

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

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



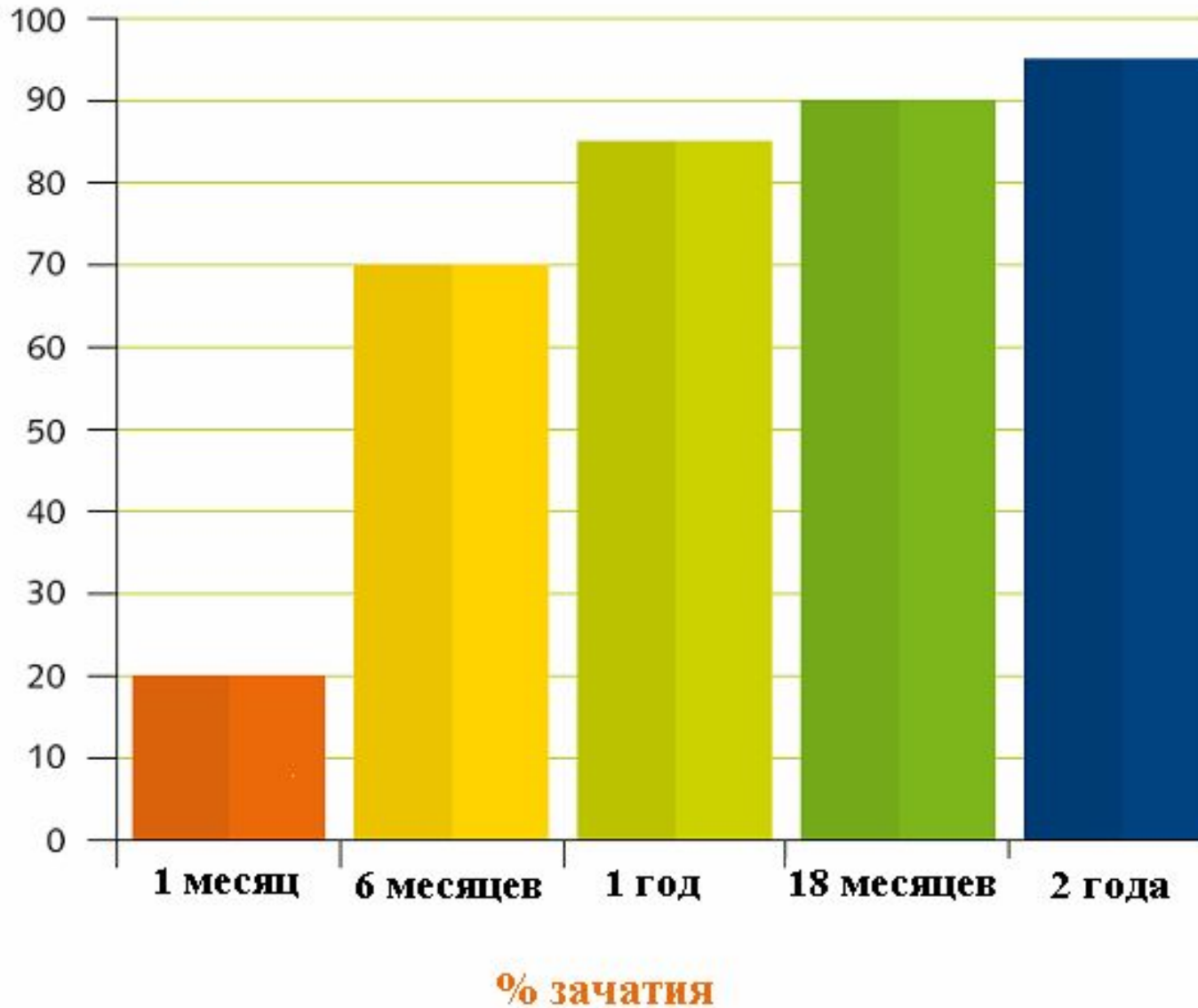
Субфертильный
мужчина



Субфертильная женщина +
субфертильный мужчина

Мультифакториальная
субфертильность

Вероятность естественного зачатия



Различают:



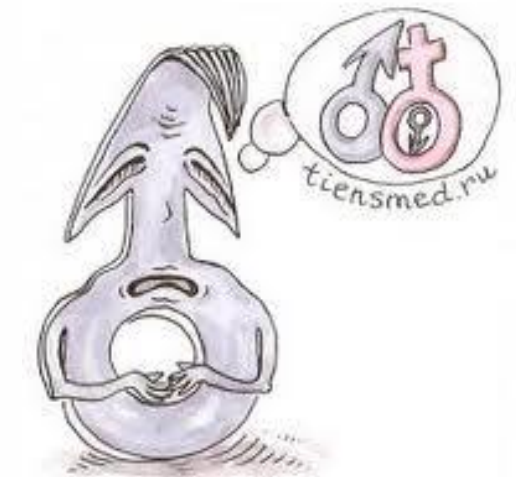
женское



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 вкуче 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

- 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



- 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.**

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.

