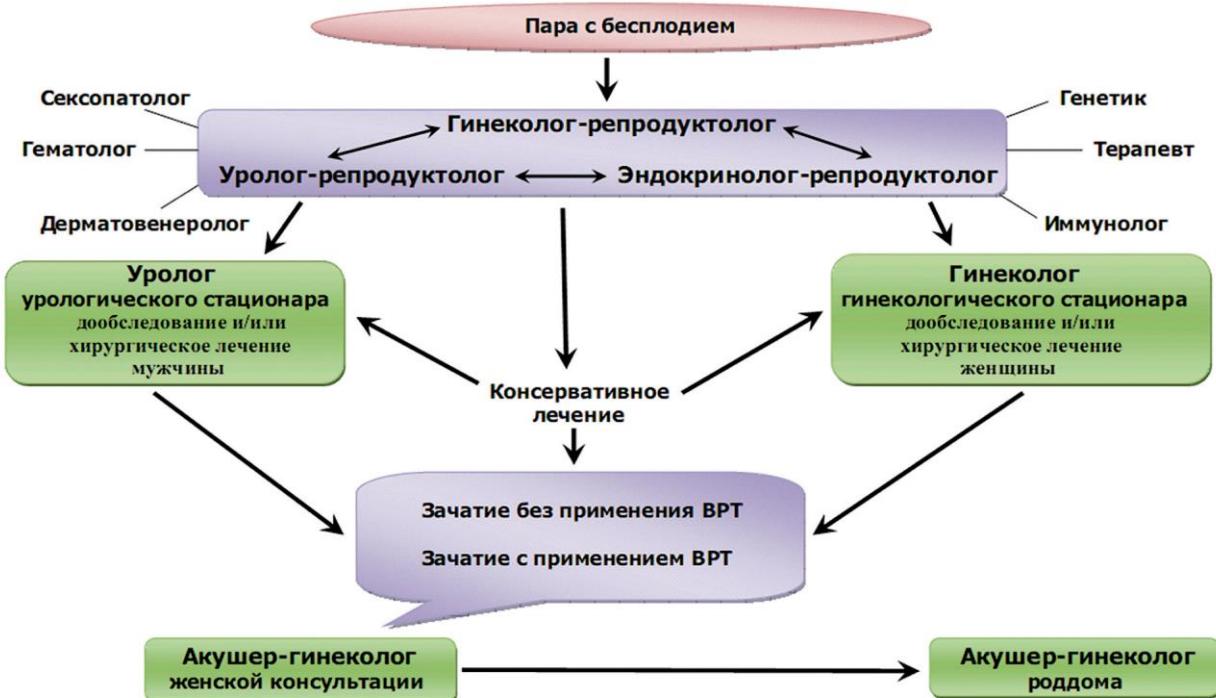


Схема 2. Интеграция специалистов при лечении бесплодия в паре.

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ.

Женское бесплодие – неспособность женщины репродуктивного возраста к зачатию, сохраняющаяся в течение 1 года регулярной половой жизни.

Классификация.

1. *По наличию* беременностей в анамнезе: **первичное**(отсутствие беременности в анамнезе) и **вторичное**(наличии беременности в прошлом).

II. *По возможности* наступления беременности: **абсолютное** (возможность возникновения беременности естественным путём полностью исключена (при отсутствии матки, яичников, маточных труб, аномалиях развития половых органов); **относительное** (невозможность иметь детей именно в рассматриваемом браке (причина относительного женского бесплодия — мужская инфертальность).

III. *По механизму* развития: **врожденное и приобретенное.**

IV. *По длительности:* времменное, постоянное, физиологическое.

V. *По этиопатогенезу:*

1. Эндокринное бесплодие:

I группа. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность:

- ✓ Гипогонадотропный гипогонадизм гипоталамического генеза;
- ✓ Гипогонадотропный гипогонадизм гипофизарного генеза;
- ✓ Гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный гиперпролактинемией.

II группа. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция:

- ✓ Нормогонадотропная аменорея, олигоменорея, недостаточность функции желтого тела.
- ✓ Синдром поликистозных яичников центрального генеза.

III группа. Яичниковая недостаточность:

- ✓ Синдром преждевременного истощения яичников;
- ✓ Синдром резистентных яичников;
- ✓ Дисгенезия гонад;
- ✓ Синдром постовариэктомии, лучевого истощения яичников;
- ✓ Синдром поликистозных яичников яичникового генеза;
- ✓ Дисфункция коры надпочечников.

IV группа. Гипотиреоз.

- ✓ Гипотиреоз – аменорея – галакторея - гиперпролактинемия (синдром Ван-Вик-Росс- Генез);
- ✓ Гипотиреоз с нарушениями менструального цикла по типу олигомено-реи, недостаточности функции желтого тела.

2. Трубное и перитонеальное бесплодие:

- ✓ нарушение функции маточных труб;
- ✓ органическое поражение маточных труб;
- ✓ перитонеальная форма бесплодия.

3. Гинекологические заболевания

с нарушением анатомо-функционального состояния эндометрия, не сопровождающиеся ановуляцией и непроходимостью маточных труб:

- ✓ внутренний эндометриоз;
- ✓ подслизистая миома матки;
- ✓ полипы эндометрия;
- ✓ гиперплазия эндометрия;

- ✓ наружный эндометриоз с образованием антиэндометриальных антител;
- ✓ повторные диагностические выскабливания слизистой оболочки матки;
- ✓ послеродовые и послеоперационные осложнения;
- ✓ действие химических и прижигающих веществ;
- ✓ эндометриты различной этиологии.

4. Иммунологическое бесплодие.

5. Психогенное бесплодие.

6. Бесплодие неясного генеза.



МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

1. Классическое экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ).
2. Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД).
3. Инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки (ИКСИ).
4. Донорство яйцеклетки и эмбриона.
5. Суррогатное материнство (вынашивание эмбриона женщиной для последующей передачи ребенка генетическим родителям).
6. Криоконсервация ооцитов и эмбрионов.
7. Предимплантационная диагностика наследственных болезней.
8. Хэтчинг (рассечение блестящей оболочки эмбриона перед имплантацией в матку).

9. Редукция эмбрионов при многоплодной беременности.



ПОКАЗАНИЯ. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВРТ. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Показаниями для проведения базовой программы ЭКО

- ✓ бесплодие, не поддающееся лечению, в том числе с использованием методов эндоскопической и гормональной коррекции нарушений репродуктивной функции мужчины и женщины в течение 9 - 12 месяцев с момента установления диагноза;
- ✓ заболевания, при которых наступление беременности невозможно без использования ЭКО.

Противопоказания к применению программы ЭКО

- ✓ врождённые пороки развития или приобретённые деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- ✓ доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения;
- ✓ злокачественные новообразования любой локализации (в том числе в анамнезе);
- ✓ опухоли яичников;
- ✓ острые воспалительные заболевания любой локализации;
- ✓ соматические и психические заболевания, которые противопоказаны для вынашивания беременности и родов.

Ограничениями к применению программы ЭКО

- ✓ снижение овариального резерва (по данным ультразвукового исследования яичников и уровня антимюллера гормона в крови);
- ✓ состояния, при которых лечение с использованием базовой программы ЭКО неэффективно и показано использование донорских и (или) криоконсервированных половых клеток и эмбрионов, а также суррогатного материнства;
- ✓ наследственные заболевания, сцепленные с полом, у женщин (гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна, ихтиоз, связанный с X-хромосомой, амиотрофия невральная Шарко - Мари и другие) (по заключению врача-генетика возможно проведение базовой программы ЭКО с использованием собственных ооцитов при обязательном проведении предимплантационной генетической диагностики).

Отбор пациентов для оказания ВРТ

Для определения показаний к применению ВРТ и установления причин бесплодия осуществляется:

- ✓ оценка эндокринного и овуляторного статуса (определение уровня проглактина, гонадотропинов и стероидных гормонов в крови, ультразвуковое трансвагинальное исследование матки и придатков);
- ✓ оценка проходимости маточных труб и состояния органов малого таза (путем лапароскопии), в случае отказа женщины от лапароскопии могут выполняться альтернативные методы обследования - гистеросальпингография, контрастная эхогистеросальпингоскопия;
- ✓ оценка состояния эндометрия (ультразвуковое трансвагинальное исследование матки (эндометрия), гистероскопия, биопсия тканей матки (эндометрия);
- ✓ исследование эякулята мужа (партнера), в случае выявления агглютинации сперматозоидов проводится смешанная антиглобулиновая реакция сперматозоидов;

- ✓ обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций.

Пациенты направляются на лечение с использованием ВРТ, если после установления причины бесплодия проведенное лечение, включая лапароскопическую и гистероскопическую коррекцию, стимуляцию овуляции и терапию мужского фактора бесплодия, признано неэффективным (отсутствие беременности в течение 9 - 12 месяцев).

