

Кафедра Акушерства и гинекологии



Бесплодие в браке. Алгоритм обследования.

Регулирующие документы

Основы охраны здоровья граждан №323-ФЗ

Лицензирование (99-ФЗ от 04.05.2011 г., Приказ МЗ РФ № 121н от 11.03.2013 г.)

Приказ 572н от 01.11.2012 г.

Приказ 107н от 30.08.2012 г.

**О ПОРЯДКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ,
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ОГРАНИЧЕНИЯХ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ**

Бесплодие

Отсутствие беременности в браке в течение 1 года регулярной половой жизни без применения контрацепции при условии, что супруги находятся в репродуктивном возрасте 15-35 лет или отсутствие беременности в течение 6 месяцев в возрасте старше 35 лет одного из супругов.

ВОЗ

Социальная значимость

15 - 16 % бесплодных пар

186 миллионов женщин репродуктивного
возраста, состоявших или состоящих в браке,
хотят иметь ребенка

Демографические обследования и
обследования здоровья (DHS)
(ВОЗ, 2004 г.)

Фолликулогенез

- Примордиальный Фолликул 50 мкм
- Оогонии проходят профазу 1 митотического деления с 6-й недели беременности
- - Первичные ооциты 1-2 млн
- Преантральные фолликулы
- 200 мкм (первичный)
- С полового созревания (ФСГ)
- 300 000
- Антральный фолликул 500 мкм
- (вторичный)

- Преовуляторный фолликул
- (третичный)
- Овуляция выход
- яйцеклетки

Анатомия фолликула

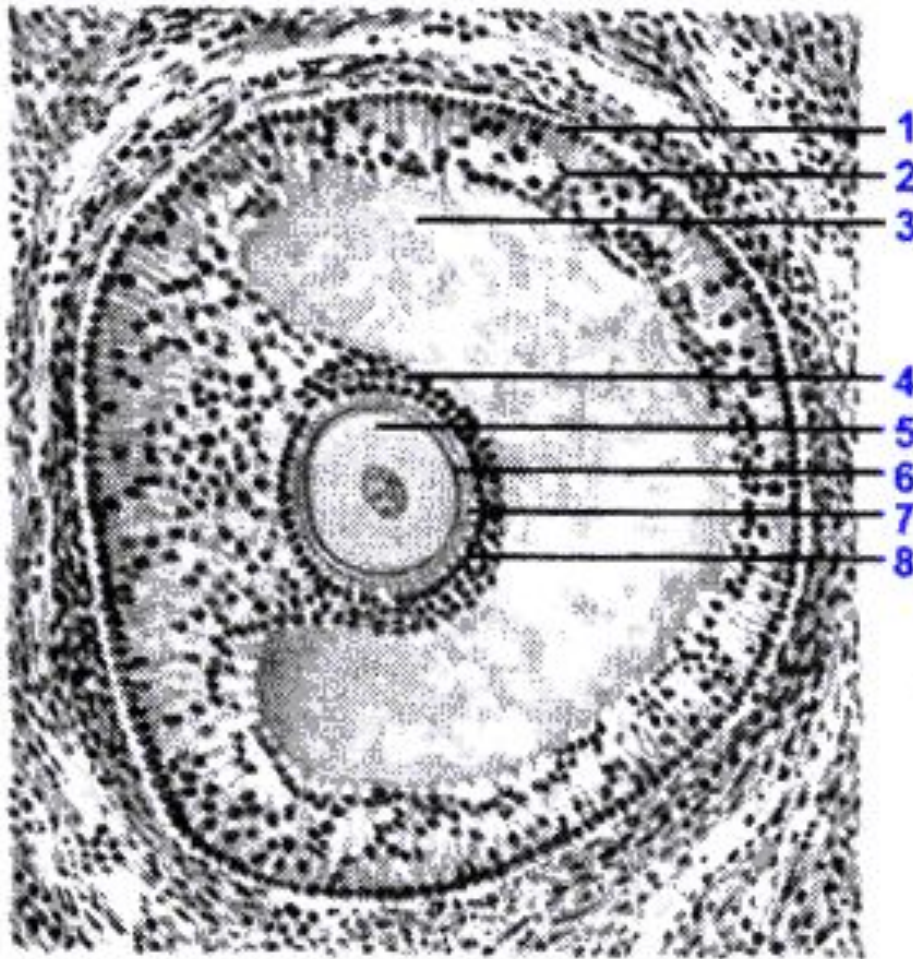


Рис. 196. Строение
пузырчатого фолликула
яичника (граафова
пузырька):