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

Анализ параметров спермы

(сравнение со стандартами ВОЗ):

- Объем ≥ 2 мл
- Разжижение за 60 мин
- pH ≥ 7.2
- Концентрация сперматозоидов $\geq 20 \times 10^6$ в мл
- Общее количество сперматозоидов в эякуляте $\geq 40 \times 10^6$
- 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

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)

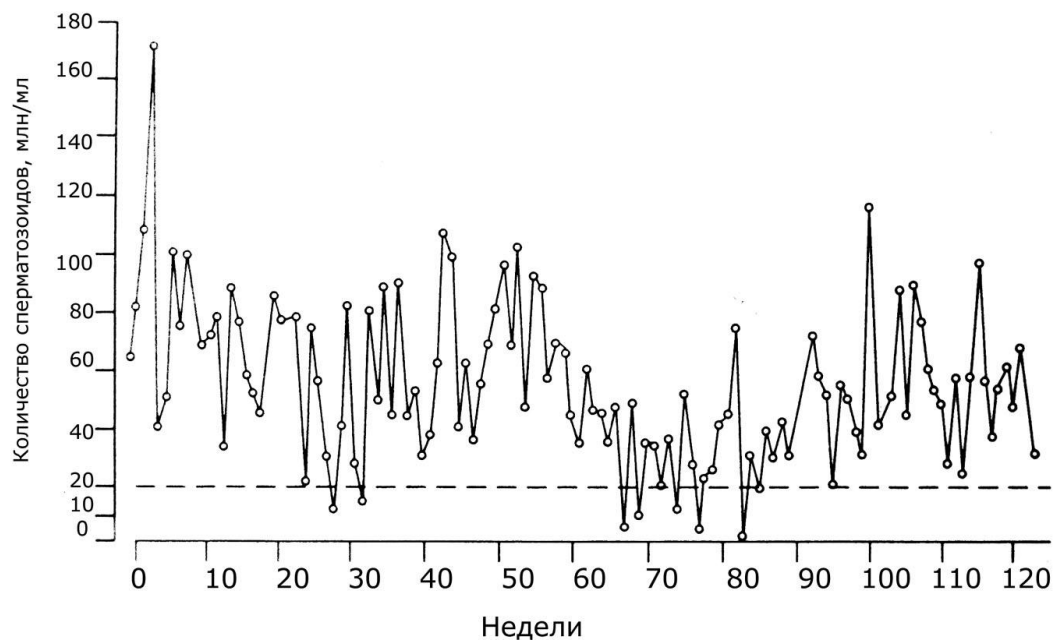
<i>Показатель</i>		<i>Норматив ВОЗ</i>	
Период воздержания		2-7 дней	
Время разжижения		до 60 мин	
Объем эякулята		2 и более мл	
рН эякулята		7,2 и более	
Агглютинация сперматозоидов		нет	
Эритроциты		нет	
Лейкоциты		меньше 1 млн/мл (3-4 в стандартном поле зрения)	
Концентрация (плотность) сперматозоидов (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 эякулята

Наиболее часто встречаются смешанные формы, например:

Показания эякулята у здорового мужчины могут варьировать в значительной 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 значительной 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 гематотестикулярного 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 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, проходимость маточных труб, 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

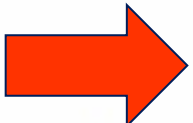
- **Гормональное** – стимуляция овуляции в течение 6 месяцев. Эффективно у 70% пациенток. При недостаточности коры надпочечников, гиперандрогении, гипотериозе и т.д., коррекция этих нарушений дает восстановление овуляторного менструального цикла.
- Методом лечения, сопоставимым по эффективности со стимуляцией, 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/м²) ассоциирована с уменьшением количества овуляторных циклов, а также со снижением эффективности протоколов индукции овуляции.

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 переменные 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 уреоплазмами, 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 А, J, М) могут также абсорбироваться из плазмы.
- Внутриматочная инсеминация 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,**
- **повышение ФСГ на 3-й день м.ц. (гипергонадотропный гипогонадизм женщин до 40 лет с нормальным кариотипом),**
- **бесплодие не ясной этиологии,**
- **низкий ответ на стимулирующую 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 обуславливает осложнения беременности (ПН, ПОНРП, преэклампсию); дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалия, деформация лицевого скелета); увеличивает 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.

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

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 морфофункционального 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**
- **Аутосенсбилизация 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).

