Принципы восстановления фертильности

Профессор кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, д.м.н. Е.А.Юрасова

Молодой репродуктивный возраст – до 35 лет

- Все изменения в организме направлены на реализацию репродуктивной функции !

- Оптимальный возраст для:
- I родов – 20-22 года
- II родов – 25 лет
- III родов – 28-30 лет

С.А.Леваков, 2013

Фертильность - одна из старейших составляющей репродуктивной системы мужчины и женщины, определяющая возможность зачатия ребенка.

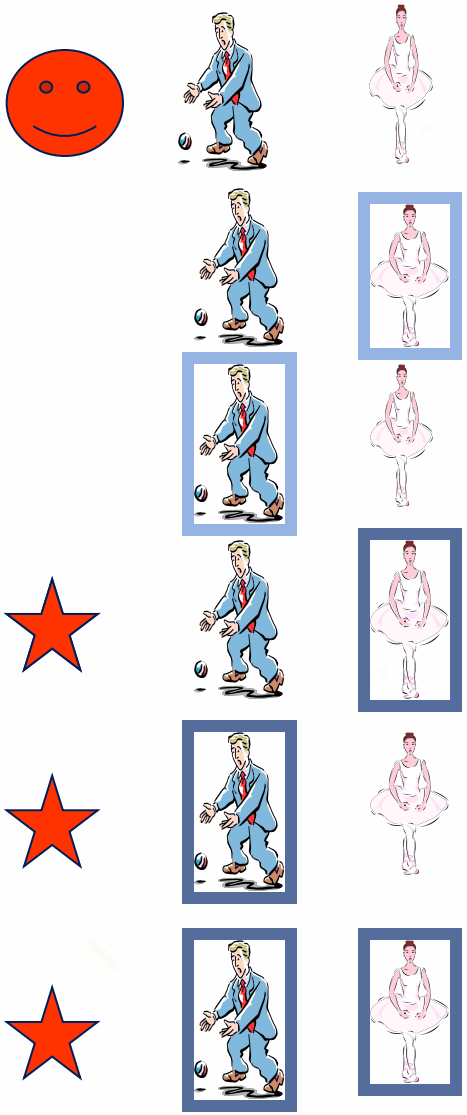
Фертильность является проявлением сохранности овуляторной функции женщины и генеративной функции у мужчин.

Субфертильность – снижение вероятности наступления беременности в каждом цикле ниже пороговой величины

Фертильность может быть повышена за счет коррекции пограничных нарушений, которые в других случаях не являются причиной бесплодия

Фертильность или бесплодие?

Вклад репродуктивных факторов обоих пациентов



Фертильная пара

Женщина с бесплодием

Бесплодная пара

Мужчина с бесплодием

Субфертильная женщина

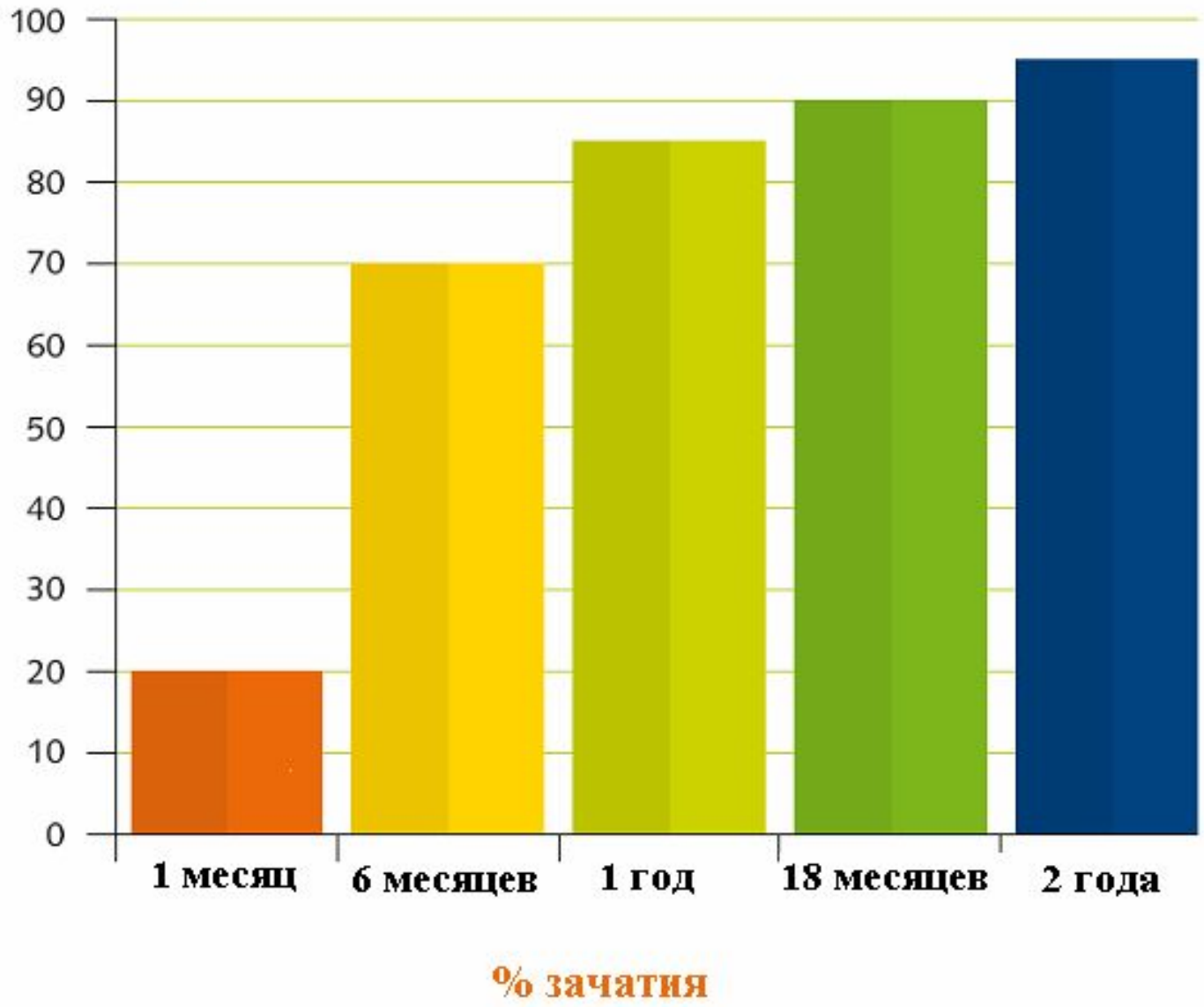
Фертильная пара

Субфертильный мужчина

Субфертильня женщина + субфертильный мужчина

Мультифакториальная субфертильность

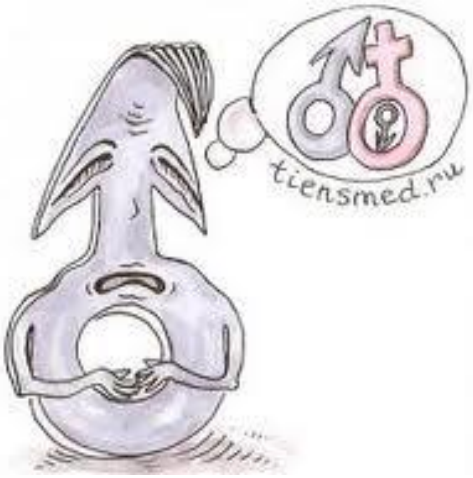
Вероятность естественного зачатия



Taylor A *BMJ* 2003; 327:434.

Различают:

- женское
- мужское
- сочетанное бесплодие



МКБ – 10

- **N97.0** - Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.
- **N97.1** – Женское бесплодие трубного происхождения.
- **N97.2** – Женское бесплодие маточного происхождения.
- **N97.3** – Женское бесплодие цервикального происхождения.

- **Первичное бесплодие** - отсутствие беременности у женщин, регулярно живущих половой жизнью без контрацепции.

- **Вторичное бесплодие** - бесплодие при наличии в анамнезе у женщины одной или нескольких беременностей (роды, аборты, внематочная беременность).

- **Абсолютное бесплодие – бесплодие, связанное с необратимыми изменениями в половых органах, исключающими возможность зачатия**
  (при врожденном отсутствии внутренних половых органов или при их хирургическом удалении).