- 1 – наружная оболочка
покрышки фолликула;
- 2 – внутренняя оболочка
покрышки фолликула;
- 3 – полость фолликула
с фолликулярной
жидкостью; 4 – яйценосный
холмик; 5 – яйцеклетка;
- 6 – блестящая зона;
- 7 – лучистый венец;
- 8 – фолликулярные клетки

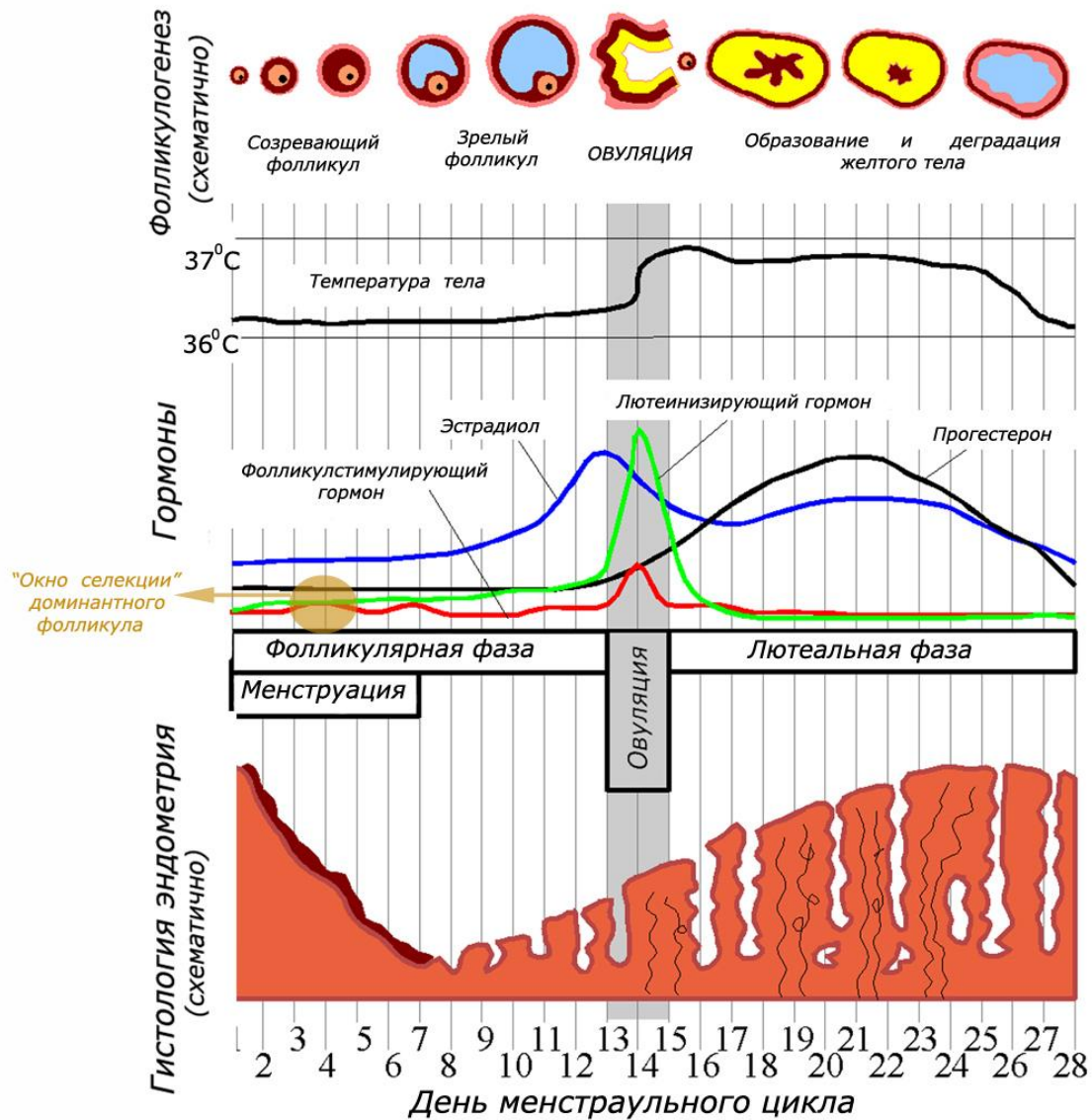
Эстрогены



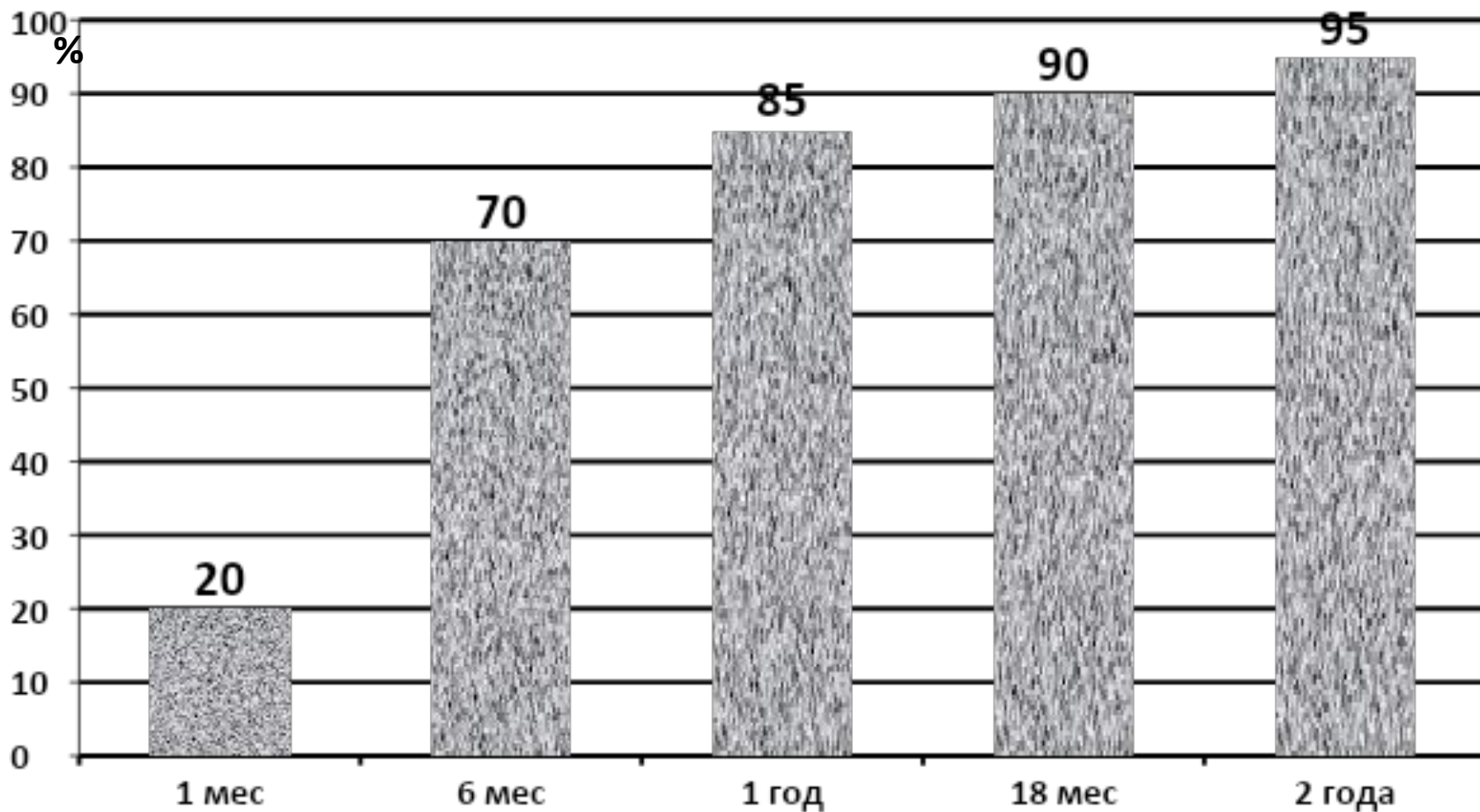
Ароматаза



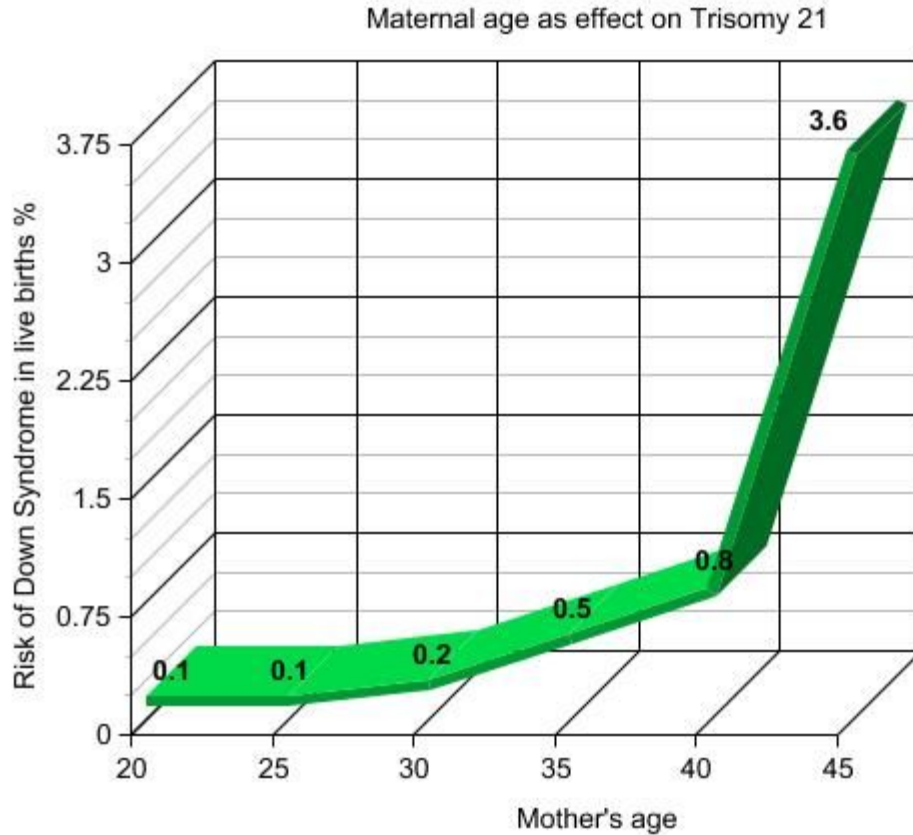
Естественный менструальный цикл



Вероятность естественного зачатия