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 проводится 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 ооцитов в протоколе (**ЭКО**)

УЗИ перед индукцией овуляции позволяет:

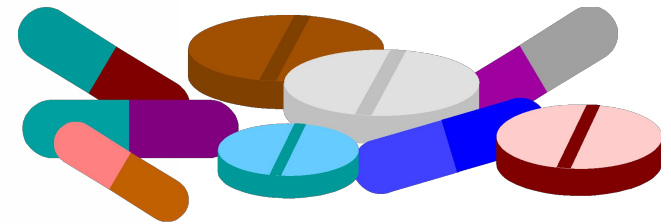
- ✓ Исключить ретенционные и опухолевые образования в яичниках
- ✓ Оценить степень выраженности фолликулярного аппарата
- ✓ Диагностировать ПКЯ
- ✓ Оценить состояние матки и эндометрия, а также исключить внутриматочную патологию



Индукторы овуляции

Не прямые:

- ◆ Кломифенцитрат
- ◆ Препараты бромэргокриптина
- ◆ Гонадолиберины



Прямые:

- ◆ Мочевые гонадотропины
- ◆ Рекомбинантные гонадотропины

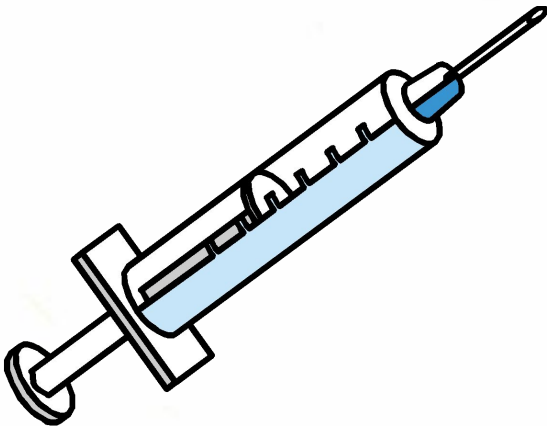


Схема лечения кломифенцитратом

100 - 150 мг/сутки с 5 по 9 дни цикла

ОВУЛЯЦИЯ (-)

ОВУЛЯЦИЯ (+)