Алгоритм диагностики бесплодия

Тесты, имеющие установленную корреляцию с наступлением беременности:

- Проверка проходимости маточных труб
- ГСГ
- Лапароскопия
- Фертилоскопия
- Спермограмма
- Тесты на овуляцию

Факторы бесплодия

Факторы, влияющие на эффективность лечения бесплодия

Возраст супругов (снижается овариальный резерв, развиваются хромосомные мутации, некомпенсированные генетические отклонения у эмбриона, процессы апоптоза преобладают над пролиферативными. И все это вкупе обуславливает снижение частоты наступления беременности с возрастом)

Подходы к диагностике в зависимости от возраста

- ***Младше 35 лет***

- Лапароскопия
- ГСГ
- Оценка овуляции

→ **Лечение эндометриоза**
Стимуляция овуляции
Инсеминация

- ***Старше 35 лет***

- Клиническое обследование для решения вопроса о перспективах проведения стимуляции овуляции и вынашивания беременности - ЭКО

При наличии потерь беременности в анамнезе и неудачных попыток ЭКО, рекомендуется проверять следующие спорные показатели

- Антиспермальные тела
- MAR-тест
- Посткоитальный тест
- Иммунный статус
- Интерфероновый статус
- HLA 2 класса

Показания для медико-генетического консультирования

- Все пациенты с бесплодием, независимо от возраста
- Возраст старше 35 лет
- Рождение ребенка в семье с хромосомной патологией
- Носительство семейной хромосомной аномалии
- Необструктивная азооспермия

- Нередко показанием к ЭКО служит не бесплодие, а риск рождения ребенка с хромосомной аномалией или тяжелой формой гемолитической болезни. В этих случаях, исследование эмбрионов позволяет выделить и подсадить здоровый эмбрион с перспективой рождения здорового ребенка

Мужской фактор

Диагностика

- **Должна проводиться при первичном обращении пары за помощью !**
- Если на спермограмме резко снижено количество сперматозоидов или их подвижность, изменена морфология, то рекомендуется консультация андролога

- **Лечение**
- При субфертильной сперме (более 15 мл.), после обработки спермы, можно начинать с инсеминации в дни предполагаемой овуляции. Проводится в среднем 3-4 инсеминации до 6 месяцев. После применения данного метода, беременность наступает в 20% случаев.
- При выраженных изменениях в спермограмме, рекомендуется ЭКО (ИКСИ).
- Снижение концентрации сперматозоидов, может быть единственным проявлением муковисцидоза, поэтому нужно генетическое исследование.

АНАЛИЗ НА ПРОЛАКТИН

N.B. !

- По рекомендации ВОЗ первым исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары, должно быть определение концентрации пролактина (после исключения мужского фактора бесплодия)

- Гиперпролактинемия является одной из частых причин мужского бесплодия и нарушения половой функции, в связи с чем у каждого мужчины с половыми и репродуктивными нарушениями абсолютно необходимо определение пролактина.

Калинченко С.Ю. «Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции» - изд-во «Практическая медицина». М. 2010; 1-94. (стр. 44,47,51)

DOS-11-2

Тактика базового обследования пары с бесплодием

Обследование проводится одновременно и мужчины и женщины.

Мужчина | **одновременно** | **Женщина**

Инфекционный скрининг: мазок на флору, бакпосев, проведение ИФА и ПЦР (NASBA, Фемофлор) (накануне mensis)

УЗИ органов малого таза: **У женщин:** выявление миом, кист, очагов внутреннего эндометриоза.

У мужчин: исследование предстательной железы, семенных пузырьков.

Анализ параметров спермы

(сравнение со стандартами ВОЗ):

- Объем ≥2 мл
- Разжижение за 60 мин
- pH ≥7.2
- Концентрация сперматозоидов ≥20x10^6 в мл
- Общее количество сперматозоидов в эякуляте ≥40x10^6
- Подвижность ≥50 %
- Морфология ≥30 % нормальных форм
- Лейкоциты <10^6 в мл
- **MAR test**: (Ig A, Ig G) менее 50 % подвижных сперматозоидов, связанных с иммунными частицами

Оценка функционального состояния репродуктивной системы

Если цикл нерегулярный:

(I уровень диагностики)

- ✔ Гонадотропины: ФСГ и ЛГ 5-7 д.м.ц.)
- Пролактин (5-7 д.м.ц.)
- Функция щитовидной железы (ТТГ, Т4св)
- Функция надпочечников (ДГЭА-С, 17-ОП, кортизол)
- УЗИ (5-7 д.м.ц.): оценка объема яичников, числа базальных фолликулов (3-10 мм в диаметре)

II уровень диагностики)

Если цикл регулярный:

(I уровень диагностики)

- ✔ Прогестерон на 7 д.ЛФ (20-24 д.м.ц.)
- УЗИ (5-7 д.м.ц.)
  - объем яичников
  - число базальных фолликулов в них (3-10 мм в диаметре)
- УЗИ (20-24 д.м.ц.)
  - наличие и размеры желтого тела и оценка эндометрия

(II уровень диагностики)

Оценка анатомического состояния репродуктивной системы

(*проводится только после анализа спермы супруга и оценки овуляции*):

- Гистеросальпингография
- Ультросоногистеросальпингография
- Гистероскопия
- Фертилоскопия
- Лапароскопия

Мужское бесплодие

- **Нарушения сперматогенеза и состава семенной жидкости**
  - *количество/качество сперматозоидов*
  - *pH, вязкость и др.*
- **Гормональные нарушения**
  - *гипергонадотропный гипогонадизм* **(повышенное содержание гонадотропинов)**
  - *гипогонадотропный гипогонадизм* **(пониженное содержание гонадотропинов)**
  - *гиперпролактинемия*
- **Инфекции**
- **Варикоцеле и врожденные аномалии половой системы**

Образец спермограммы и сравнение значений с нормативами ВОЗ (2015)

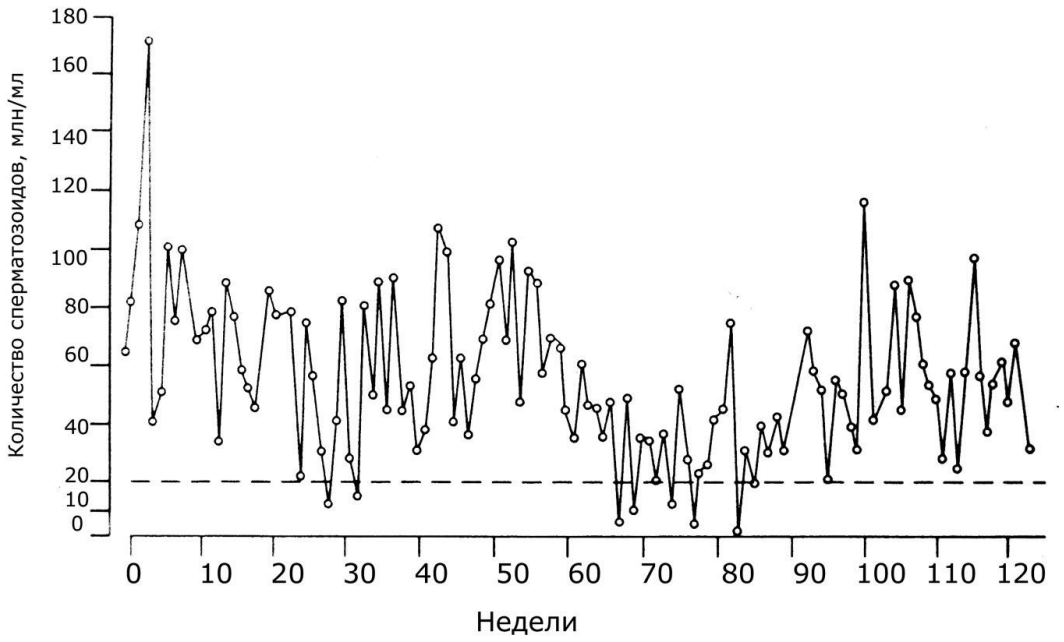
Показатель		*Норматив ВОЗ*	
Период воздержания		**2-7 дней**	
Время разжижения		**до 60 мин**	
Объем эякулята		**2 и более мл**	
pH эякулята		**7,2 и более**	
Агглютинация сперматозоидов		**нет**	
Эритроциты		**нет**	
Лейкоциты		**меньше 1 млн/мл (3-4 в стандартном поле зрения)**	
Концентрация (плотность) сперматозоидов (в мл эякулята)		**20 млн/мл и более**	
Общее количество сперматозоидов в эякуляте		**40 млн и более**	
Подвижность сперматозоидов:			
- (А) активно подвижные с прямолинейным движением		**больше 25%**	**или (а) + (б) больше 50%**
- (Б) малоподвижные с прямолинейным движением			
- (С) малоподвижные с колебательным или вращательным движением			
- (Д) неподвижные		**меньше 50%**	
Жизнеспособность		**50% или более живых**	