Вероятность Синдрома Дауна



American Family Physician: Aug 15, 2000

Cahill J et al. *BMJ* 2002;325;28.

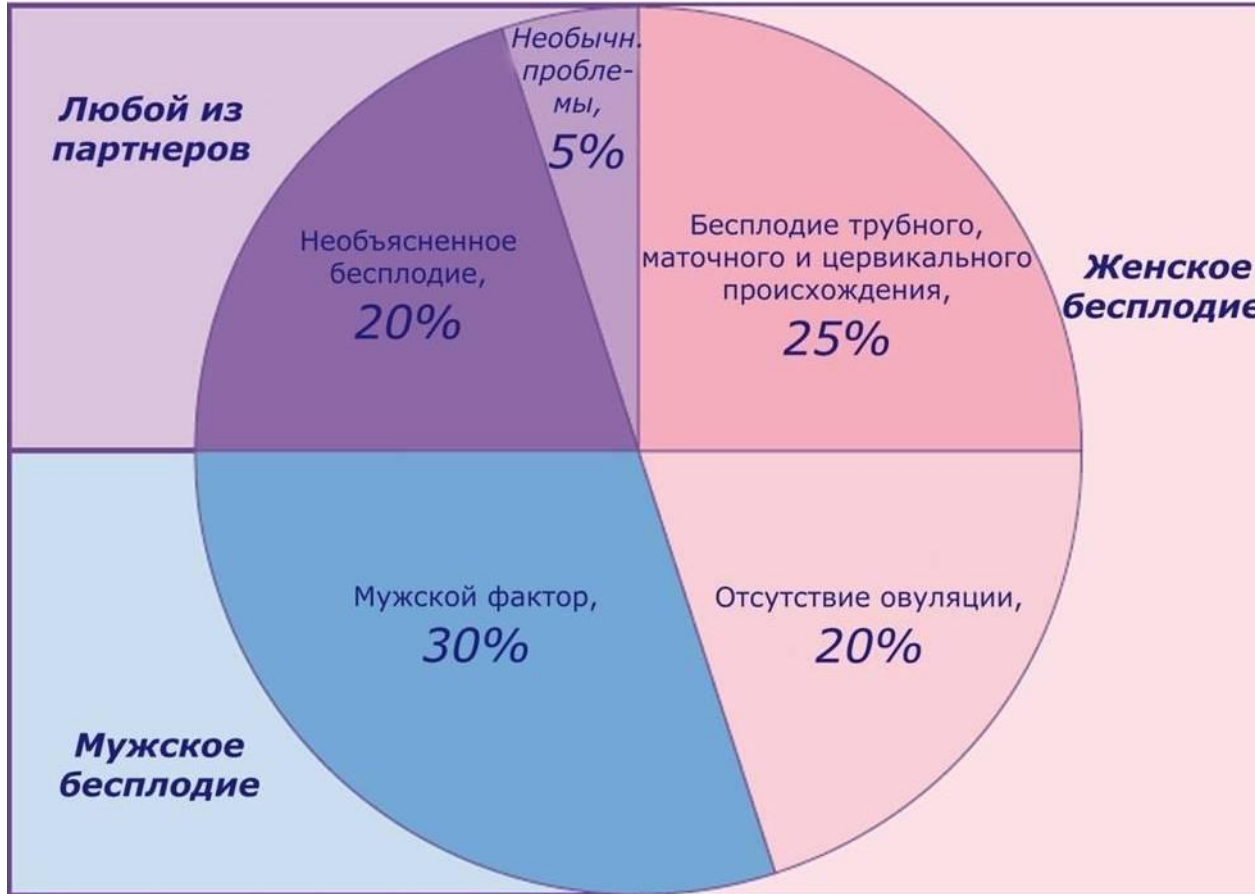
20-24 года 1 \ 1562,
25-30 лет 1 \ 1000
от 35-39 лет - 1 \ 214
старше 45, вероятность 1 \ 19