Кломифенрезистентность

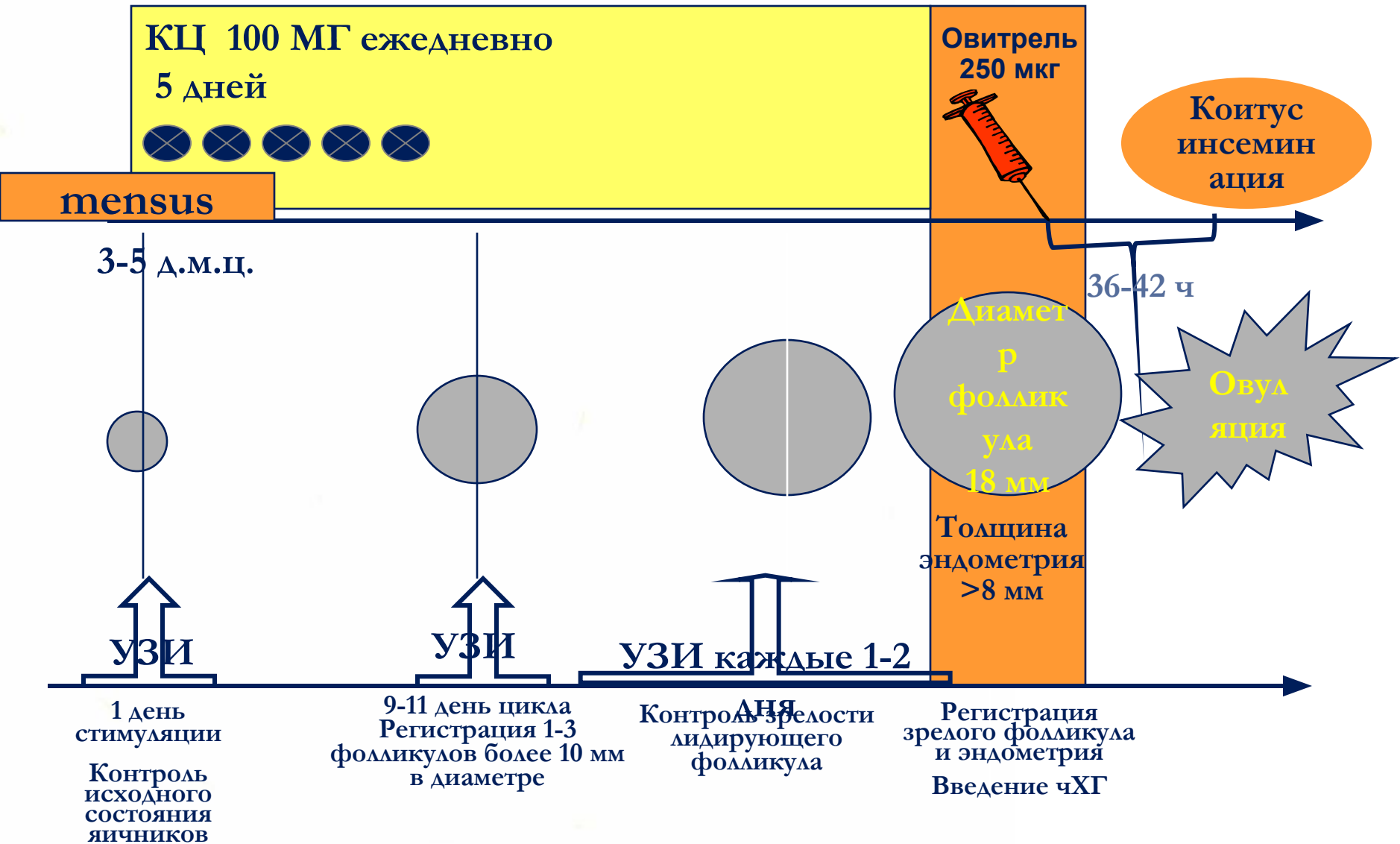
Повтор стимуляции
до 3 - 4 циклов

Лечение КЦ не показано

Беременность (-)