Результаты анализа спермы – возможные заключения (2015)

- ***Нормозооспермия –*** нормальные показатели спермы
- ***Олигозооспермия –*** снижена концентрация сперматозоидов (менее 20 млн./мл)
- ***Тератозооспермия –*** менее 30% сперматозоидов с нормальной морфологией при нормальных показателях количества и подвижных форм
- ***Астенозооспермия –*** подвижность сперматозоидов менее 20% категории А или менее 50% категории А+В при нормальных показателях количества и морфологических форм
- ***Олигоастенозооспермия*** – сочетание 3 вариантов патозооспермии
- ***Азооспермия –*** нет сперматозоидов в сперме
- ***Аспермия –*** нет эйякулята

Наиболее часто встречаются смешанные формы, например:

Показания эякулята у здорового мужчины могут варьировать в значительно степени



Концентрация сперматозоидов в эякуляте здорового мужчины, проанализированная на протяжении 120 недель.
Пунктирной линией обозначена концентрация в 20 млн сперматозоидов в одном мл эякулята, что соответствует нижней нормативной границе по критериям ВОЗ.

При первичной оценке эякулята следует провести два исследования с интервалом не менее 7 дней и не более 3 недель (Руководство ВОЗ). Если результаты исследований значительно отличаются друг от друга, то следует провести дополнительный анализ, так как у одного и того же мужчины без выявленных патологий, показания эякулята могут варьировать в значительно степени

Mixed antiglobulin reaction (MAR-test), рекомендован ВОЗ для рутинного скрининга образцов семенной жидкости.

- MAR-тест - это отношение (процент) нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству сперматозоидов с теми же характеристиками. MAR-тест показывает процент выключенных из оплодотворения сперматозоидов, которые в стандартной спермограмме расцениваются, как абсолютно нормальные сперматозоиды.
- Положительный MAR-тест является условным критерием иммунологического бесплодия у мужчин. По типу исследуемых антител разделяются на MAR IgA и MAR IgG.

MAR-test

- Антиспермальные антитела класса IgA синтезируются местно. Высокое содержание IgA может говорить о нарушении гематотестиклярного барьера (ГТБ). Количество этих антител снижается примерно через 2-3 недели после восстановления ГТБ.
- Антиспермальные антитела класса IgG поступают в репродуктивный тракт из крови. Высокое IgG содержание IgG возникают примерно через 2 недели после нарушения гематотестикулярного барьера и остаются до года.

- ***MAR-тест считается положительным, если активноподвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами больше 50% (это ПЛОХО!)***

- ***MAR тест - норма должна быть менее 50%.***

Трубно-перитонеальный фактор

Подозреваем в следующих случаях

- Осложненное течение беременности и родов в анамнезе
- Аборты
- Рецидивирующие воспалительные процессы гениталий
- Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза.

- **Диагностика**
- Наиболее распространенные методы диагностики **ГСГ** – наименее эффективны и дают до 40% ложных результатов, т.к. локализация спаек может не препятствовать прохождению контраста, но сделать невозможным оплодотворение и наоборот.
- Наиболее информативные методы диагностики – это

Трубно-перитонеальный фактор

Лечение

- Диагностическая лапароскопия может стать сразу и лечебной. Во время операции удаляются очаги эндометриоза и восстанавливается проходимость маточных труб. Такое лечение чаще всего дает наступление беременности в ближайшие 8-12 месяцев. *Эффективность оперативного вмешательства 5-35% и повторные аналогичные процедуры бесперспективны – «одна операция в жизни !!!»*
- Если через год после лапароскопии не наступила беременность, рекомендуется ЭКО.
- Старше 35 лет сразу рекомендуется ЭКО.

Эндометриоз

Подозреваем в следующих случаях

- Фертильная сперма, проходимые маточные трубы, овуляторный менструальный цикл.
- Отсутствие жалоб у пациентки. В некоторых случаях возможна диспареуния, болезненные менструации.

Диагностика

- УЗИ хорошо выявляет аденомиоз и эндометриоидные кисты.
- Нераспространенный процесс, когда поражены лишь яичники, может быть диагностирован только лапароскопически, поэтому при неясной этиологии бесплодия, лапароскопия обязательна.
- Очаги эндометриоза, обнаруженные при лапароскопии сразу подвергаются деструкции – в половине случаев эта мера дает наступление беременности в течение ближайших 9 месяцев. Дополнительно лапароскопия дает возможность оценить состояние маточных труб (фертилоскопия)

Эндометриоз

Лечение

- Учитывая то, что после оперативного вмешательства эндометриоз рецидивирует через некоторое время, помимо лапароскопии рекомендуется непрерывный прием прогестерона в течение 3-4 месяцев. После этого – регулярная половая жизнь, при условии, что партнер здоров (спермограмма+MAR-тест накануне операции!!!).
- В ежедневном контроле овуляции нет необходимости.
- Если беременность не наступает в течение 9 месяцев, рекомендуется ЭКО, т.к. повторное комплексное лечение бесперспективно, а сама беременность «положительно» скажется на течении эндометриоза и снизит вероятность рецидива в будущем.

Эндокринное бесплодие. Нарушение процесса овуляции

Наблюдается при нарушении эндокринной функции яичников, надпочечников или щитовидной железы.

Диагностика

- Гормональное обследование, тесты на овуляцию и УЗИ в динамике. Тесты на овуляцию – это наиболее доступный и точный метод диагностики. Следить за ней необходимо в течение хотя бы 2-х месяцев, т.к. у здоровой молодой женщины, 10 циклов в год – овуляторные.
  УЗИ проводится по несколько раз в каждую фазу цикла, для того, чтобы проследить за ростом доминантного фолликула.
- Если тесты показывают отсутствие овуляции, а УЗИ отсутствие роста фолликула и у женщины имеются нарушения менструального цикла, то можно говорить о хронической ановуляции! При регулярном менструальном цикле, хронической ановуляции быть не может.

Эндокринное бесплодие. Нарушение процесса овуляции

Лечение

- **Гормональное** – стимуляция овуляции в течение 6 месяцев. Эффективно у 70% пациенток. При недостаточности коры надпочечников, гиперандрогении, гипотериозе и т.д., коррекция этих нарушений дает восстановление овуляторного менструального цикла.
- Методом лечения, сопоставимым по эффективности со стимуляцией, является **лапароскопический дриллинг** – монополярные насечки на небольшую глубину в яичниках. Метод предпочтителен у молодых женщин для сохранения репродуктивных функций в будущем, т.к. клиновидная резекция и каутеризация резко ограничивает овариальный резерв и в некоторых случаях уже в первые сутки после операции дает повышение ФСГ с признаками подавленной функции яичников.
- **Накануне операции (лапароскопический дриллинг) определяется уровень АМГ !!!**
- При отсутствии эффекта от гормональной стимуляции или дриллинга в течение 6-12 месяцев, рекомендуется ЭКО с тем, чтобы минимизировать гормональное воздействие на пациентку и добиться беременности в молодом возрасте.

Второй уровень диагностики гормональных нарушений при бесплодии

- Инсулинорезистентность
- Показатели жирового обмена
- Ингибин В
- Антиовариальные антитела
- Антимюллеров гормон (АМН/АМГ)
- СА-125 (эндометриоз)
- Диагностика фолатного цикла

Инсулинорезистентность

- При гирсутизме и ановуляции главной причиной ИР является периферическая резистентность
- Дополнительным фактором является снижение печеночного клиренса

- ***Лабораторная диагностика:***
- Гиперинсулинемия (глюкоза, С-пептид, инсулин натощак, глюкозотолерантный тест)
- Повышение уровня триглицеридов
- Понижение уровня ЛПВП

Избыточная масса тела (ИМТ>27 кг/м^2) ассоциирована с уменьшением количества овуляторных циклов,а также со снижением эффективности протоколов индукции овуляции.