Обследование при подготовке к программе ВРТ для определения относительных и абсолютных противопоказаний к применению ВРТ

- ✓ определение антител к бледной трепонеме в крови;
- ✓ определение антител класса M, G к вирусу иммунодефицита человека (далее - ВИЧ) 1, 2, к антигену вирусного гепатита В и С, определение антигенов вируса простого герпеса в крови;
- ✓ микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандида, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад;
- ✓ микробиологическое исследование на хламидии, микоплазму и уреаплазму;
- ✓ молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1, 2, на цитомегаловирус.

- Обследование женщины:

- ✓ общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический обще-терапевтический, коагулограмма (ориентированное исследование системы гемостаза);
- ✓ общий анализ мочи;
- ✓ определение антител класса M, G к вирусу краснухи в крови;
- ✓ микроскопическое исследование влагалищных мазков;

- ✓ цитологическое исследование шейки матки;
 - ✓ ультразвуковое исследование органов малого таза;
 - ✓ флюорография легких (для женщин, не проходивших это исследование более 12 месяцев);
 - ✓ регистрация электрокардиограммы;
 - ✓ прием (осмотр, консультация) врача-терапевта.
-
- Женщинам старше 35 лет проводится маммография. Женщинам до 35 лет выполняется ультразвуковое исследование молочных желез, при выявлении по результатам ультразвукового исследования признаков патологии молочной железы проводится маммография.
 - Женщинам, имеющим в анамнезе (в том числе у близких родственников) случаи врожденных пороков развития и хромосомных болезней, женщинам, страдающим первичной аменореей, назначается осмотр (консультация) врача-генетика и исследование хромосомного аппарата (кариотипирование).
 - При выявлении эндокринных нарушений назначается осмотр (консультация) врача-эндокринолога, проводится ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез, почек и надпочечников.
 - Мужьям (партнерам) женщин выполняется исследование эякулята.
 - При выявлении патологии органов малого таза, требующих хирургического лечения пациенткам выполняется лапароскопия и гистероскопия. В случае наличия гидросальпинкса выполняется тубэктомия. Выявленные при проведении лапароскопии субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных миоматозных узлов, полипов в эндометрия выполняется гистерорезектоскопия.



КЛАССИЧЕСКОЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ЭКО) И ПЕРЕНОС ЭМБРИОНА (ПЭ)

ЭКО (Invitro fertilisation, IVF) – процесс оплодотворения яйцеклетки *in vitro*, культивирования эмбриона и трансплантиация эмбриона в матку или дистальный отдел маточной трубы. Вероятность наступления беременности на одну попытку ЭКО, в среднем составляет 30-35%.

Показания к ЭКО

- ✓ Трубное бесплодие абсолютное (тубэктомия двусторонняя в анамнезе).
- ✓ Реконструктивно-пластиические операции на маточных трубах и отсутствие беременности в последующем в течение 1 года и более при возрасте женщин старше 30 лет; неэффективное, более 5 лет, консервативного лечения непроходимости труб.
- ✓ Бесплодие иммунологическое, неэффективная инсеминация спермой мужа.
- ✓ Бесплодие неясного генеза после проведенного полного клинического обследования.

Этапы ЭКО

1. Отбор пациенток, обследование.
2. Стимуляция суперовуляции.
3. Получение преовуляторных ооцитов, пункция фолликулов.
4. Оплодотворение яйцеклетки (инсеминация ооцитов), культивирование эмбрионов *in vitro*.
5. Эмбриотрансфер (перенос) эмбрионов в полость матки.
6. Поддержка посттрансферного периода (периода после ПЭ).
7. Диагностика беременности.

Стимуляция суперовуляции (множественная овуляция).

Важным этапом программы ЭКО является получение зрелых преовуляторных ооцитов, способных к оплодотворению *in vitro*. Стимуляция суперовуляции проводится лекарственными препаратами фармакотерапевтических групп, зарегистрированные в установленном порядке на территории Российской Федерации: гонадотропины, гонадотропин-рилизинг гормон, аналоги и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, менотропины. Их применяют в соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов, дозы корректируются индивидуально с учетом мониторинга ответа яичников.

Противопоказания к стимуляции овуляции:

- ✓ Гипер-,гипотиреоз;
- ✓ Недостаточность функции яичников;
- ✓ Врожденная дисплазия коры надпочечников;
- ✓ Гиперпролактинемия;
- ✓ Хромосомная патология.

Препараты, использующиеся на подготовительном этапе.

Гестагены: прогестерон, норколут, примолют-нор, дуфастон , др.

Эстрогены: микрофоллин, прогинова, эстрофем, др.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты: монофазные ОК - диане-35 и др. ;трехфазные ОК – триквилар, трирегол, др.

Тиреодные (при эндокринном бесплодии, связанном с гипотиреозом): L-тироксин, др.

Глюкокортикоиды (при надпочечниковой гиперандрогении): преднизолон, метипред, дексаметазон, др.

Препараты нейромедиаторного действия (при нарушениях нейромедиаторной регуляции центральных взаимоотношений): дифенин , др.

Агонисты дофамина (при идиопатической гиперпролактинемии, микроаденомах гипофиза, СПКЯ, вторичной гиперпролактинемии): парлодел, норпролак, др.

Агонисты гонадолиберина (при эндометриозе, гиперпластических процессах эндометрия, дисфункциональных маточных кровотечений, предоперационной подготовке и для профилактики послеоперационных рецидивов при миоме матки, бесплодии, при СПКЯ, гипоталамической аменорее, на подготовительном этапе к индукции овуляции с целью подавления патологической активности гипоталамо-гипофизарной системы - десенситизация ГГС: люкрин депо, золадекс , декапептил депо, лутрелеф, бусерелин, др.

Препараты, используемые в программах ВРТ:

- ✓ ЧМГ- человеческие менопаузальные гонадотропины (хумогон, менопур);
- ✓ рФСГ- рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон содержащий только очищенный ФСГ (фоллитропин, гонал-Ф, пурегон,);
- ✓ ХГЧ -хорионический гонадотропин человека (прегнил, хорагон, овирель);
- ✓ рЛГ- рекомбинантный лютеинизирующий гормон (луверис);
- ✓ Кломифен цитрат (клостилбегит).

Препараты для предотвращения преждевременной овуляции

- Агонисты ГнРГ (люкрин-депо,бусерелин, диферелин,золадекс);
- Антагонисты ГнРГ (цетротид,оргалутран);

Схемы стимуляции овуляции

Существует несколько протоколов стимуляции овуляции, которые отличаются по длительности фазы блокады гипофиза:

- ✓ короткий;
- ✓ длинный;

- ✓ оптимальный протокол.

При применении короткого протокола назначаются агонисты ГнРГ с начала менструального цикла, одновременно вводится ФСГ (или ФСГ+ЛГ).

В длинном протоколе агонисты ГнРГ вводятся в течение от 10 до 14 дней, в последующем проводится суперстимуляцией яичников ФСГ (или ФСГ+ЛГ).

В оптимальном протоколе применяются ант-ГнРГ в периоде паразитарного пика ЛГ. Достигается быстрый эффект блокады гонадотропной функции гипофиза. Это позволяет осуществлять контроль ответа яичников на стимуляцию овуляции.

Завершающим этапом протокола стимуляции суперовуляции является введение ЧХГ, под действием которого происходит дозревание ооцита.

Схемы индукции овуляции:

1. Непрямая индукция (стимуляция фолликулогенеза опосредованно):

- ✓ Аналоги гонадолиберина (препарат лютрелеф).
- ✓ Антиэстрогены (препараты кломифен-тева, клостилбегит, кломид, серофен).

2. Прямая индукция (препараты замещают эндогенные гонадотропины, непосредственно действуя на яичники, вызывая фолликулогенез и овуляцию):

Мочевые гонадотропины:

- ✓ человеческие менопаузальные гонадотропины –ЧМГ: хумегон, пергонал, меногон (содержат равные количества ФСГ и ЛГ; метродин ВЧ, метродин (содержат ФСГ);
- ✓ человеческий хорионический гонадотропин –ХГ: прегнил, хорагон, профази.

Рекомбинантные гонадотропины - р-ФСГ: пурегон, гонал-Ф.

3. Комбинированные схемы:

- ✓ Кломифенцитрат (КЦ) + ХГ

- ✓ КЦ + ЧМГ + ХГ
- ✓ ЧМГ + ХГ
- ✓ ЧМГ + ХГ с предварительной десенситизацией ГГС введением АГ
- ✓ Стимуляция р-ФСГ + ХГ
- ✓ Стимуляция АГ, вводимыми в пульсирующем режиме

Для оценки реакции яичников на стимуляцию овуляции, проводится УЗИ, а также определяются концентрации гормонов в крови.

Созревание менее 5 фолликулов свидетельствует «о неактивных» яичниках, созревание 5 - 15 фолликулов - о «нормальных» яичниках, если на УЗИ диагностируется более 15 фолликулов – это признак поликистозных яичников.

ЭКО может быть выполнено в естественном менструальном цикле без проведения стимуляции овуляции. Однако, положительный исход лечения - наступление беременности и ее благоприятное завершение, при этом, низкий.