Гонадотропины

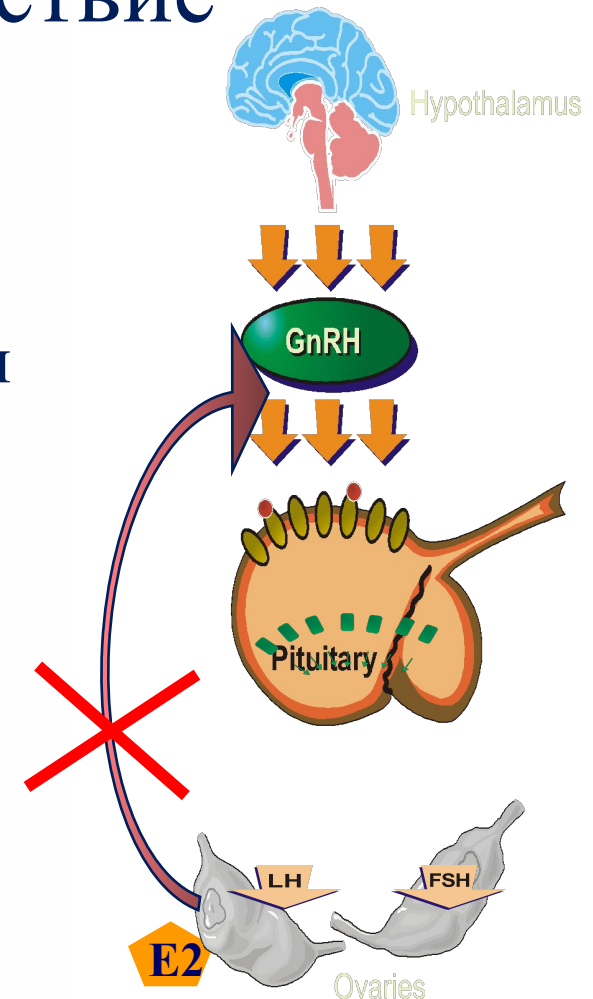
Индукции овуляции КЦ



Недостатки кломифен цитрата

Антиэстрогенное действие

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

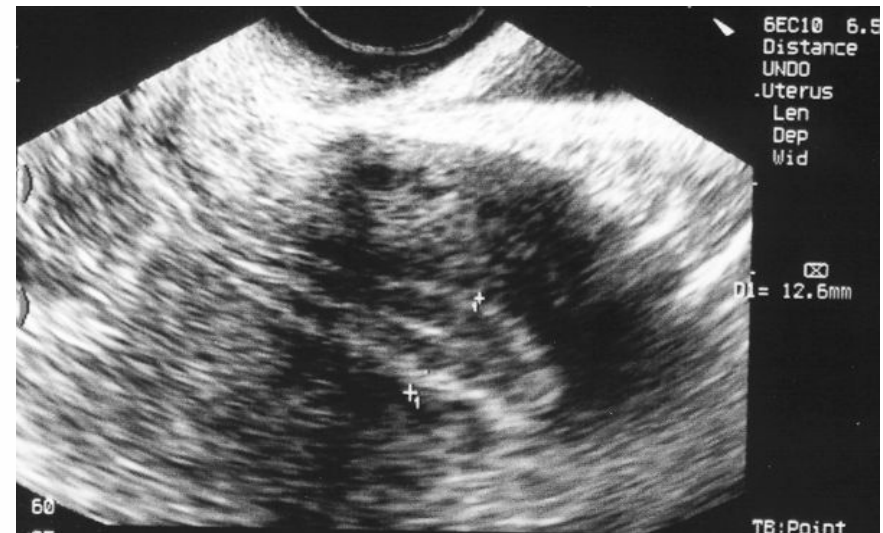


Гонадотропины – препарат выбора

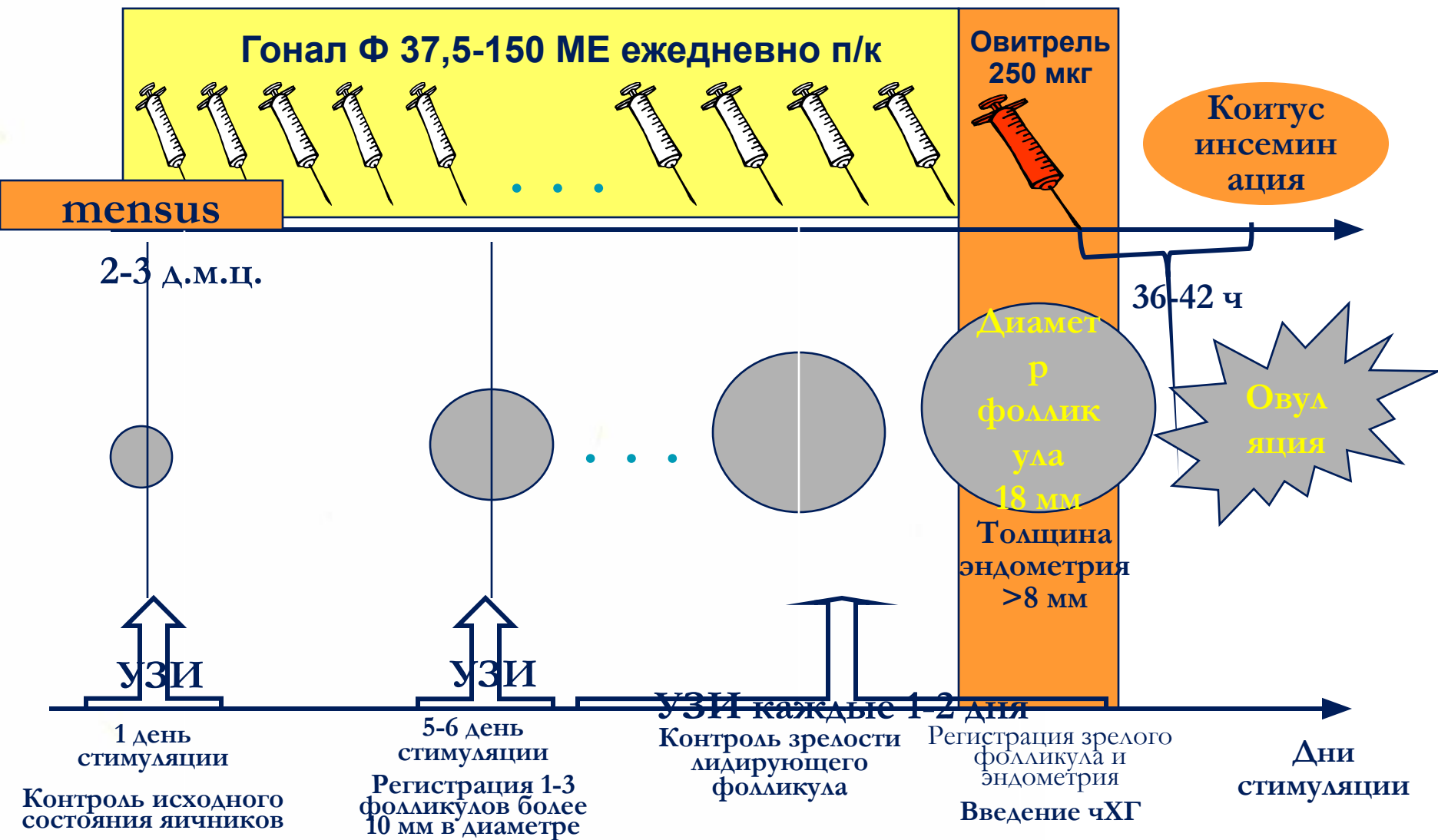
- Гипоталамо – гипофизарная недостаточность
- Кломифен – резистентность
- Отсутствие беременности после 3 циклов стимуляции КЦ