Т.В.Чеботникова
ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, 2008

Ингибины

- Ингибины – пептиды, состоящие из двух субъединиц. Существует две формы гормона – ингибин А и ингибин В. Ингибины селективно подавляют секрецию гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и оказывают паракринное действие на гонады. Уменьшают количество рецепторов GnRH в гипофизе

Ингибин А

Дополнительный маркер в пренатальной диагностике во втором триместре (маркер доминантного фолликула и активности желтого тела):

- При болезни Дауна у плода содержание ингибина А в сыворотке крови матери во втором триместре беременности повышается почти вдвое.
- При нормальном кариотипе плода отклонения уровня ингибина А указывают на повышенный риск преэклампсии.

Ингибин В

Отражает фолликулярный рост в ответ на стимуляцию ФСГ и определяется количеством здоровых ранних (антральных) фолликулов.

- Ингибин В является основным показателем EFORT-теста на функциональный резерв яичников. Определение комбинации маркеров ингибин В, АМН и ФСГ на 2-5-й день цикла является на сегодняшний день наиболее достоверным тестом оценки овариального резерва и является отражением точного числа функционально активных фолликулов в яичниках женщины.

- ***При низкой концентрации ингибина В у женщин*** меньше число получаемых ооцитов, меньше число переносимых эмбрионов на цикл, ***меньше частота наступления беременности и в 11 раз выше частота преждевременных выкидышей в сравнении с нормой.***

Ингибин В

- Отражает овариальный резерв яичников **в пубертате** (измерение сывороточного ингибина В может подтверждать приближающееся половое созревание надежнее, чем более вариабельные тестостерон, ЛГ и эстрадиол),
- **в период полового созревания,**
- **у женщин фертильного возраста**
- **в перименопаузе** (ингибины А и В находятся практически на неопределяемом уровне)
- **Концентрация ингибина В повышена при гранулезоклеточных опухолях яичников (ГРЯ).** Специфичность ингибина В для ГРЯ – 100%, чувствительность -89%.

Шеечный фактор бесплодия:

- Аномалии положения шейки матки.
- Хронический эндоцервицит (инфицирование цитотоксичными уреаплазмами, некоторыми видами гарднереллы, стрептококка, стафилококка).
- Оперативные вмешательства на шейке матки (конизации, электро-, криокоагуляция).

Посткоитальный тест – проба Шуварского-Симса-Хунера

- Определяют кол-во подвижных сперматозоидов в шеечной слизи через 2,5-3 часа после coitus за 1-2 дня до предполагаемой овуляции после 3-х дневного воздержания.
- Тест считается положительным при наличии более 7 подвижных сперматозоидов в поле зрения (при 400-кратном увеличении).

Посткоитальный тест – проба Курцрока-Миллера

- В дни предшествующие овуляции у женщины берется шеечная слизь, мужчина сдает образец спермы. Далее оценивается взаимодействие двух биологических субстратов.

Шеечный фактор бесплодия:

- Наличие в цервикальной слизи АТ к сперматозоидам.
- pH цервикальной слизи в норме составляет 8,0.
- Сперматозоиды проходят через цервикальный канал и обнаруживаются в маточной трубе через 5 минут после попадания в шейку матки.

Иммунные факторы бесплодия

- Иммунные факторы бесплодия обусловлены образованием АТ, которые возникают как у мужчин, так и у женщин.
- АТ (известно 40 антигенов эякулята, к которым образуются АТ) образуются в шейке матки, эндометрии, маточных трубах.
- АТ (иммуноглобулины A, J, M) могут также абсорбироваться из плазмы.
- Внутриматочная инсеменация спермой супруга составляет 40% эффективность.

Диагностика аутоиммунного бесплодия Антиовариальные антитела

В 30% случаев нарушения фертильности неизвестной этиологии вызываются антиспермальными антителами (MAR-тест), антителами к Zona pellucida и антиовариальными антителами

- **Антиовариальные антитела (АОА)** – антитела к тканям яичника. В 35-70% АОА встречаются у женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью и необъяснимым бесплодием.
- **Антитела к Zona pellucida (антизоновые антитела)**

Антиовариальные антитела

- Изменяют способность яичников продуцировать стероидные гормоны в ответ на стимуляцию, нарушают процесс созревания фолликулов, инициируют их деструкцию, оказывают влияние на процесс взаимодействия яйцеклетки со сперматозоидом.
- Их часто находят **у женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью.**
- Наличие антиовариальных антител в этих случаях, отражает потенциальный риск развития преждевременной недостаточности яичников и является аргументом для убеждения пациенток в ***целесообразности стремления к более ранней беременности.***

Показания к назначению:

- ***преждевременная яичниковая недостаточность,***
- ***повышенние ФСГ на 3-й день м.ц. (гипергонадотропный гипогонадизм женщин до 40 лет с нормальным кариотипом),***
- ***бесплодие не ясной этиологии,***
- ***низкий ответ на стимуляцию гонадотропинами в анамнезе***

Антимюллеров гормон (АМН/АМГ)

- **маркер овариального резерва, овариального старения, овариальной дисфункции, овариального ответа на стимуляцию**
- Снижение базального уровня АМН < 0,8 сопровождается низкой вероятностью наступления беременности в результате ЭКО. У женщин старшего репродуктивного возраста успех наступления беременности в протоколах ЭКО тем выше, чем выше уровень АМН.
- *При синдроме поликистозных яичников* (СПКЯ) уровень АМН выше, чем у нормально овулирующих женщин.

Показание к назначению:

- Оценка овариального резерва;
- Оценка пременопаузального периода у фертильных женщин (прогноз скорого наступления менопаузы);
- Диагностика и мониторинг пациенток с нормогонадотропным ановуляторным бесплодием;
- Выявление преждевременного и задержанного полового созревания;

Антимюллеров гормон (АМН/АМГ)

- АМН снижается при ожирении !

- В позднем репродуктивном возрасте (старше 40 лет) АМН на 65% ниже у женщин с ожирением (0.016 против 0.046 нг/мл у женщин с нормальным ИМТ)

Диагностика фолатного цикла

- Фолиевая кислота необходима для правильного обмена аминокислот, она обеспечивает превращение цитотоксического гомоцистеина в безопасный метионин.
- Дефицит фолиевой кислоты приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови.
- Гипергомоцистеинемия ведет к повреждению стенки сосудов, повышенному тромбообразованию, что обусловливает осложнения беременности (ПН, ПОНРП, преэклампсию); дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалия, деформация лицевого скелета); увеличиваает риск сердечно-сосудистых заболеваний; онкологических заболеваний; нервно-психических расстройств.
- Недостаточное образование метионина приводит к нестабильности генетического аппарата, повышенному риску мутаций и запуску канцерогенных процессов !

Участие фолата в обмене гомоцистеина и роль МТГФР

- Фолиевая кислота необходима для правильного обмена аминокислот, она обеспечивает превращение цитотоксического гомоцистеина в безопасный метионин. Дефицит фолиевой кислоты приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 December 9; 100(25)

Факторы XXI столетия:

- У детей, родившихся от матерей с увеличенным уровнем гомоцистеина во время беременности, риск шизофрении и других расстройств шизофренического спектра повышен более чем в 2 раза по сравнению с популяцией

- Авторы исследований предполагают, что гомоцистеин влияет непосредственно на развитие эмбриональных мозговых структур и функций и/или нарушает оксигенацию плода путем повреждения плацентарной васкуляризации

Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя», 2014

Диагностика фолатного цикла

- ***Генетика метаболизма фолатов – определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR)***

- ***Определение уровня гомоцистеина***
- **Определение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови**
- **Определение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах**
- **Определение уровня B_{12}**

Алгоритм передвижения пациентки на процедуру ВРТ

1. Врач амбулаторного звена оформляет выписку с подтверждением фактора бесплодия:

- Мужской фактор (спермограмма+MAR-тест)
- Гормональный фактор (лабораторная поддержка)
- Трубно-перитонеальный фактор (заключение лапароскопии)

2. Пациентка направляется в отделение ВРТ ПЦ, где встает на «лист ожидания» (продвижение по федеральным и/или региональным квотам)

Характеристика эндометрия – успех имплантации

- В I фазу менструального цикла – толщина эндометрия должна быть не менее 6 мм, во II – не менее 8 мм.
- Успех зависит от морфофунционального развития эндометрия (три слоя).
- Окно имплантации – 6-7 день после овуляции.

Причины патологии эндометрия

- Воспалительные процессы
- Травматизация эндометрия при внутриматочных манипуляциях
- Эндокринная недостаточность (дефицит эстрогенов)
- Функционально неполноценные рецепторы к стероидным гормонам
- Аутосенсибилизация к прогестерону.