- ***Только половина бесплодных пар обращаются за лечением***
- ***Только $\frac{1}{4}$ начинает лечение***

Эффективность ВРТ

- ВМИ - 19.1%
- дВМИ – 21.2%
- ЭКО – 33.2%
- ЭКО+ИК СИ – 31.2%
- «Донорство ооцитов» - 41.6%
- «Суррогатное материнство» - 43.3%

Структура бесплодия



Cahill J et al. *BMJ* 2002;325;28.

Основные положения

Обследование для установления причин бесплодия

**Длительность обследования
3-6 месяцев**

**Длительность лечения установленной
причины бесплодия 9-12 месяцев**

Обследование перед проведением ВРТ

**Относительные и абсолютные
противопоказания к ВРТ**

Методы обследования бесплодной пары

- **БЕСПЛОДИЕ**

- Лабораторная
- диагностика

- Исследование проходимости маточных труб

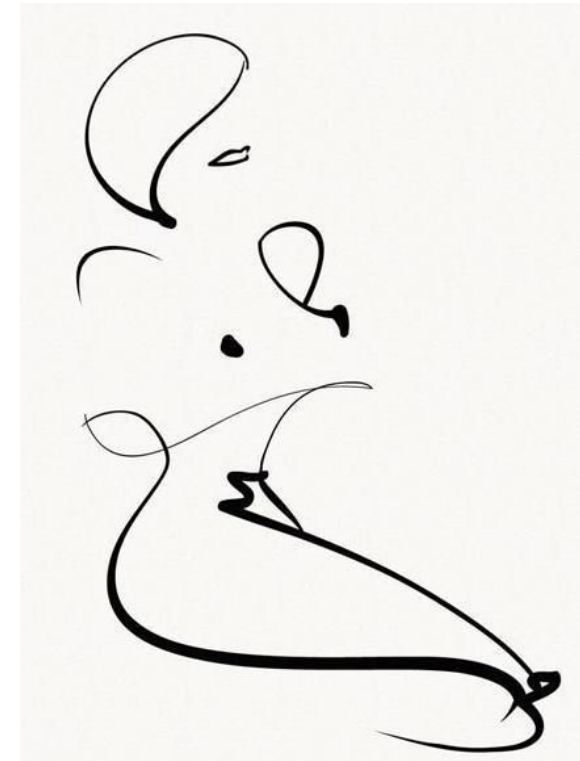
- Спермограмма

- Функциональные
- пробы (методы)