Критерии назначения триггера финального созревания фолликулов

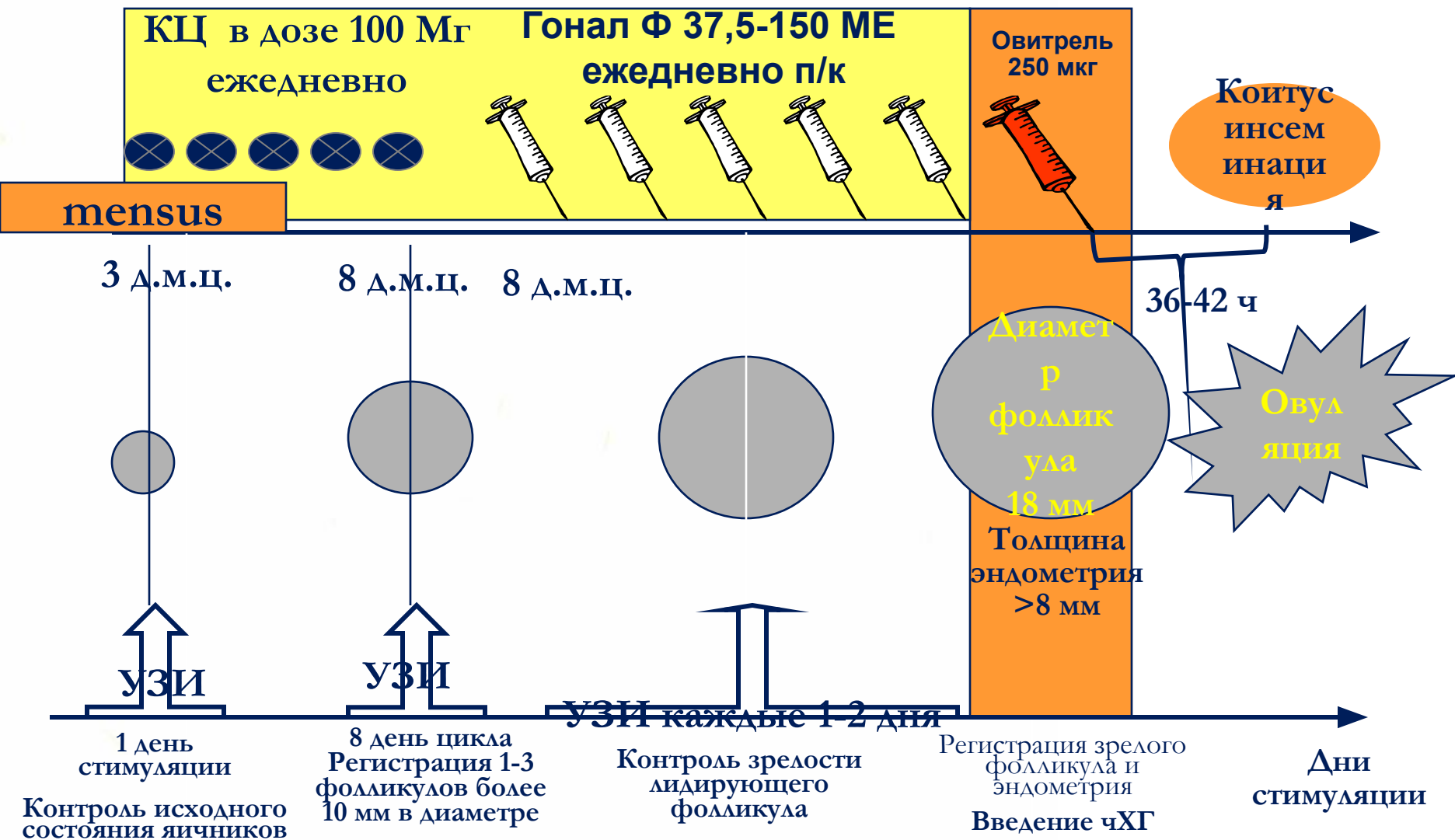
1. Средний диаметр доминантного фолликула не менее 18 мм (от 16 до 24 мм)
2. Толщина эндометрия не менее 8 мм