Гипоплазия эндометрия может быть следствием гормональных нарушений и наличием патологии самого эндометрия

Системные нарушения обусловлены:

- **Гормональная недостаточность**
- **Нарушение кровотока в маточных артериях**
- **Гиперкоагуляция**

Методы лечения гипоплазии эндометрия

- Антимикробная терапия (в зависимости от выявленного возбудителя)
- Коррекция гормональных нарушений (эстрогены, прогестерон)
- Антиагрегантная терапия (например: дипиридамол 25 мг 3 раза в день, с 5 по 10 день МЦ)
- Иммуномодулирующая терапия (генферон)

Основа подготовки эндометрия к имплантации – гормональная стимуляция

- При клинических признаках гипоэстрогении необходимо при менять биоидентичные эстрогены (17-бета - эстрадиол).
- Перспективным является назначение трансдермальных форм.

- Дивигель, эстрожель наносится 1 раз в сутки на низ живота или на ягодицы (по очереди)
- Доза 1-3 г (индивидуально)

Препараты прогестерона

Дюфастон – 10-20 мг per os *(если беременность, то продолжать до 20 недель)* **Утрожестан / Праджисан по 200-400 мг per os или вагинально *(если беременность, то продолжать до 34 недель)*** **Крайнон 1 аппликатор (90 мг прогестерона)/день, вагинально *(если беременность, то продолжать до 12 недель)***	**Прием препаратов следует начинать с 12-14 дня цикла, но не менее 14 дней.** **При отсутствие положительного теста на беременность препараты отменить** 	**Если по УЗИ лоцируется доминантный фолликул, то гестагены назначать после того как он лопнет.**

Схема назначения гормональной терапии

- 1,0 мг Дивигеля/Эстрожеля до 25 дня м.ц.
- С 12-14 дня до 25 дня м.ц. присоединяется прогестерон (перорально, вагинально)
- С 25 по 30 день – перерыв в приеме препаратов
- Можно повысить дозы прогестерона на 14, 16, 18 дни м.ц.

Тактика

- **Чтобы уменьшить риск врождённых патологий, рекомендуется проведение преимплантационной генетической диагностики на этапе предгравидарной подготовки;**

- **Назначение витаминов, фолиевой кислоты**;

- **Гормональная поддержка препаратами прогестерона (микронизированный прогестерон – утрожестан, праджисан).**

Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя», 2015

Профилактика дефицита витаминов и нутриентов при подготовке к беременности (за 3-6 месяцев)

Женщина

- Комплексные поливитаминные препараты, ориентированные для приема накануне, во время беременности и в период кормления грудью (Элевит I триместр, Фемибион I)

Мужчина

- Поливитаминные препараты, с макро- и микроэлементами, обеспечивающие нормальный выработку энергии в организме (А,Е,С,группа В, РР) (Берокка,Супрадин)

Показания к индукции овуляции:

- Ановуляторное бесплодие
- Бесплодие неясного генеза (не более 4-6 циклов!)
- Длительность бесплодия (не более 2-х лет!)
- Возраст женщины (моложе 35 лет!)
- Искусственная инсеминация

Условия для начала индукции овуляции

- ✔ Толщина эндометрия не более 4-5 мм;
- ✔ Отсутствие в яичниках желтых тел и/или функциональных кист и опухолевидных образований;
- ✔ Отсутствие сопутствующей патологии (миома матки больших размеров или с субмукозным расположением узлов, полипы или гиперплазия эндометрия, гидросальпинксы)

Не проводиться индукция овуляции если:

1. Не исключены трубный фактор бесплодия и мужской фактор (**ЭКО, ЭКО + ИКСИ**)
2. Нет возможности контроля роста фолликулов по УЗИ
3. Бесплодие лечится более 2 лет (**ЭКО**)
4. У пациентки гипергонадотропная аменорея (показана донация ооциотов в протоколе (**ЭКО**)

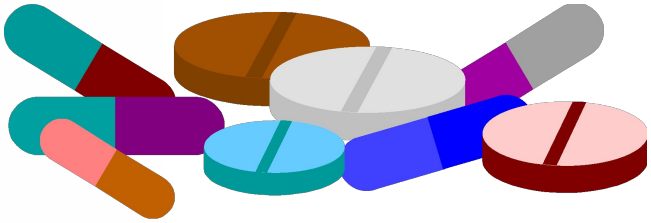
УЗИ перед индукцией овуляции позволяет:

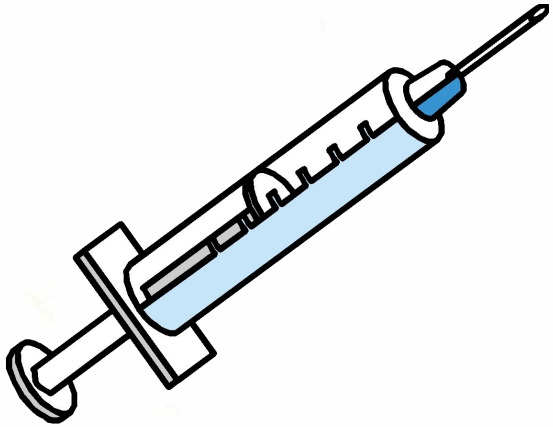
- Исключить ретенционные и опухолевые образования в яичниках
- Оценить степень выраженности фолликулярного аппарата
- Диагностировать ПКЯ
- Оценить состояние матки и эндометрия, а также исключить внутриматочную патологию

Индукторы овуляции

Не прямые:

- *Кломифенцитрат*
- *Препараты бромэргокриптина*
- *Гонадолиберины*





Прямые:

- *Мочевые гонадотропины*
- *Рекомбинантные гонадотропины*

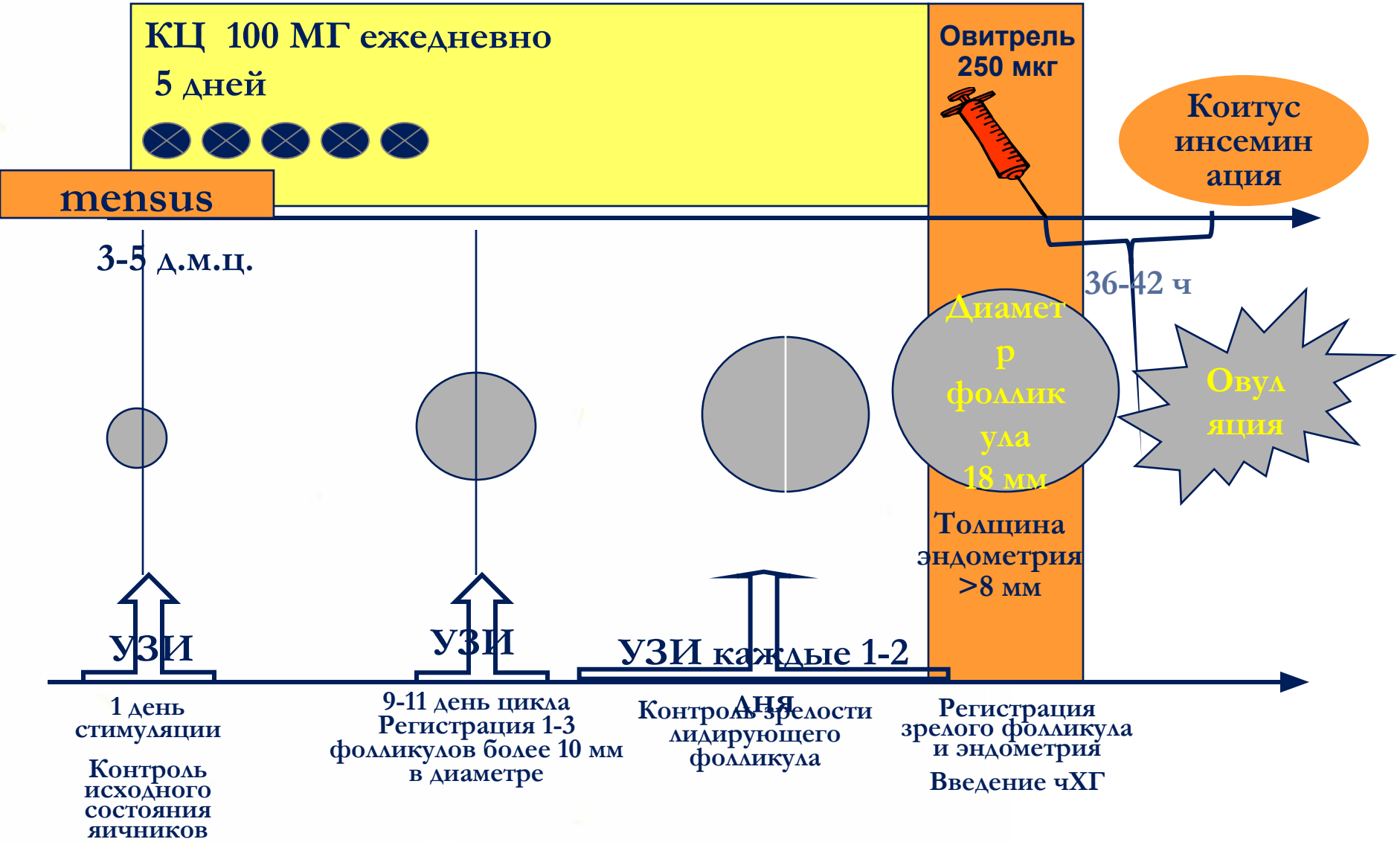
Схема лечения кломифенцитратом

100 - 150 мг/сутки с 5 по 9 дни цикла

ОВУЛЯЦИЯ (-)	ОВУЛЯЦИЯ (+)
Кломифенрезистентность	Повтор стимуляции до 3 - 4 циклов
Лечение КЦ не показано	Беременность (-)