- УЗИ
- Биопсия эндометрия
- ГИСТЕРОСКОПИЯ

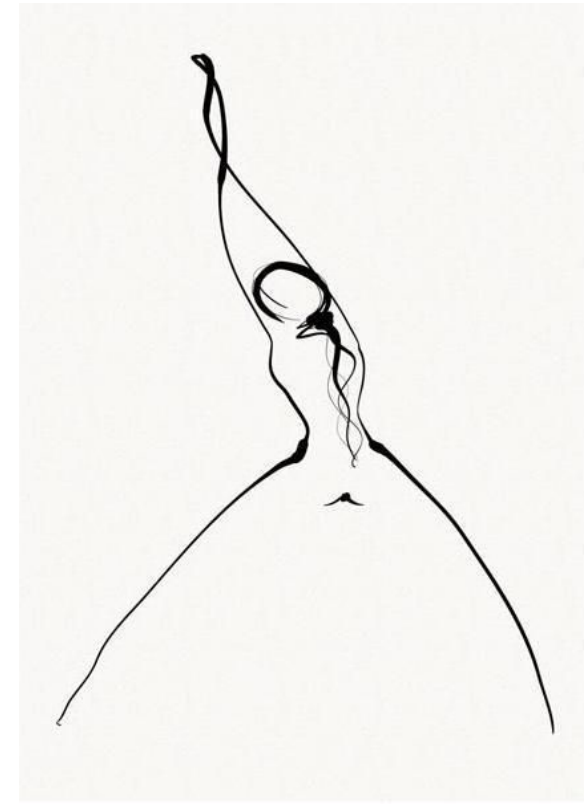
Методы обследования бесплодной пары ПРИКАЗ №107н и 572н

- **Оценка эндокринного и овуляторного статуса** (определение уровня пролактина, 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);**
- **Обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций;**
- **Выявление цервикального фактора бесплодия**
- **Оценка фолликулярного резерва – АМГ, УЗИ;**



Состояния снижающие фертильность

- **Гомоцистеинемия (гипергомоцистеинэмия)**
- **АФС (ВА и др.)**
- **Генетическое обследование**
 - Кариотипирование
 - HLA-типирование супружеской пары
 - Генетические факторы
привычного
невынашивания



ЛГ

- Концентрация
- Соотношение ЛГ\ФСГ
- Повышение:
 - базофильная аденома гипофиза;
 - гипергонадотропный гипогонадизм (женщины): синдром истощения яичников;
 - синдром поликистозных яичников;
 - синдром Шершевского-Тернера (46, X0);
 - тестикулярная феминизация;
 - Голодание; спортивные тренировки;
 - почечная недостаточность;
 - приём таких препаратов, как: бомбезин, бромокриптин, финастерид, гозерелин (в первый месяц лечения), кетоконазол, местранол, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин, спиронолактон, тамоксифен, тролеандомицин
- Снижение:
 - Вторичная (гипоталамическая) аменорея;
 - гиперпролактинемия;
 - гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
 - гипофизарный нанизм; синдром Шихана; болезнь Симмондса; синдром Денни - Морфана;
 - ожирение;
 - стресс;
 - приём следующих препаратов: анаболические стероиды, антиконвульсанты, карбамазепин, конъюгированные эстрогены, ципротерон, даназол, диэтилстильбестрол, дигоксин, допамин, гозерелин, мегестрол, метандростенолон, норэтиндрон, октреотид, пероральные контрацептивы, фенотиазид, фенитоин, тимозид, правастатин, прогестерон, станозолол, тамоксифен, торимефен, тиоридазин, вальпроевая кислота.

ФСГ

- Концентрация
- Соотношение ЛГ\ФСГ
- Повышение:
 - гипергонадотропный гипогонадизм (женщины): синдром истощения яичников;
 - базофильная аденома гипофиза;
 - синдром Сваера (46, XY); синдром Шершевского-Тернера (46, X0);
 - тестикулярная феминизация;
 - персистенция фолликула;
 - эктопическое выделение агентов, действующих аналогично гонадотропину (особенно при новообразованиях легких);
 - приём таких препаратов, как: рилизинг-гормон, кетоконазол, леводопа, нафарелин, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин, правастатин (через 6 месяцев после лечения);
- Снижение:
 - вторичная (гипоталамическая) аменорея;
 - гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
 - гипофизарный нанизм; синдром Шихана; болезнь Симмондса; синдром Денни - Морфана;
 - гиперпролактинемия;
 - ожирение;
 - приём следующих препаратов: анаболические стероиды, бузерелин, карбамазепин, даназол, диэтилстильбестрол, гозерелин, мегестрол, пероральные контрацептивы, фенитоин, пимозид, правастатин (при лечении в течение 2 лет), станозолол, аналоги кортикотропин-рилизинг- гормона в середину лютеиновой фазы (но не в другие фазы) менструального цикла, тамоксифен (у женщин в менопаузе), торемифен, вальпроевая кислота; бомбезин, бромокриптин, циметидин, кломифен, гонадотропин-рилизинг-гормон, соматотропный гормон;