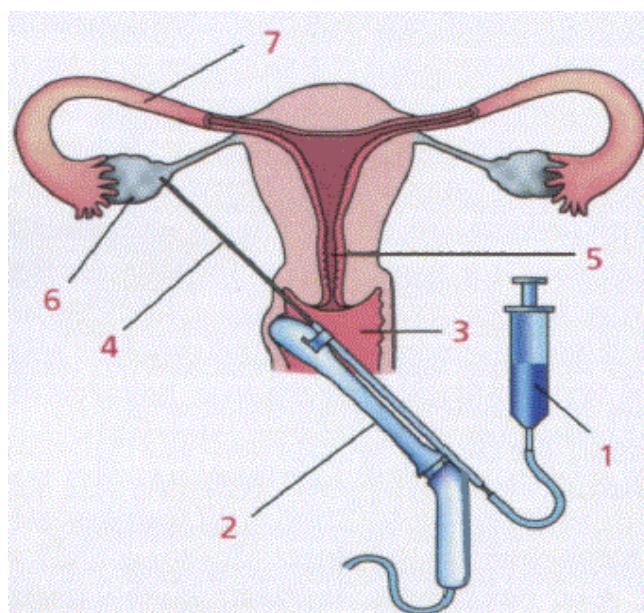


Рис.1. Трансвагинальная пункция яичников.
1-шприц; 2- ультразвуковой датчик;
3- влагалище; 4-игла; 5-шейка матки;
6 яичник; 7-маточная труба.

Пункция фолликулов яичника (забор ооцитов).

Забор ооцитов при достижении фолликулов определенной степени развития (зрелости) после введения триггера индукции окончательного созревания ооцитов - инъекции ХГЧ проводится. Он осуществляется между 35 и 36 часами после инъекции ХГЧ, перед овуляцией, трансвагинальным доступом под

контролем ультразвукового исследования. Проводится пункция фолликулов яичника и забор яйцеклеток. При сложностях трансвагинального доступа, ооциты могут быть получены лапароскопическим путем.



ИНСЕМИНАЦИЯ ООЦИТОВ И КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ IN VITRO

В эмбриологической лаборатории полученные яйцеклетки помещаются в инкубатор, где поддерживаются условия (температура, газовый состав и влажность) имитирующие условия в репродуктивном тракте. Одновременно проводится подготовка эякулята- отбор и получение супензии наиболее активных сперматозоидов для последующего оплодотворения.

Существует два основных метода оплодотворения яйцеклеток в лабораторных условиях: ЭКО (IVF) и ИКСИ (ICSI) (возможны ее модификации).

Оплодотворение полученных ооцитов производится через 3-6 часов после пункции. При проведении ЭКО сперматозоиды и яйцеклетки инкубируются вместе в течение 16-18 часов в среде для оплодотворения. Яйцеклетка оплодотворяется за этот период, что сопровождается формированием двух клеточных ядер (пронуклеусов) - женского и мужского. Мужской пронуклеус образуется из сперматозоида и несёт «отцовские» хромосомы, женский пронуклеус несёт «материнские» хромосомы и образуется из генетического материала яйцеклетки. В случаях, когда качество спермы не позволяет получить оплодотворения в стандартных условиях, проводится ИКСИ - инъекция одного сперматозоида непосредственно в цитоплазму денудированной (очищенной) яйцеклетки.

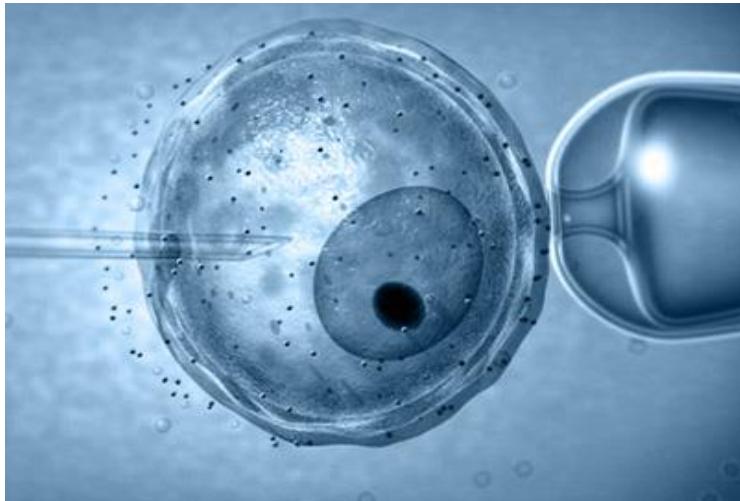


Рис.2. Интрацитоплазматическая инъекция

После оплодотворения - образования зиготы, происходит дальнейшее **культивирование** эмбриона в условиях инкубатора с использованием питательных культуральных сред в течение 5 суток. На 5-е сутки по достижении эмбриона стадии бластоцисты, он переносится в полость матки.

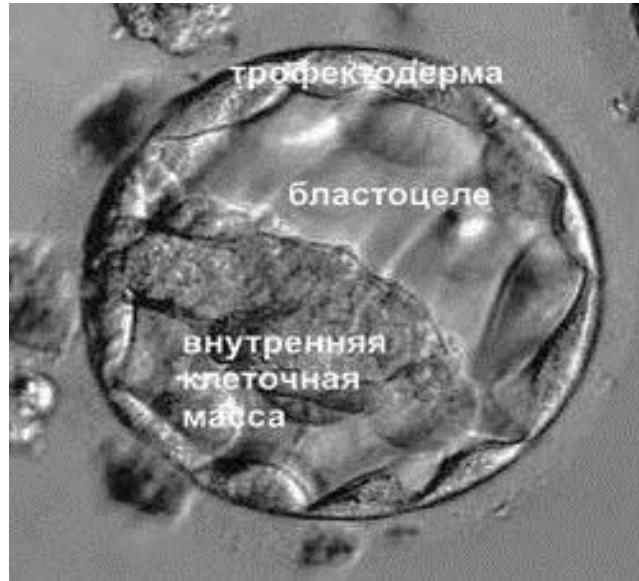


Фото 1. Бластоциста на 5 день развития.

Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки (трансфер эмбрионов)

Перенос (транспортировка) лучших эмбрионов (эмбриона) в полость матки пациентки проводится тонким пластиковым катетером через влагалище и шей-

ку матки. Рекомендуется переносить не более 2 эмбрионов, учитывая высокий риск невынашивания беременности и низкую выживаемость недоношенных детей при переносе 3 эмбрионов. Окончательное решение о количестве переносимых эмбрионов принимается пациенткой.

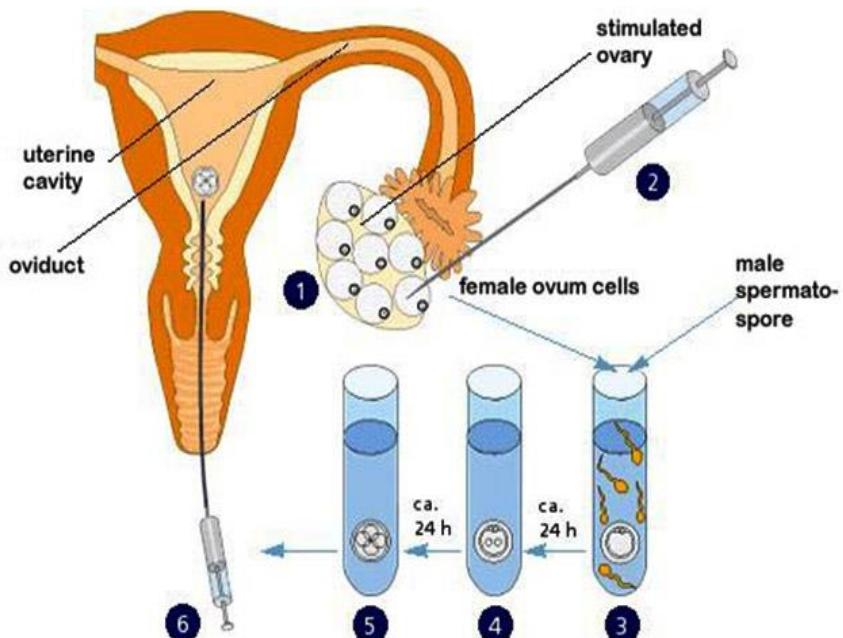


Рис.3. Этапы ЭКО.

1. Яичник после стимуляции – овуляции;
2. Пункция фолликула;
3. Оплодотворение яйце-клетки;
4. Культивирование эмбриона;
5. 5-ые сутки инкубации – стадия бластоцисты;
6. Перенос (трансфер) эмбриона в полость матки или в маточную трубу.

Поддержка посттрансферного периода.

Поддержка периода после переноса эмбриона проводится введением лекарственных средств - гестагенов, ХГЧ, агонистов ГнРГ, эстрadiола, что увеличивает вероятность успеха имплантации и эмбриогенеза.

Диагностика беременности на ранних сроках.