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

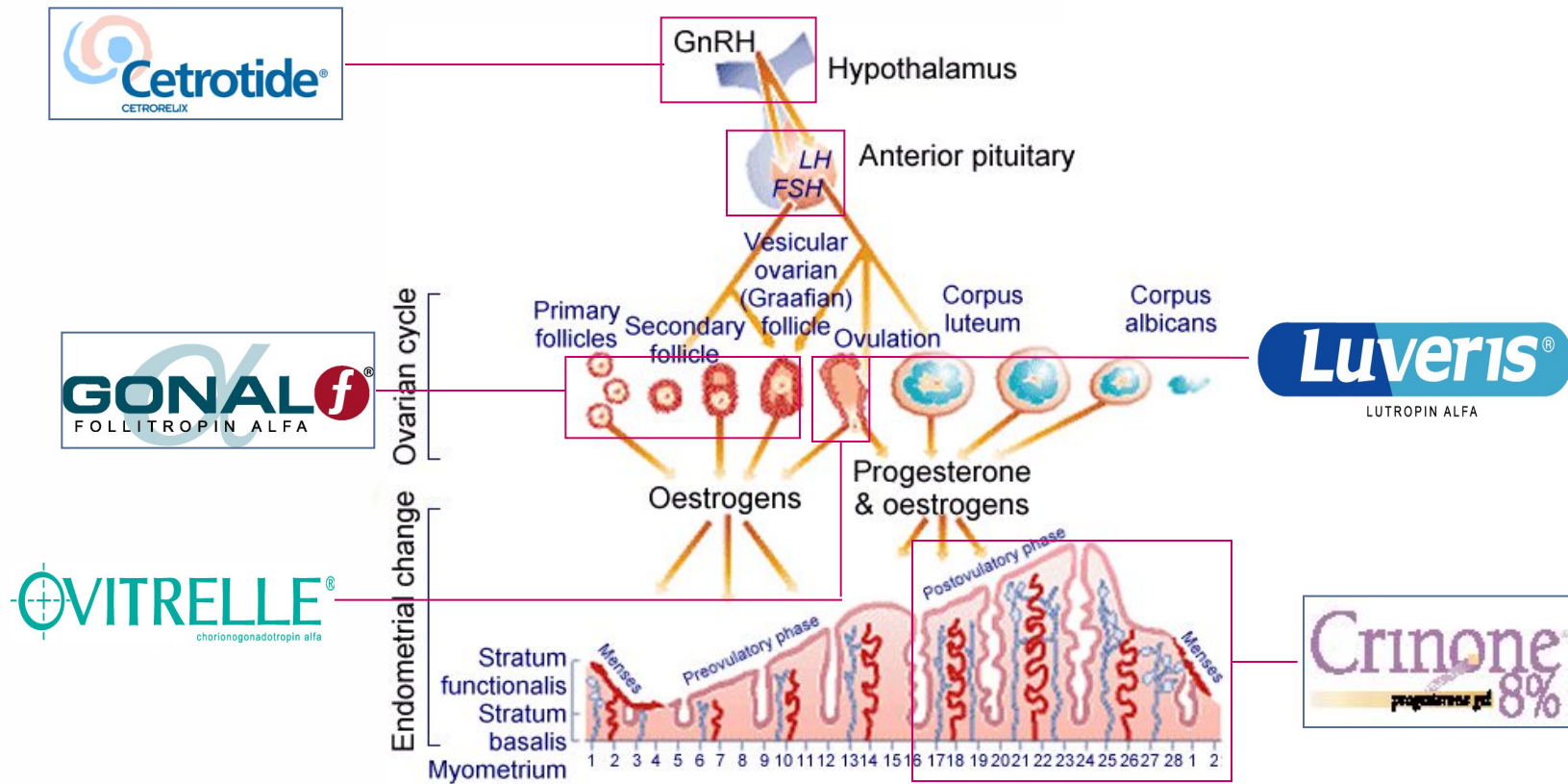
**Шприц Овитрель®
готовый раствор для подкожных инъекций (250 мкг)**



Критерии адекватной реакции яичников на введение гонадотропинов:

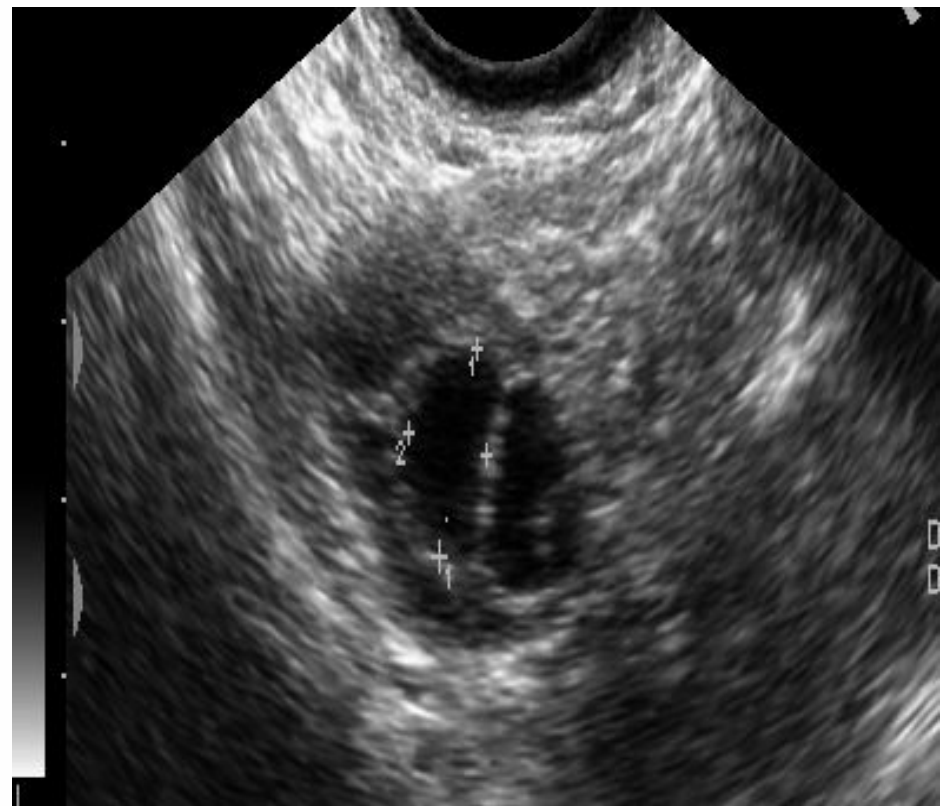
- Диаметр лидирующего фолликула на 6-7 день введения препарата не менее 11-12 мм;**
- Прирост эндометрия (по данным М-эхо) после 6 дня введения не менее 1 мм в сутки;**
- Прирост диаметра лидирующего фолликула не менее 2 мм в сутки.**