Гонадотропины

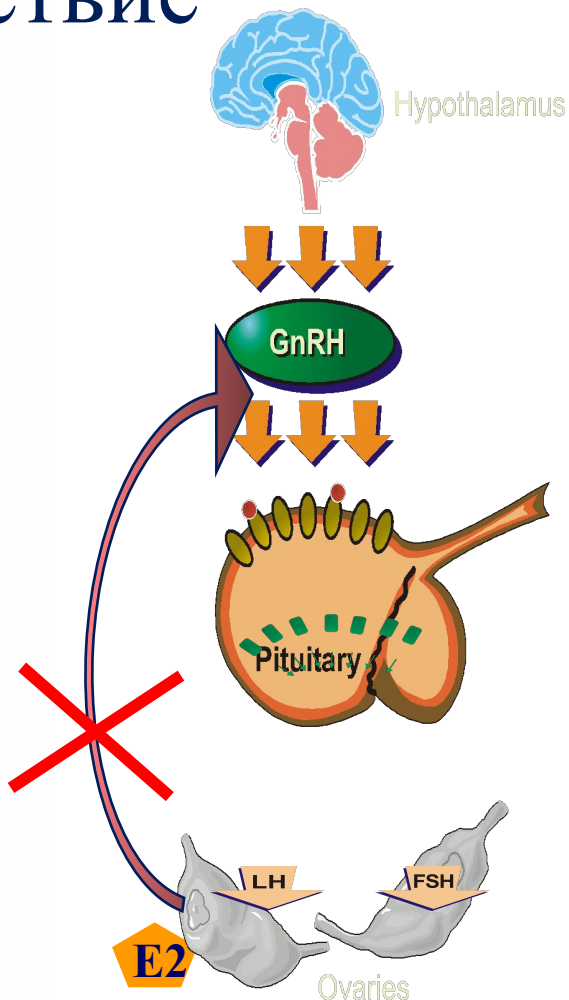
Индукции овуляции КЦ



Недостатки кломифен цитрата

Антиэстрогенное действие

- Нарушение созревания эндометрия
- Повышение вязкости цервикальной слизи
- Кломифен – резистентность (30%)
- Невысокий процент наступления беременности

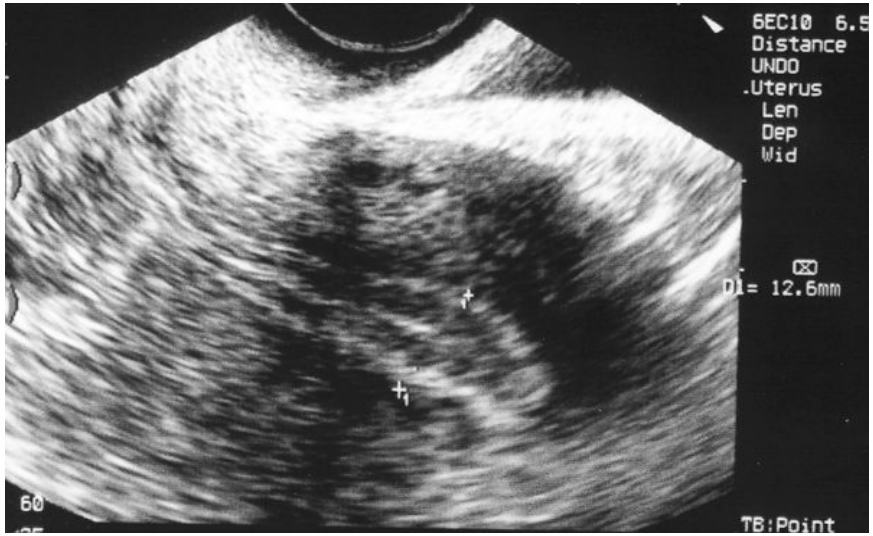


Гонадотропины – препарат выбора

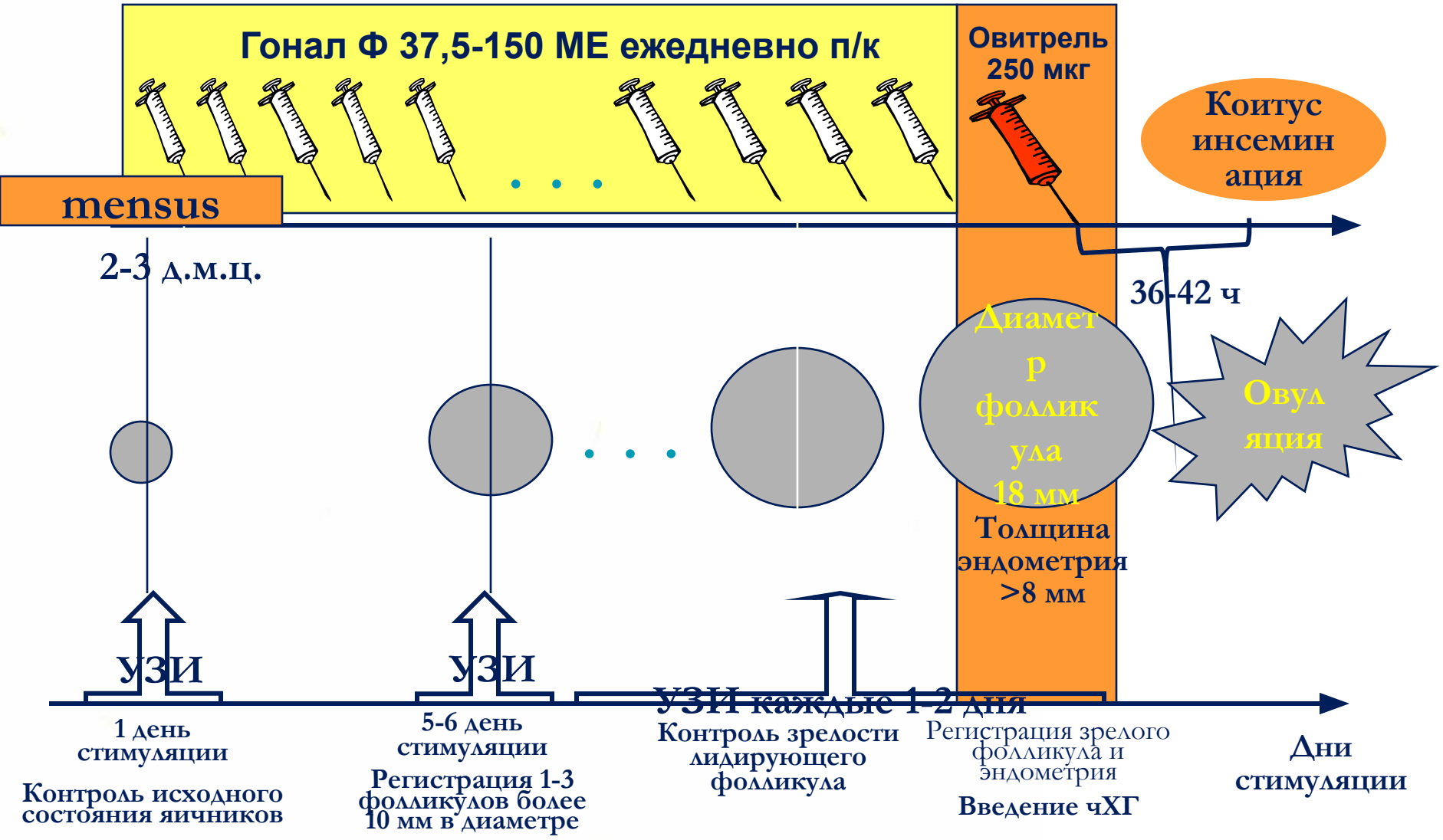
- Гипоталамо – гипофизарная недостаточность
- Кломифен – резистентность
- Отсутствие беременности после 3 циклов стимуляции КЦ