С целью диагностики беременности определяют уровень хорионического гонадотропина через 12 - 14 дней после переноса эмбрионов (в крови или моче).

Также проводится ультразвуковая диагностика беременности с 21 дня после переноса эмбриона. В случае диагностики многоплодной беременности проводится **операция редукции эмбриона(ов)**.



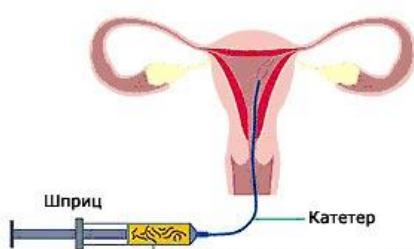
РЕДУКЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Редукция эмбрионов – это хирургическое вмешательство, направленное на удаление одного или нескольких эмбрионов при многоплодной беременности. Впервые процедура редукции была выполнена в США в 1978 году. В настоящее время операция получила широкое распространение, ее выполняют при наличии более трёх эмбрионов.

Цели редукции:

- ✓ снижение осложнений во время беременности, успешное родоразрешение; уменьшение риска для здоровья беременной;
- ✓ удаление плода при наличии аномалий развития;

Совершенствование техники выполнения редукции при многоплодной беременности позволяет оптимизировать течение беременности, снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов. Редукция осуществляется трансцервикальным, трансвагинальным или трансабдоминальным доступом.



ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ СПЕРМОЙ МУЖА (ИИСМ) ИЛИ СПЕРМОЙ ДОНОРА (ИИСД)

ИИСМ или ИИСД - перенесение во влагалище, шейку или в полость матки свежей спермы или спермиев, приготовленных в лабораторных условиях.

Данный метод наиболее приближен к естественному зачатию. Может применяться в естественном цикле или с использованием стимуляции овуляции (по показаниям). Доказана более высокая эффективность инсеминации на фоне овариальной стимуляции.

Показания для проведения ИИДС (применяется только криоконсервированная сперма):

а) со стороны мужа (партнера):

- ✓ сексуально-эякуляторные расстройства;
- ✓ тяжелое нарушение сперматогенеза;
- ✓ риск развития наследственных заболеваний.

б) со стороны женщины:

- ✓ отсутствие полового партнера.

Показания к ИИСМ, партнера (применяется криоконсервированная или нативная сперма):

а) со стороны мужа (партнера):

- ✓ сексуально-эякуляторные расстройства ;
- ✓ субфертильная сперма.

б) со стороны женщины:

- ✓ бесплодие цервикального происхождения;
- ✓ вагинизм.

Эффективность ИИСМ составляет 20 %., ИИСД – 50% .

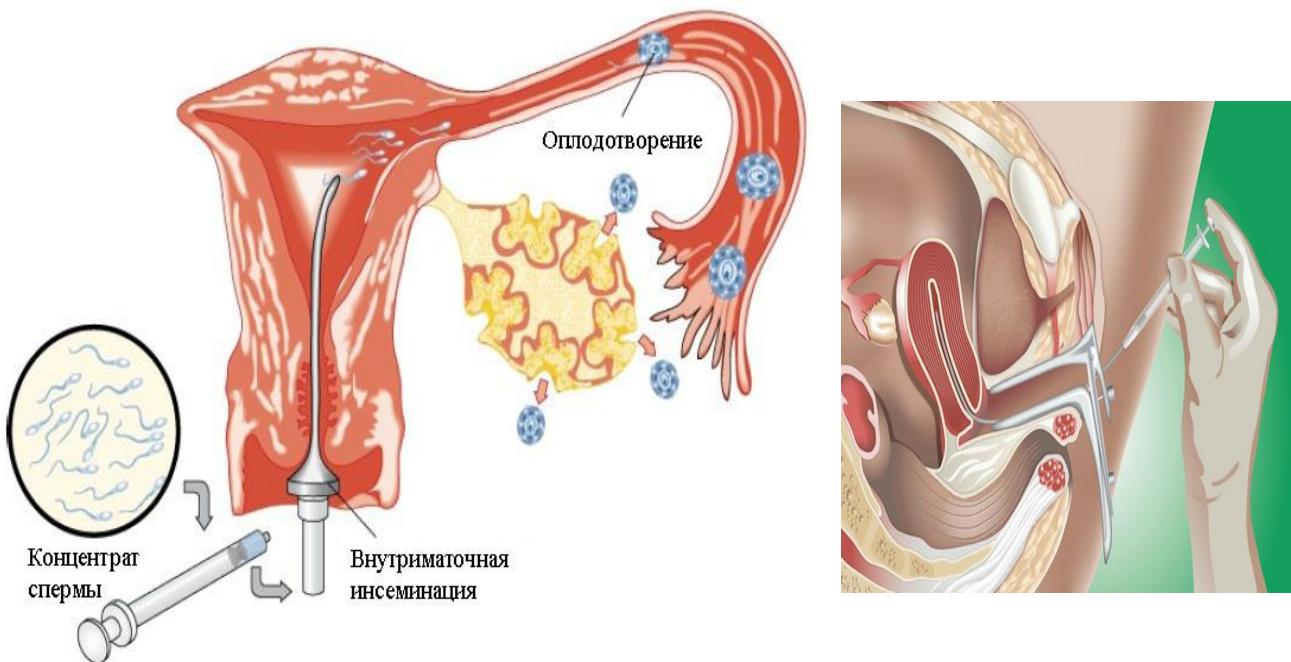
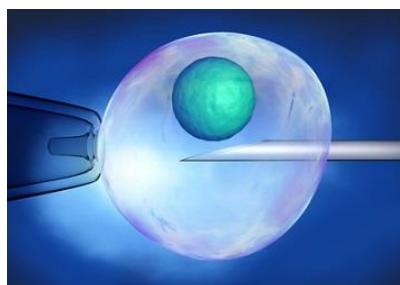


Рис. 4. Схема внутриматочной инсеминации

Перенос яйцеклетки вместе со сперматозоидами может осуществляться в маточные трубы - ГИФТ, также, как и перенос эмбриона (зиготы) - ЗИФТ.

ГИФТ и ЗИФТ выполняются лапароскопически или трансцервикально под УЗИ контролем.



ИКСИ – ИНЬЕКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДА В ЦИТОПЛАЗМУ КЛЕТКИ

ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) - введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

Метод ИКСИ применяется у супружеских пар при тяжелых формах мужского бесплодия, при астено-, олиго-, тератозооспермии тяжелых степеней, в

случаях наличия единичных сперматозоидов в пунктате, полученном при биопсии яичка.

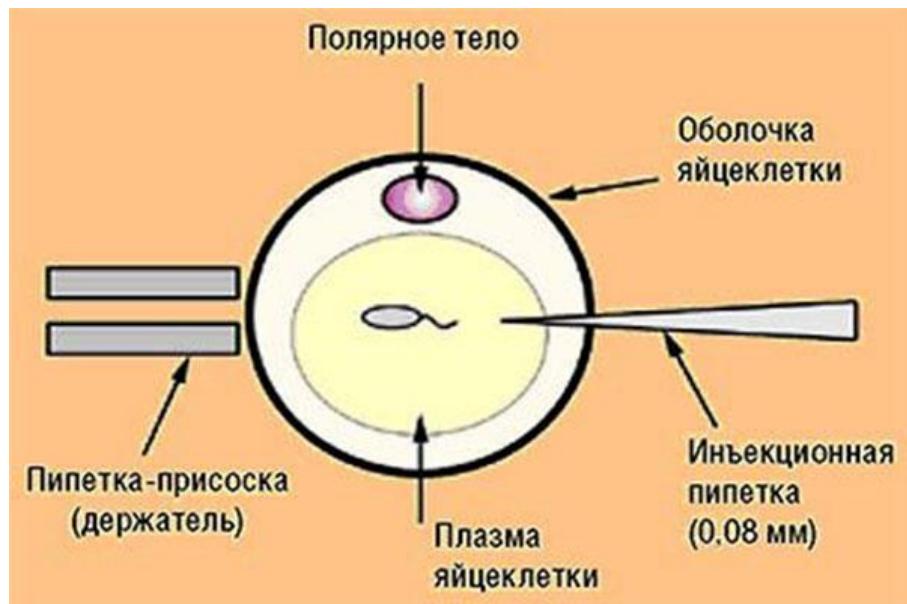


Рис.5. Процедура ИКСИ

ИКСИ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА

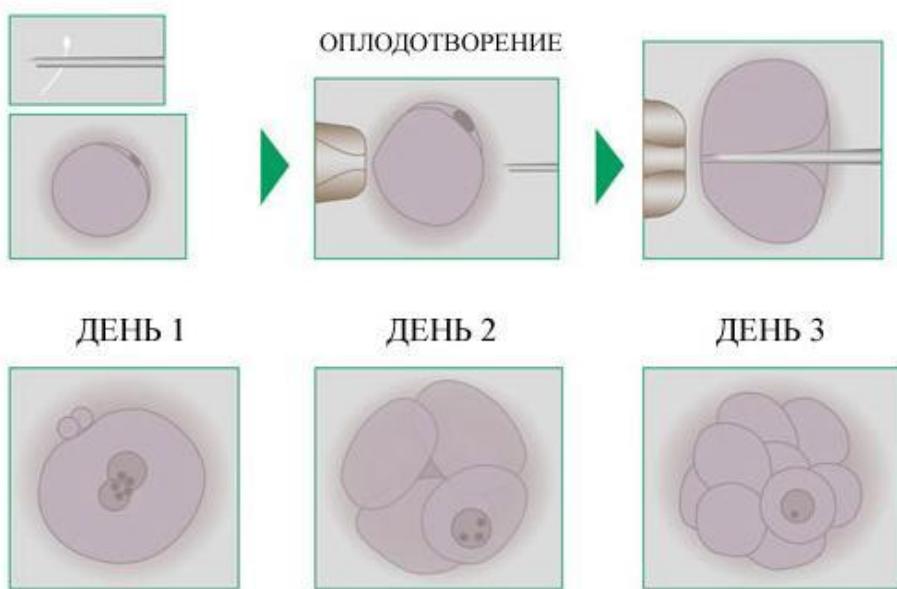


Рис.6. Развитие эмбриона после ИКСИ.