ПРЛ

- **Концентрация**
- **Повышение уровня пролактина (гиперпролактинемия):**
 - заболевания гипоталамуса (опухоли - краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы; инфильтративные заболевания - гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулёз; псевдоопухоль мозга; артериовенозные пороки; облучение гипоталамической области; повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза));
 - Опухоли гипофиза;
 - гипофункция щитовидной железы - первичный гипотиреоз;
 - хроническая почечная недостаточность; цирроз печени;
 - недостаточность коры надпочечников и врождённая дисфункция коры надпочечников;
 - опухоли, продуцирующие эстрогены;
 - Эктопическая секреция гормонов (апудомами, лимфоцитами, эндометрием);
 - аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит);
 - гиповитаминоз В6;
 - лечение антигистаминными препаратами (циметидин, ранитидин), антипсихотическими средствами (нейролептики, производные фенотиазина, молиндон, локсапин, пимозин), приём карбидопа, эстрогенов, лабеталола, метоклопрамида (внутривенное введение, долговременный пероральный приём больших доз), кальцитонина, даназола, фуросемида, перидола.
- **Снижение уровня пролактина:**
 - синдром Шихана (апоплексия гипофиза);
 - истинное перенашивание беременности;
 - приём следующих препаратов: противосудорожных средств (карбамазепин, вальпроевая кислота, леводопа), дофаминергических средств (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), кальцитонина, конъюгированных эстрогенов, циклоспорина А, дексаметазона, допамина, апоморфина, метоклопрамида (при пероральном приёме), морфина (обычный ответ), нифедипина, рифампицина, секретина, бомбезина, тамоксифена

Американская Тиреоидная Ассоциация (АТА)

2011 год

Клинические рекомендации эндокринологического общества США

2012 год

ТТГ, АТкТПО

- ТТГ

- < 0.1 мЕд\л

- Диагностика гипертиреоза

- 0.1-2.5 мЕд\л

- норма

- 2.5-4.0 мЕд\л

- АТ-ТПО

- +

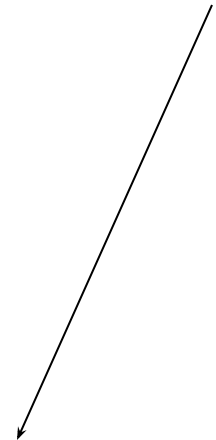
- Л-тироксин

- АТ-ТПО

- нет

- >4.0 мЕд\л

?