Критерии назначения триггера финального созревания фолликулов

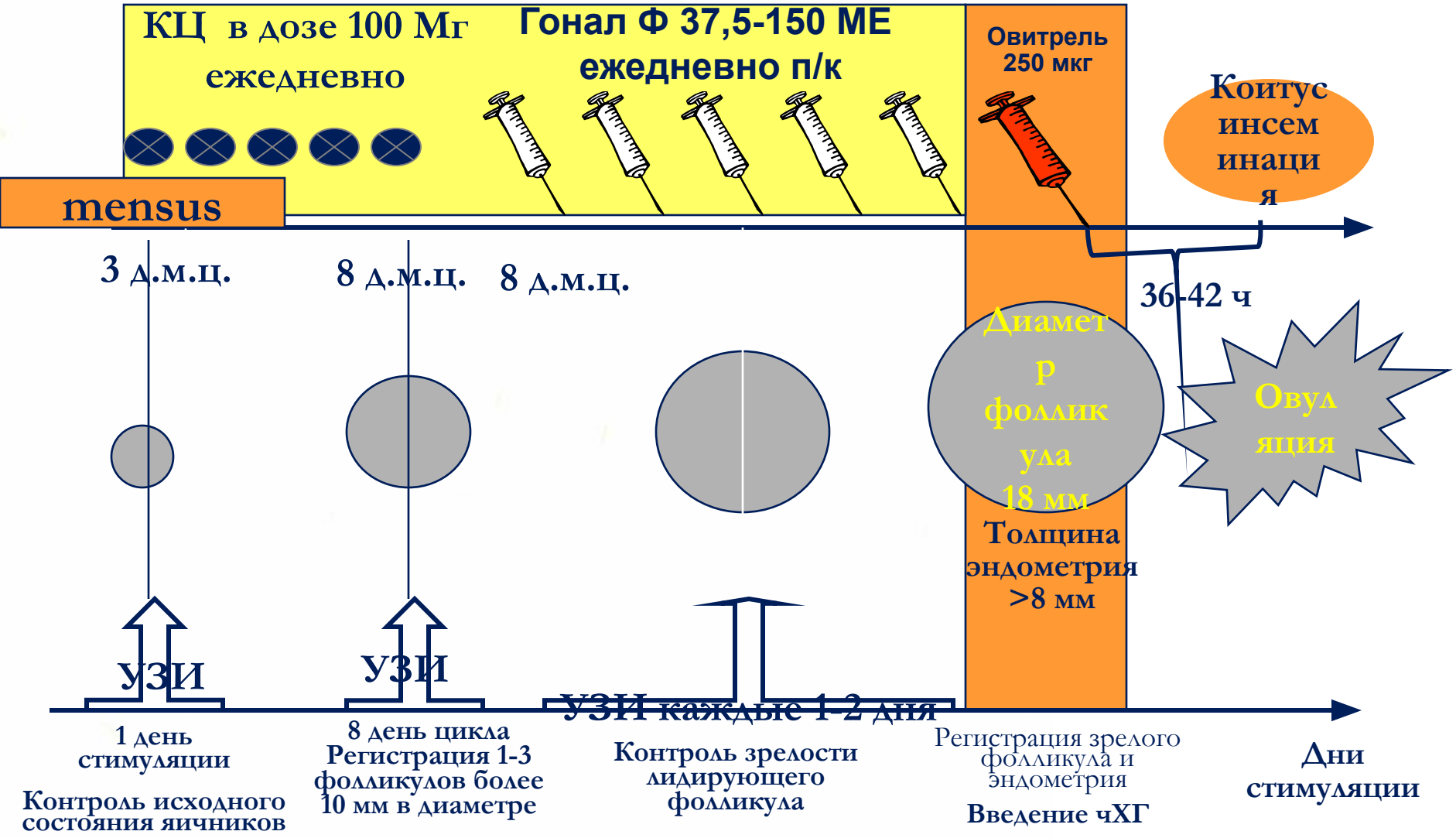
1. Средний диаметр доминантного фолликула не менее 18 мм (от 16 до 24 мм)
2. Толщина эндометрия не менее 8 мм



Протокол индукции овуляции чистым рФСГ



Протокол индукции овуляции гонадотропинами с КЦ



Рекомбинантный ФСГ

ФСГ стимулирует пролиферацию гранулезных клеток и рост фолликулов в яичнике

- **Шприц-ручка Гонал-Ф™ 900 МЕ (66 мкг)**
  Общее количество: 1025 МЕ, дополнительно: +125 МЕ

- **Шприц-ручка Гонал-Ф™450МЕ (33 мкг)**
  Общее количество: 568 МЕ, дополнительно: +118 МЕ

- **Шприц-ручка Гонал-Ф™ 300 МЕ (22 мкг)**
  Общее количество: 415 МЕ, дополнительно: +115 МЕ

Флакон Гонал-ф 75Ме (5,5 мкг)

Рекомбинантный ХГЧ

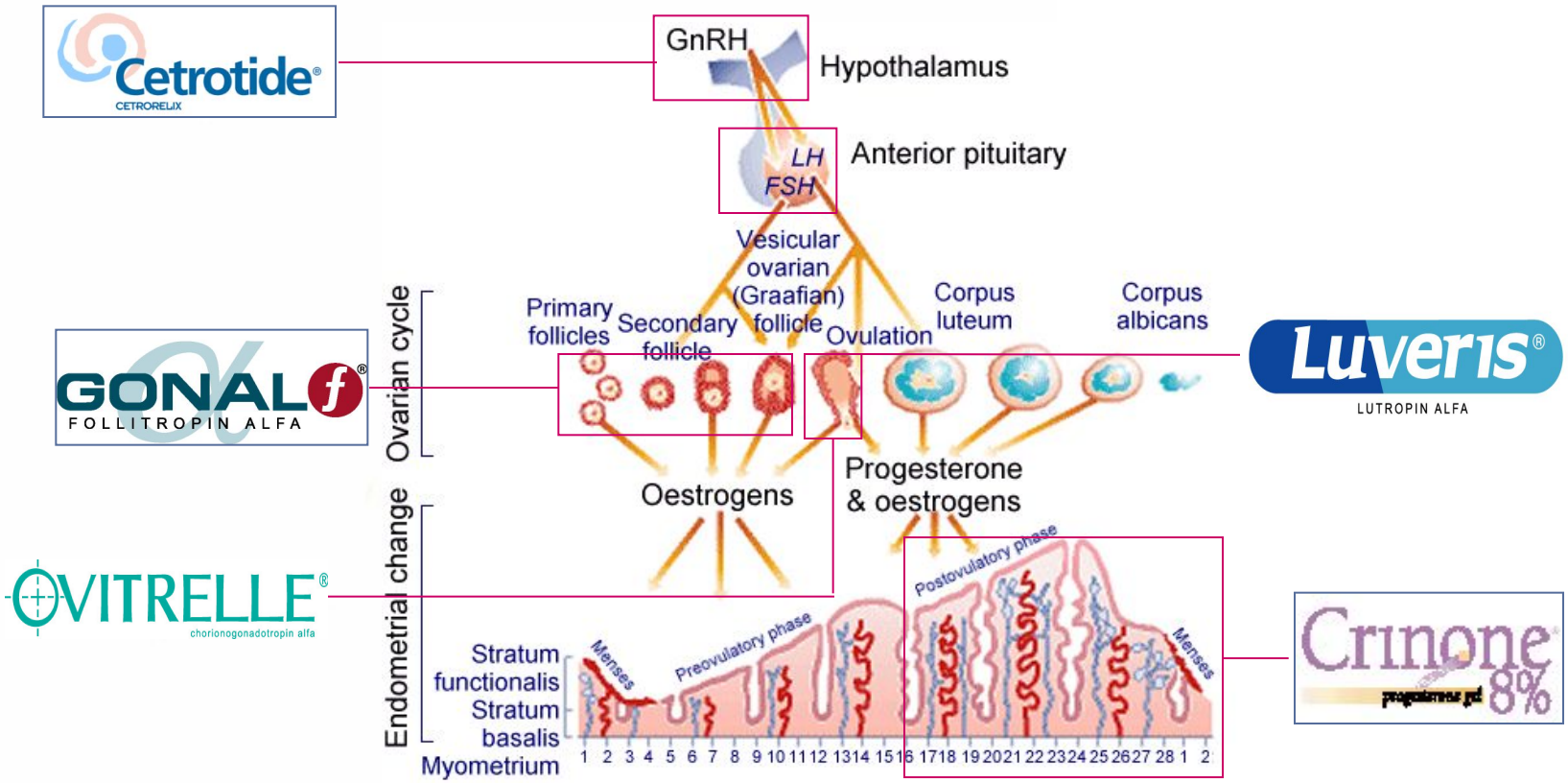
ХГЧ обладает в основном лютеинизирующей активностью: он стимулирует желтое тело к продукции прогестерона и эстрогенов