Показания для ИКСИ:

- ✓ эякуляторная дисфункция;
- ✓ тяжелое нарушение сперматогенеза;

- ✓ малое количество ооцитов (менее 4-х).
- ✓ отсутствие, низкий процент оплодотворения (менее 20%) ооцитов в предыдущей программе ЭКО.

Показаниями к хирургическому получению сперматозоидов:

- ✓ эякуляторная дисфункция;
- ✓ обструктивная азооспермия.

Перед переносом эмбрионов в полость матки по показаниям проводится **хэтчинг** - рассечение блестящей оболочки.



ДОНОРСТВО ЯЙЦЕКЛЕТКИ И ЭМБРИОНА

Применяется у женщин в случаях, когда собственные ооциты получить невозможно или получают некачественные ооциты, не способные к оплодотворению и развитию полноценной беременности. Данный метод предусматривает перенос в матку бесплодной пациентке эмбриона, полученного после оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа бесплодной женщины или спермой донора. В последующем ей проводится ЗГТ, имитирующая состояние при физиологической беременности.

Показания к донации ооцита:

- ✓ отсутствие ооцитов, обусловленное синдромом резистентных яичников, естественной менопаузой, состоянием после овариоэктомии, синдромом преждевременного истощения яичников, генетическими заболеваниями, химио- или радиотерапии;
- ✓ неудачные повторные попытки (3 и более) проведения программы ЭКО (ИКСИ) при неоднократном получении эмбрионов низкого качества, пе-

ренос которых не приводит к наступлению беременности, недостаточном ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, снижение овариального резерва.

Использование донорских эмбрионов

Эмбрионы для донорства получают в результате оплодотворения донорских ооцитов донорской спермой. Используют эмбрионы, оставшиеся после проведения ЭКО (обязательным является письменного согласия пациентов). Применяются как не подвергнутые криоконсервации, так и криоконсервированные донорские эмбрионы.

Показания к ЭКО с использованием донорских эмбрионов:

- ✓ высокий риск развития наследственных заболеваний;
- ✓ отсутствие у партнеров собственных половых клеток;
- ✓ неоднократное получение эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности (при 3-х и более попытках ЭКО).

Использование донорской спермы.

Донорами спермы могут быть здоровые мужчины в возрасте от 18 до 35 лет, прошедшие медико-генетическое обследование. Доноры могут быть неанонимные и анонимные.

Показания к проведению ЭКО с использованием донорской спермы (применяется только криоконсервированная донорская сперма):

- ✓ азооспермия у мужа (партнера);
- ✓ отсутствие полового партнера у женщины;
- ✓ неэффективность программы ЭКО (ИКСИ) с использованием спермы мужа (партнера);
- ✓ наследственные заболевания у мужа (партнера);

Биопсия яичка

Если сперматозоид не удается найти в эякуляте, проводят операции по получению сперматозоидов:

- ✓ непосредственно из ткани яичника и придатка яичника - открытая биопсия яичка (TESE «ТЕЗЕ»)
- ✓ аспирация содержимого придатка яичка (MESA «МЕЗА»).
- ✓ чрезкожная аспирационная биопсия придатка яичка (PESA «ТЕЗА») и яичка (TESA «ПЕЗА»).

Медицинские противопоказания для проведения донации ооцитов:

- ✓ Онкологические заболевания женщины
- ✓ Соматические
- ✓ Психические

В ряде стран по этическим и религиозным соображениям донорство ооцитов запрещено.



СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО

Программа «суррогатного» материнства — метод получения генетически собственного ребенка для женщин при отсутствии матки или для женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, которая является противопоказанием к беременности. Вынашивание и рождение ребенка осуществляется по договору, заключенному между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и супружеской парой, чьи половые клетки использовались для оплодотворения (генетическая мать и генетический

отец). Суррогатной матерью может быть здоровая женщина в возрасте от двадцати до тридцати пяти лет, имеющая не менее одного здорового собственного ребенка, при добровольном согласии на медицинское вмешательство. После родов «суррогатная» мать отдает ребенка генетической матери. «Суррогатную» мать выбирают пациенты, она не может быть одновременно донором яйцеклетки.

Показания к применению суррогатного материнства:

- ✓ деформация полости или шейки матки;
- ✓ отсутствие матки;
- ✓ заболевания у женщины, включенные в перечень противопоказаний;
- ✓ патология эндометрия (облитерация полости матки, синехии, атрофия эндометрия);
- ✓ привычное невынашивание беременности (3 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе);
- ✓ неудачные повторные попытки ЭКО (3 и более) при неоднократном получении эмбрионов хорошего качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности.



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Не все эмбрионы, полученные при выполнении программы ЭКО, подвергаются переносу в полость матки. "Неперенесенные" эмбрионы подвергают криоконсервации и применяют в случаях необходимости повторной попытки ЭКО. Это позволяет использовать сперму в любом месте и в любое время.

Показания для криоконсервации биоматериалов:

- ✓ предимплантационная диагностика наследственных болезней;
- ✓ сохранения половых клеток эмбрионов, и/или тканей репродуктивных органов до начала проведения лучевой терапии и/или химиотерапии;
- ✓ хранения половых эмбрионов, клеток, и/или тканей репродуктивных органов для использования при лечении бесплодия (в том числе в программах ВРТ);
- ✓ редукция эмбрионов при многоплодной беременности;
- ✓ хранения донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия (в том числе в программах ВРТ);
- ✓ хэтчинг (рассечение блестящей оболочки эмбриона перед имплантацией в матку).



ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Предимплантационной генетический скрининг (PGS/ПГС) или диагностика (PGD/ПГД) были предложены с целью селекции эмбрионов без генетической патологии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) риск женщины родить ребенка с одной из возможных хромосомных аномалий оценивается:

- в возрасте 30 лет как 1/385
- в возрасте 40 лет как 1/63
- в возрасте 45 лет как 1/19

Анеуплоидии (патологии, связанные с аномалиями числа хромосом) встречаются у 0.3% всех новорожденных, в 25% всех спонтанных абортов, в 50-60% спонтанных абортов первого триместра беременности.

ПГД позволяет выявлять эмбрионы с различными генными и хромосомными аномалиями, и выполняется при лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ у супружеских пар с высоким риском рождения ребенка с хромосомной патологией. Выполняется на трехдневных эмбрионах, которые состоят на этом этапе развития из 5-10 бластомеров. Специальным микроманипулятором проводится биопсия одного или двух бластомеров и их исследование. С помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) диагностируются моногенные наследственных заболеваний, при проведении FISH (флуоресцентная гибридизация) - хромосомная патология. После проведения FISH или ПЦР анализа отбирают здоровые эмбрионы для переноса их в полость матки.



Рис. 7. Предимплантационная генетическая диагностика, скрининг (PGD, PGS или ПГД/ПГС)

Показания для проведения PGD/PGS

- ✓ риск анеуплоидии половых клеток (ооцитов или сперматозоидов);
- ✓ наследственных заболеваний в семейном анамнезе;
- ✓ наличие ребенка с неизлечимой болезнью и необходимость в совместимых клетках от второго здорового ребенка, для излечения первого;

- ✓ выбор пола плода для предотвращения заболеваний, сцепленных с полом.



ПРИМЕНЕНИЕ ВРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к использованию ВРТ. С целью снижения риска инфицирования партнера, по эпидемиологическим показаниям ВРТ проводится в парах, когда ВИЧ-инфекция диагностирована только у одного партнера.

Противопоказаниями к проведению ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов являются заболевания, указанные в перечне противопоказаний (Приказ Минздрава РФ от 30.08.2012 года №107н). Рекомендуется отсрочить использование ВРТ до перехода заболевания в субклиническую стадию (стадия 3) пациентам с ВИЧ-инфекцией в стадии инкубации (стадия 1) и острой стадии (2А, 2Б, 2В), а также женщинам в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) в фазе прогрессирования до перехода заболевания в фазу ремиссии (продолжительность ремиссии - не менее 6 месяцев).