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)

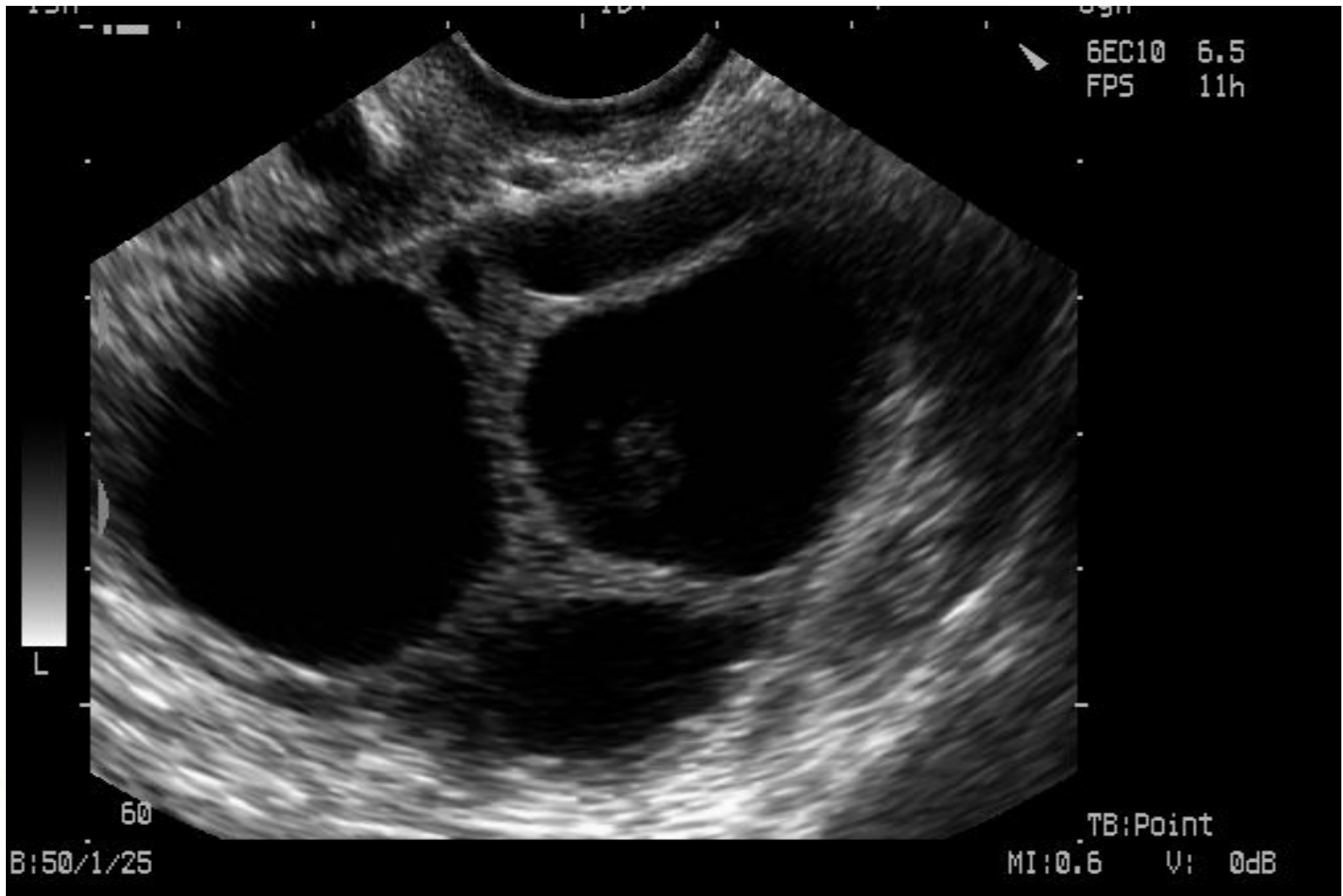
Индукция овуляции 6 день стимуляции (9 день цикла)



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 позадаточном пространстве





Спасибо за внимание!