Шприц Овитрель®
готовый раствор для подкожных инъекций (250 мкг)

Критерии адекватной реакции яичников на введение гонадотропинов:

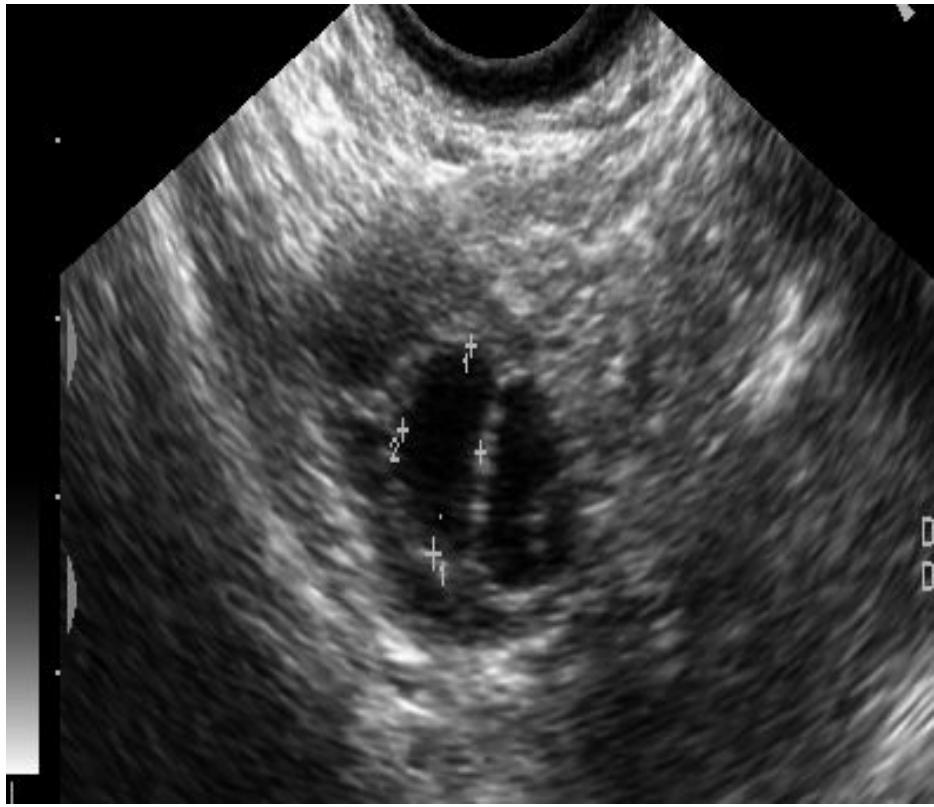
- ***Диаметр лидирующего фолликула на 6-7 день введения препарата не менее 11-12 мм;***
- ***Прирост эндометрия (по данным М-эхо) после 6 дня введения не менее 1 мм в сутки;***
- ***Прирост диаметра лидирующего фолликула не менее 2 мм в сутки.***

Полный набор препаратов, обеспечивающий репродуктивный цикл с момента развития фолликулов до поддержки беременности



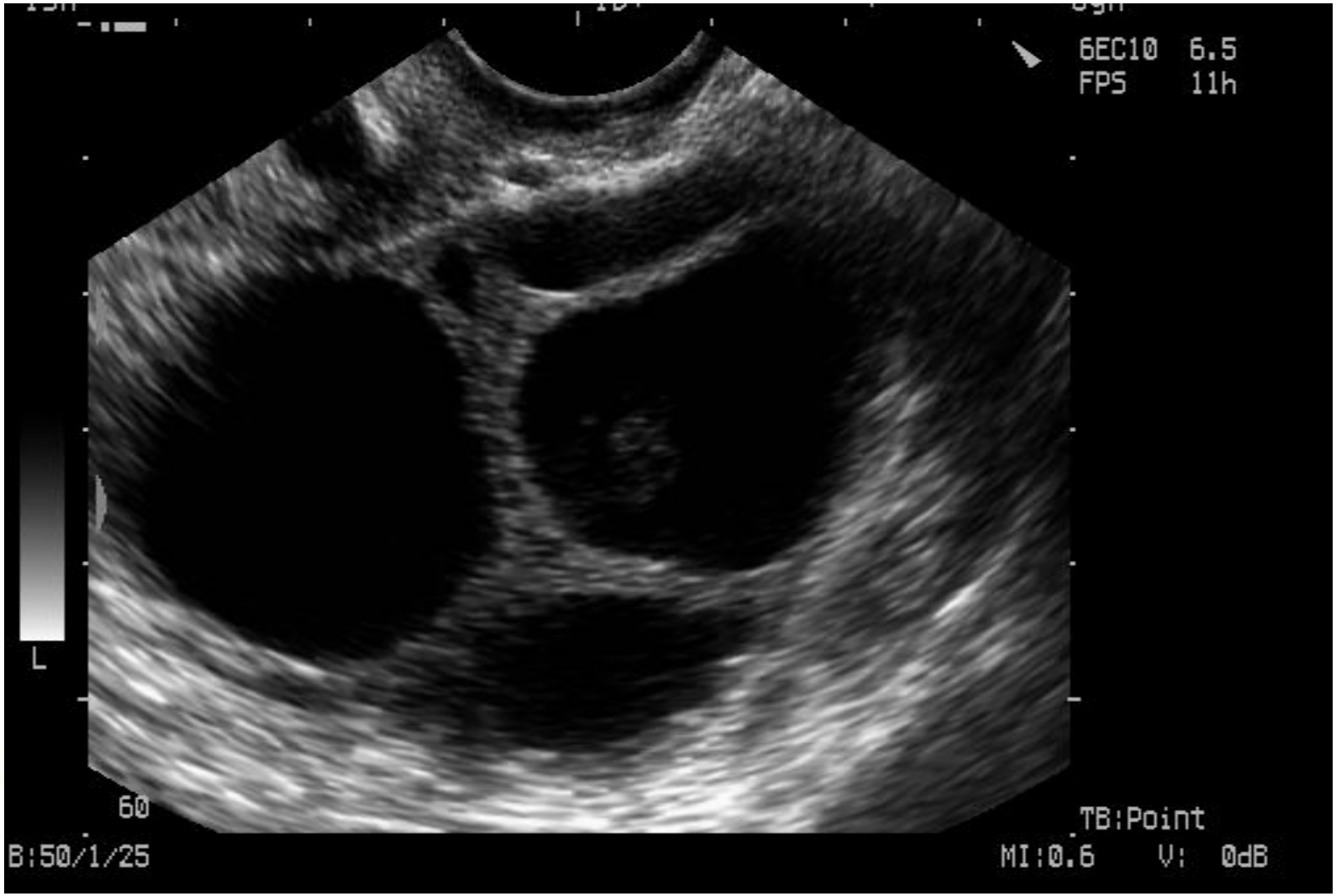
Единственная в мире компания, обладающая рекомбинантной технологией производства всех трех гонадотропных гормонов, необходимых для лечения бесплодия (ФСГ, ЛГ, ХГЧ)

Индукция овуляции 6 день стимуляции (9 день цикла)



Индукция овуляции
11 день стимуляции (14 день цикла)

Зрелые фолликулы



Ультразвуковые признаки овуляции

- ✔ Уменьшение размеров фолликула, нечеткие контуры, утолщение стенки, наличие неоднородного содержимого
- ✔ Наличие жидкости в позадиматочном пространстве

Спасибо за внимание!