ОСЛОЖНЕНИЯ ВРТ

Многоплодная беременность.

Многоплодная беременность развивается при переносе нескольких эмбрионов. После переноса эмбриона в полость матки, его спонтанное расщепление

ния бывает редко. При многоплодной беременности увеличиваются риски потери беременности, преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности. Учитывая это, а также тот факт, что технология Frozen/Thawing успешно позволяет сохранять эмбрионы, в некоторых странах приняты ограничения по числу переносимых эмбрионов.

Внематочная беременность

В редких случаях, несмотря на перенос эмбриона в цикле ЭКО непосредственно в полость матки, происходит имплантация эмбриона вне полости матки, что может быть связано с естественная миграцией эмбриона.

Осложнения, сопряженные с пункцией фолликулов.

Во время аспирации фолликулярной жидкости существует риск осложнений: кровотечения, повреждения окружающих органов (мочевой пузырь кишечник), о также осложнений связанных с анестезией.

Синдром Гиперстимуляции Яичников (СГЯ)

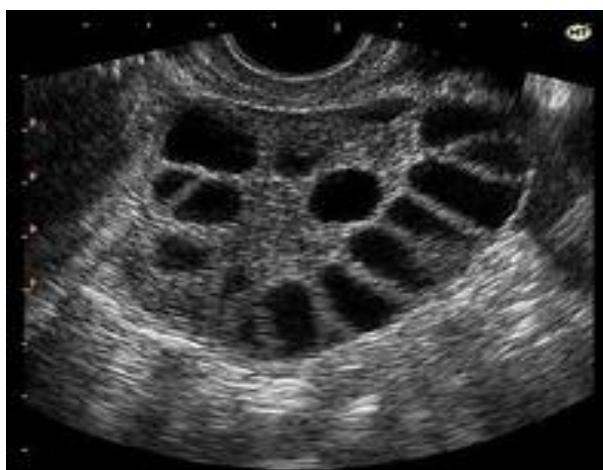


Рис. 8. Синдром гиперстимуляции яичника

СГЯ – системный асептический воспалительный ответ эндотелия сосудов на высокие концентрации половых стероидных гормонов в крови, возникающий при проведении стимуляции суперовуляции. Пусковым фактором развития СГЯ является введение овуляторной дозы ХГ. При различных схемах стимуляции овуляции частота СГЯ составляет от 0,5% до 33%. СГЯ проявляется по-

вышением проницаемости сосудистой стенки, что приводит к выходу внутри-сосудистой жидкости во внесосудистое пространство и развитию гемоконцентрации. Развивается респираторный дистресс-синдром, нарушение функции печени, почек, электролитный дисбаланс, изменение реологических свойств крови, тромбоэмбolicкие осложнения. Заболевание может заканчиваться летальными исходами.

СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников до 20-25 см в диаметре с формированием в них множества фолликулярных, лютейновых кист и выраженным отеком стромы.

Классификация СГЯ

СГЯ легкой степени.

Симптомы:

- ✓ Размер яичников < 8 см
- ✓ Абдоминальный дискомфорт
- ✓ Боли в животе незначительной интенсивности

СГЯ средней степени

Симптомы:

- ✓ Размер яичников 8-12 см
- ✓ Тошнота и/или рвота
- ✓ Боли в животе средней интенсивности
- ✓ УЗ-признаки асцита

СГЯ тяжелой степени

Симптомы:

- ✓ Размер яичников > 12 см*
- ✓ Гипопротеинемия
- ✓ Гемоконцентрация, гематокрит > 45%
- ✓ Асцит, гидроторакс
- ✓ Олигурия

СГЯ критической степени

Симптомы:

- ✓ Гематокрит >55%
- ✓ Лейкоцитоз > 25 000/мл
- ✓ РДСВ
- ✓ Напряженный асцит или массивный гидроторакс
- ✓ Тромбоэмбологические осложнения
- ✓ Олиго-анурия

СГЯ может осложняться перекрутом придатков матки или разрывом кист яичника с внутрибрюшным кровотечением.

Основными задачами в лечении СГЯ являются:

- ✓ Восстановление ОЦП
- ✓ Устранение электролитного дисбаланса
- ✓ Устранение гемоконцентрации
- ✓ Профилактика полиорганной недостаточности
- ✓ Профилактика тромбэмбологических осложнений

По показаниям проводят лапароцентез.

Методы профилактики СГЯ

Выделение групп риска:

- ✓ Мультифолликулярные яичники (наличие более 10-12 фолликулов диаметром более 2-5 мм)
- ✓ Большой объем яичников;
- ✓ Молодой возраст в сочетании с низким индексом массы тела;
- ✓ Высокие дозы гонадотропинов;
- ✓ Базальный уровень Е2 более 400 пмоль/л;
- ✓ Наличие СГЯ в анамнезе;

- ✓ СПКЯ.

До начала стимуляции яичников - выбор препаратов рекомбинантного ФСГ и назначение их в низких дозах.

В периоде стимуляции суперовуляции - определение факторов риска:

- ✓ Развитие более 20 фолликулов размером более 12 мм;
- ✓ Быстрый рост фолликулов;
- ✓ E2 более 10 000 пмоль/мл

В периоде стимуляции суперовуляции , при угрозе развития СГЯ:

- ✓ Использование в качестве триггера овуляции ежедневных а-ГнРГ в дозе 0.1 мг в случае (если стимуляцию проводят по протоколу с Антагонистами);
- ✓ Аспирация всех фолликулов при пункции;
- ✓ Ранняя аспирация фолликулов в одном яичнике;
- ✓ Отсроченное введение триггера овуляторной дозы ХГЧ;
- ✓ Отказ от введения овуляторной дозы ХГЧ;
- ✓ Отказ от поддержания лuteиновой фазы препаратами ХГЧ.

У пациенток с высоким риском развития СГЯ средней и тяжелой степени оптимальным является отмена ПЭ, криоконсервация эмбрионов хорошего качества и перенос эмбрионов в следующем менструальном цикле.



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО

Эффективностью ЭКО принято считать процент от всех процедур ЭКО, которые приводят к благоприятному исходу. В зависимости от типа используемого подсчета этот результат может представлять процент наступивших бере-

менностей или процент беременностей, завершившихся родами от всех проведенных циклов лечения. Данные об эффективности ЭКО значительно варьируют. По данным Европейской ассоциации репродуктологов в Европе в настоящее время проводят более 290 000 циклов ВРТ в год, из них 25,5% заканчиваются родами; в США — более 110 000 циклов в год с частотой наступления беременности в среднем 32,5%. В клиниках России ВРТ проводят 10 000 циклов в год, при этом частота наступления беременности составляет около 26%.



БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ЭКО

Течение и исходы беременностей, перинатальные исходы после применения ВРТ, во многом определяются этиологическими факторами бесплодия, соматическим статусом беременных. Частота благоприятных исходов варьирует в различных возрастных группах. Исследования показывают, что более 50% беременных после ЭКО и ПЭ сталкиваются с проблемой невынашивания. При этом частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре достигает до 21%. Беременные после ЭКО также относятся к группе высокого риска развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности. Осложненное течение беременности после ЭКО чаще обусловлено:

- ✓ повышенной гормональной нагрузкой в связи со стимуляцией суперовуляции;
- ✓ плацентарной недостаточностью вследствие недостаточной инвазии трофобласта в эндометрий и миграции клеток цитотрофобласта в стенки спиральных артерий;
- ✓ многоплодием;
- ✓ развитием ВУИ.

Таким образом, вспомогательные репродуктивные технологии являются современными методами лечения бесплодия, позволяющие реализовать функцию деторождения при различных формах бесплодия с благоприятным исходом беременности для мамы и ребенка.



СИМУЛЯЦИОННЫЙ БЛОК



Рис.9. Модель оплодотворения и раннего развития эмбриона человека.



Фото 2. Фантом таза комбинированный для отработки навыков проведения трансабдоминального (а) и трансвагинального (б) УЗИ.

Фантом служит для отработки и тестирования навыков ультразвукового исследования при помощи трансабдоминального (рис. а) и трансвагинального (рис. б) датчика, включая управление УЗИ-аппаратом, ориентацию и перемещение датчика, визуализацию органов малого таза и диагностику патологий, применение акушерского ультразвукового расчетного метода для измерения

размера кисты, размера плода от копчика до темени, плодного яйца. Идеально подходит для отработки техники двухмерной, трехмерной и четырехмерной ультрасонографии. Изображение, формируемое акустическими сигналами фантома, идентично УЗ-изображению настоящих органов.



Фото 3. Трансвагинальная пункция яичников.

Фантом предназначен для отработки выполнения трансвагинальной пункции яичников под контролем УЗ, с визуализацией и интерпретацией полученных данных, а также тестирования уровня навыка его выполнения.



РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

- 1 Гинекология: учебник для медицинских вузов/ под ред. Э. Айламазяна. С-

Пб.: СпецЛит, 2013. - 416 с.

- 2 Гинекология: учебник для студ. мед.вузов рек. УМО по мед. и фармац. образованию вузов России/ под ред. В.Е. Радзинского, А. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -1000 с. : цв.ил.
- 3 Гинекология: учебник для студ. мед.вузов рек. УМО по мед. и фармац. образованию вузов России/ под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 432 с.
- 4 Гинекология. Руководство к практическим занятиям: учеб.пособие/ под ред. В.Е. Радзинского. -3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 552 с.
- 5 Приказ Минздрава России от 30.08.2012 N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Дополнительная

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. С. 616.
2. Кузьмичев Л.Н., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Бесплодный брак / В сб. «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М. 2006.
3. Кулаков В.И., Кузьмичев Л.Н.. Киракосян К.Э. и др. Современные подходы к индукции овуляции и суперовуляции у больных с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 2006 - №4.
4. Кулаков В.И., Яворовская К.А., Кузьмичев Л.Н. и др. Экстракорпоральное оплодотворение: проблемы и перспективы развития / Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. – М. 2006.
5. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродук-

- тивные технологии / Под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузмичева Л. Н. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с.: ил., табл.
6. Рудакова Е. Б., Полторака Е. В., Лузин А. А. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник НГУ. 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 20–24
 7. Рищук С.В., Мирский В.Е. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Репродуктология. Terra Medica®. 2010. № 1. С. 34–37.
 8. Рудакова Е. Б., Полторака Е. В., Лузин А. А. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник НГУ. 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 20–24.



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Определение бесплодного брака. Частота бесплодия в браке.
2. Классификация бесплодия.
3. Причины бесплодия.
4. Диагностика бесплодия.
5. В чем заключается метод ЭКО?

6. Виды ВРТ
7. Показания к ВРТ.
8. Противопоказания к ВРТ.
9. Этапы ЭКО.
10. Препараты для стимуляции суперовуляции.
11. Беременность после ЭКО.
12. Осложнения ВРТ.
13. ВРТ у ВИЧ-инфицированных женщин.
14. Эффективность ВРТ.
15. Законодательная база ВРТ.



ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. БЕСПЛОДНЫЙ БРАК — ЭТО НЕСПОСОБНОСТЬ СУПРУГАМИ В ДЕТОРОДНОМ ВОЗРАСТЕ К ЗАЧАТИЮ ПРИ РЕГУЛЯРНОЙ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ В ТЕЧЕНИЕ:
 - 1) 6 мес
 - 2) 1 года

3) 2 лет

2. НАРУШЕНИЯ В МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЕ СЛУЖАТ ПРИЧИНОЙ БЕСПЛОДНЫХ БРАКОВ:

- 1) в 30-40% случаев
- 2) в 40-60% случаев
- 3) в 75-80% случаев

3. ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕСПЛОДНОЙ ПАРЫ НАЧИНАЮТ:

- 1) с женщины
- 2) с мужчины
- 3) с обоих супругов

4. ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БЕСПЛОДНОЙ ПАРЫ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ПОКАЗАНА:

- 1) гистеросальпингография
- 2) цитология влагалищного мазка
- 3) определение базальной температуры
- 4) биопсия эндометрия
- 5) исследование спермы

5. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ ВКЛЮЧАЕТ:

- 1) исследование гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, соматотропный гормон, кортизол, тестостерон, эстрадиол, ТТГ, T₃, T₄)
- 2) лапароскопия, гистероскопия
- 3) посткоитальный тест
- 4) обследование на ИППП
- 5) все перечисленное

6. СЛЕДУЮЩИЙ СКРИНИНГ ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРОВОДИТСЯ ПРИ ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ:

- 1) опрос женщин по схеме, рекомендуемой ВОЗ
- 2) физикальное исследование
- 3) инфекционный скрининг
- 4) иммунологический скрининг
- 5) гормональный скрининг
- 6) дополнительное обследование (УЗИ, ГСТ, маммография, КТ, ЯМР и др.)
- 7) эндоскопические методы исследования (ГС, ЛС)

7. ПРИЧИНАМИ БЕСПЛОДИЯ ЖЕНЩИНЫ В БРАКЕ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) воспалительные заболевания половых органов
- 2) инфантилизм и гипоплазия половых органов
- 3) общие истощающие заболевания и интоксикации
- 4) правильные ответы «а» и «б»
- 5) все ответы правильные

8. К ЖЕНСКИМ ФАКТОРАМ БЕСПЛОДИЯ ОТНОСЯТ:

- 1) нарушение проходимости маточных труб
- 2) нарушение овуляции
- 3) заболевания эндометрия и пороки развития матки
- 4) иммунологический фактор
- 5) все вышеперечисленное

9. ПЕРВИЧНОЕ БЕСПЛОДИЕ — ЭТО:

- 1) бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение года регулярной половой жизни без предохранения

- 2) у которых возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов
- 3) живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности

10. ВТОРИЧНОЕ БЕСПЛОДИЕ — ЭТО:

- 1) бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение года регулярной половой жизни без предохранения
- 2) у которых возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов
- 3) живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

11. К НАРУШЕНИЮ ФУНКЦИИ МАТОЧНЫХ ТРУБ ПРИВОДЯТ:

- 1) хронические стрессовые ситуации
- 2) инвазивные диагностические и лечебные процедуры
- 3) нарушение синтеза половых гормонов и простагландинов
- 4) тяжелые формы наружного генитального эндометриоза
- 5) увеличение метаболитов простациклина и тромбоксана А₂

12. К ОРГАНИЧЕСКИМ ПРИЧИНAM ПОРАЖЕНИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) воспалительные заболевания половых органов
- 2) оперативные вмешательства на внутренних половых органах
- 3) гормональный дисбаланс
- 4) воспалительные и травматические осложнения после абортов и родов

- 5) наружный эндометриоз

13. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ:

- 1) микрохирургическое, ЭКО/ПЭ
- 2) хирургическое
- 3) индукция овуляции
- 4) вспомогательные репродуктивные технологии
- 5) хирургическое + подавление овуляции, вспомогательные репродуктивные технологии

14. ДЛЯ БЕСПЛОДИЯ, СВЯЗАННОГО С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, НЕ ХАРАКТЕРНО:

- 1) нерегулярные менструации
- 2) альгодисменорея
- 3) менструации с интервалом более 40 дней в сочетании с галакто-реей, гирсутизмом и ожирением
- 4) меноррагия или менструации с интервалом менее 21 дня

15. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ — ЭТО:

- 1) манипуляции с зародышевым материалом, используемым для преодоления бесплодия
- 2) хирургическое восстановление проходимости маточных труб, коррекция пороков развития половых органов
- 3) суррогатное материнство
- 4) мероприятия, направленные на стимуляцию овуляции и сперматогенеза
- 5) все перечисленное

16. АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ЭКО:

- 1) отсутствие маточных труб или непроходимость обеих труб
- 2) консервативно-пластические операции на трубах, если в течение 1-2 лет беременность не наступила
- 3) эндометриоз при отсутствии эффекта от консервативного и хирургического лечения в течение 6-12 мес.
- 4) отсутствие матки
- 5) бесплодие
- 6) иммунологическое бесплодие с высоким титром антиспермальных антител

17. ДЛЯ СТИМУЛИАЦИИ ОВУЛЯЦИИ НЕ ПРИМЕНЯЮТ СЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО:

- 1) кломифен
- 2) гонадотропные препараты
- 3) эстрогены
- 4) агонисты ГнРГ
- 5) все перечисленные

18. ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН БЕСПЛОДИЯ ДОЛЖНА ПРОДОЛЖАТЬСЯ НЕ БОЛЕЕ:

- 1) 2 мес
- 2) 3 мес
- 3) 6 мес

19. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭКО И ПЭ:

- 1) абсолютное трубное бесплодие (отсутствие или их непроходимость)
- 2) бесплодие неясного генеза
- 3) иммунологическое бесплодие
- 4) эндометриоз при отсутствии эффекта от комбинированного

лечения в течение года

- 5) все перечисленные

20. СПЕРМАТОЗОИДЫ ПОСЛЕ ПРОНИКОВЕНИЯ В МАТКУ И МАТОЧНЫЕ ТРУБЫ СОХРАНЯЮТ СПОСОБНОСТЬ К ОПЛОДОТВОРЕНИЮ В ТЕЧЕНИЕ:

- а) 6–12 часов
- б) 24–48 часов
- в) 3–5 суток
- г) 10 суток

21. ПОСЛЕ ОВУЛЯЦИИ ЯЙЦЕКЛЕТКА СОХРАНЯЕТ СПОСОБНОСТЬ К ОПЛОДОТВОРЕНИЮ В ТЕЧЕНИЕ:

- 1) 6 часов
- 2) 12–24 часов
- 3) 3–5 суток
- 4) 10 суток

22. ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ — ЭТО:

- 1) введение нативной или криоконсервированной спермы
- 2) перенос ооцитов и сперматозоидов в полость малого таза
- 3) перенос оплодотворенных яйцеклеток в маточные трубы

23. К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ ОТНОСЯТ:

- 1) инсеминацию спермой мужа или донора
- 2) суррогатное материнство
- 3) перенос оплодотворенных яйцеклеток в маточные трубы
- 4) все перечисленное

24. СПОСОБНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРОНИКАТЬ ЧЕРЕЗ ЦЕРВИКАЛЬНУЮ СЛИЗЬ ЗАВИСИТ:

- 1) от их подвижности
- 2) их морфологии
- 3) характеристик шеечной слизи
- 4) всего перечисленного

25. К МЕТОДАМ ДИАГНОСТИКИ МАТОЧНОЙ ФОРМЫ БЕСПЛОДИЯ ОТНОСЯТ:

- 1) ТФД
- 2) определение уровня эстрадиола и прогестерона в крови
- 3) гормональные пробы с прогестероном
- 4) гистерографию
- 5) УЗИ
- 6) гистероскопию
- 7) все перечисленное

26. ОСНОВНЫМИ ПРИЧИНАМИ АНОВУЛЯЦИИ БУДУТ:

- 1) гипоталамо-гипофизарная недостаточность
- 2) гипоталамо-гипофизарная дисфункция
- 3) гиперпролактинемия
- 4) ПКЯ
- 5) все перечисленное

27. ПОКАЗАНИЯМИ К ИНСЕМИНАЦИЕЙ СПЕРМОЙ ДОНОРА СЛУЖАТ:

- 1) азооспермия мужа
- 2) олиго- и олигоастеноспермия с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, не поддающимися лечению
- 3) несовместимость супругов по резус-фактору

- 4) заболевания мужа, передающиеся потомству
- 5) все перечисленное

28. КАКОЙ ВИД ВРТ НЕОБХОДИМО ПРИМЕНİТЬ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕ-
НЕТИЧЕСКИ СВОЕГО РЕБЕНКА ДЛЯ ЖЕНЩИН С
ОТСУТСТВУЮЩЕЙ МАТКОЙ ИЛИ С ВЫРАЖЕННОЙ
ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, КОГДА ВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ НЕВОЗМОЖНО ИЛИ ПРОТИВОПОКАЗАНО

- 1) искусственная инсеминация
- 2) экстракорпоральное оплодотворение
- 3) интраоплазматическая инъекция сперматозоидов –
ИКСИ (ICSI)
- 4) криоконсервация ооцитов и эмбрионов
- 5) «суррогатное» материнство

29. К ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРОЦЕДУРЫ ЭКО ОТНОСИТСЯ:

- 1) синдром поликистозных яичников
- 2) синдром истощения яичников
- 3) синдром гиперстимуляции яичников
- 4) синдром резистентных яичников
- 5) синдром Ашермана



РЕШИТЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1.

Больная Д., 35 лет, обратилась к гинекологу по поводу отсутствия беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции. Менструации с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по 4 дня, умеренные, безболезненные. Брак первый, до этого в течение 7 лет половая жизнь нерегулярная, от беременности предохранялась презервативом. Регулярно наблюдается у гинеколога, считает себя здоровой. У мужа брак третий, детей ни в одном браке не было. Осмотр с помощью зеркал: слизистая оболочка влагалища и шейки матки чистая, бимануальное обследование: тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки матки слева и справа не определяются, область их безболезненна, выделения из половых путей слизистые, умеренные.

Вопросы:

Каков предположительный диагноз?

Каким будет план обследования и лечения?

Задача № 2.

Больная, С. 24 лет, обратилась к гинекологу по поводу отсутствия беременности в течение 2,5 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Менструации с 11 лет, преимущественно нерегулярные, через 28—45 дней, по 4—5 дней, умеренные или обильные, иногда со сгустками, безболезненные. Брак второй, у первого мужа во втором браке двое детей. У гинеколога не наблюдается, для регуляции менструаций периодически самостоятельно принимает Марвелон. При объективном осмотре выявлен избыточный рост волос на лице и туловище, розовые стрии на бедрах и молочных железах, галактореи нет,

ИМТ = 31,4, отложение подкожного жира по андроидному типу. Осмотр с помощью зеркал: слизистая оболочка влагалища и шейки матки чистая, бимануальное обследование: шейка матки чистая, коническая, тело матки уменьшено, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки матки слева и справа не определяются, область их чувствительна при пальпации, выделения из половых путей слизистые, умеренные.

Вопросы:

Каков предположительный диагноз?

Каким будет план обследования и лечения?

Задача № 3.

В результате обследования бесплодной супружеской пары у мужа выявлена олигоспермия с сохраненной нормальной подвижностью сперматозоидов и при отсутствии их морфологических изменений, у жены - высокий уровень антиспермальных антител.

Вопросы:

Какой метод преодоления бесплодия целесообразно использовать у этой пары?

Задача № 4.

В женскую консультацию обратилась женщина 28 лет с жалобой на вторичное бесплодие в течение 4 лет. Первая беременность окончилась криминальным абортом. Менструальный цикл не нарушен.

Гинекологическое исследование: влагалище нерожавшей женщины, матка нормальных размеров, в правильном положении, подвижна, безболезненна. Придатки матки уплотнены с обеих сторон, ограничены в подвижности, умеренно болезненны. Шейка матки без эрозии, белы слизистые, прозрачные.

Ответьте на вопросы (один правильный ответ):

1. КАКОЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТЕН В ДАННОМ СЛУЧАЕ?
 1. шеечный фактор.

2. ановуляция.
 3. патология маточных труб.
 4. эндометриоз.
2. КАКОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОХОДИМОСТИ МАТОЧНЫХ ТРУБ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВЕН?
 1. лапароскопия с хромогидротубацией.
 2. пертубация.
 3. гидротубация.
 4. гистеросальпингография.
3. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ:
 1. курортное лечение;
 2. физиотерапия;
 3. ЭКО и перенос эмбриона;
 4. любой из перечисленных.

Поставьте диагноз

Ваша тактика



ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ЗАДАНИЯ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ

1	- 2	11	- 1		
2	- 2	12	- 3	21	- 2
3	- 2	13	- 1	22	- 1
4	- 5	14	- 2	23	- 4
5	- 5	15	- 1	24	- 4
6	- 2, 4, 5	16	- 1	25	- 7
7	- 5	17	- 3	26	- 5
8	- 5	18	- 2	27	- 5
9	- 3	19	- 5	28	- 5
10	- 1	20	- 2	29	- 3

Задача № 1.

Вопросы:

Каков предположительный диагноз?

Каким будет план обследования и лечения?

Ответ:

Диагноз: бесплодный брак, подозрение на мужское бесплодие. План обследования и лечения: направление мужа к андрологу, спермограмма. Обследование женщины в объеме: трехмесячный график базальной температуры, ГСГ, УЗИ, определение прогестерона на 20—24-й день МЦ.

Задача № 2.

Вопросы:

Каков предположительный диагноз?

Каким будет план обследования и лечения?

Ответ:

Диагноз: первичное бесплодие, вероятно, эндокринного генеза.

План обследования и лечения: направление мужа к андрологу, спермограмма.

Обследование женщины в объеме: трехмесячный график базальной температуры, ГСГ, УЗИ, определение прогестерона на 20—24-й день МЦ, посткоитальный тест. Лечение предусматривает коррекцию выявленных эндокринных нарушений, с последующим восстановлением овуляции.

Задача № 3.

Вопросы:

Какой метод преодоления бесплодия целесообразно использовать у этой пары?

Ответ:

ИСМ.

Задача № 4.

Вопросы:

1. КАКОЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТЕН В ДАННОМ СЛУЧАЕ?

1. шеечный фактор.
2. ановуляция.
- 3. патология маточных труб.**
4. эндометриоз.

2. КАКОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОХОДИМОСТИ МАТОЧНЫХ ТРУБ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВЕН?

- 1. лапароскопия с хромогидротубацией.**
2. пертубация.
3. гидротубация.
4. гистеросальпингография.

3. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ:

1. курортное лечение;
2. физиотерапия;
3. **ЭКО и перенос эмбриона;**
4. любой из перечисленных.

Ответ:

Поставьте диагноз. *Вторичное бесплодие трубного происхождения (МКБ-X 97.1).*

Ваша тактика. **ЭКО и перенос эмбриона.**

учебное пособие

Кулешова Татьяна Павловна,
Зулкарнеева Эльмира Маратовна
Сахаутдинова Индира Венеровна
Муслимова Софья Юрьевна
Таюпова Ирина Маратовна

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Подписано к печати 11.11.2015.
Формат 60x84 1/16. Усл.-печ.л. 4,0.
Тираж 30 экз. Заказ № .

Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,
представленного авторами, в типографии ООО «БашНИПИнефть».
450006, г. Уфа, ул. Ленина, 86/1