АМГ, Ингибин В

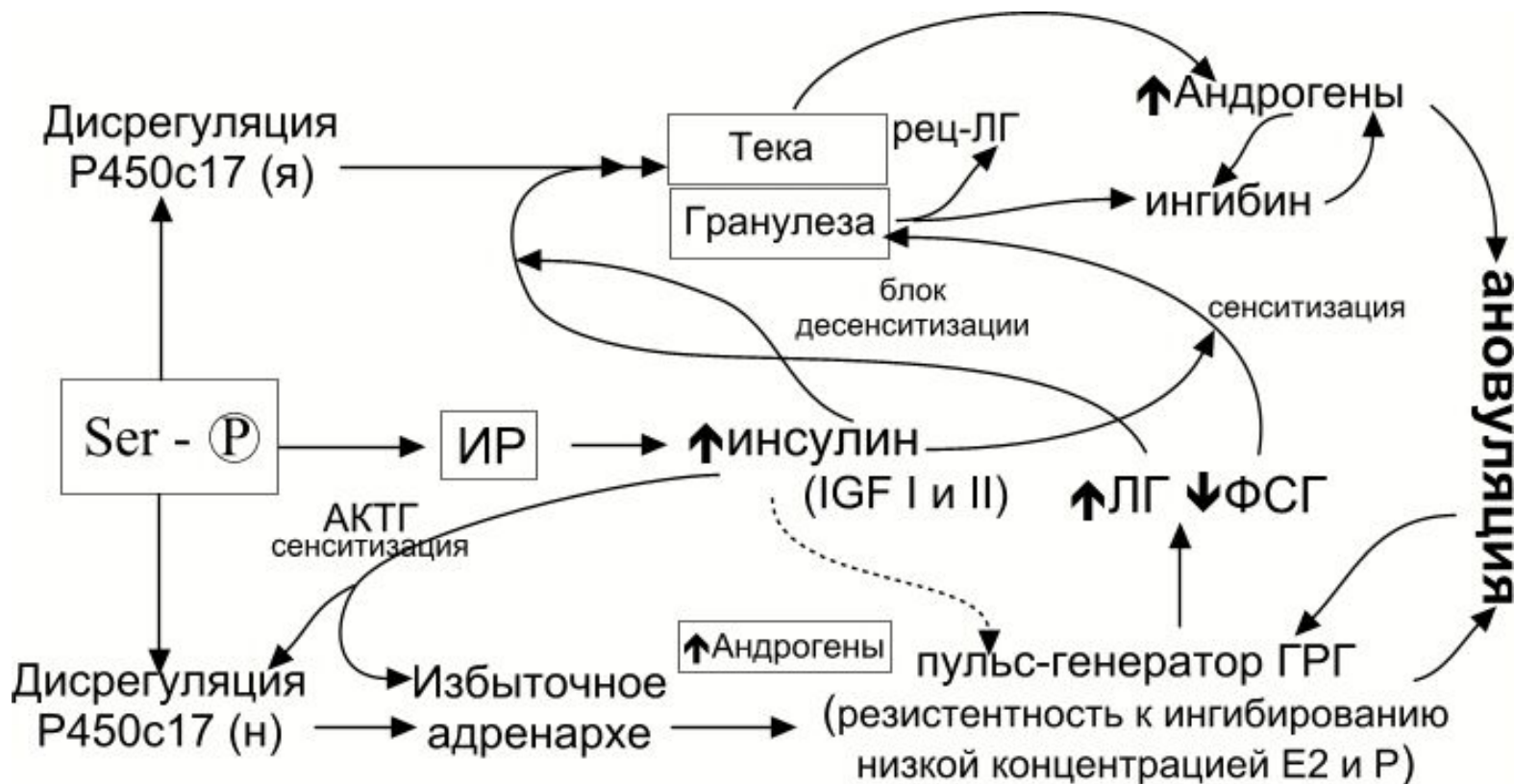
Вырабатываются гранулезными клетками

- **Повышение значений:**
 - нормогонадотропное ановуляторное бесплодие, синдром поликистозных яичников;
 - гранулезоклеточные опухоли яичников.
- **Понижение значений:**
 - возрастное снижение овариального резерва;
 - ожирение;
 - яичниковая недостаточность (в т.ч. после химиотерапии).

Инсулинорезистентность

Клинические симптомы:

- ИМТ более 27 кг/м²
- Соотношение объема бедер к объему плечевого пояса более 0,85
 - Объем талии более 100 см
 - Acanthosis nigricans



УЗИ мониторинг овуляции

УЗ-признаки овуляции

- **Отсутствие доминантного фолликула**
- **Свободная жидкость в позадидматочном пространстве**
- **M-эхо более 8 мм**

Базальная температура



Правила измерения базальной (ректальной) температуры.

- Измерение температуры в прямой кишке утром, в одно и то же время, не вставая с постели, не опорожняя кишечника и мочевого пузыря
- Термометр вводится в прямую кишку на 5 – 7 минут

Посткоитальный тест

Проба Шуварского (тест Симса-Хунера)

- это исследование взаимодействия сперматозоидов и цервикальной слизи *in vivo*, т.е. оценка количества и подвижности сперматозоидов в цервикальной слизи через некоторое время после полового акта (По рекомендациям ВОЗ от 2000г для проведения теста рекомендуется промежуток времени от 9 до 24 часов.)

Проба Курцрока-Миллера

- Также как и ПКТ, тест *in vitro* проводится в перiovуляторный период. На предметное стекло помещают каплю спермы и каплю цервикальной слизи. Капли покрывают покровным стеклом. Под микроскопом оценивают проникновение сперматозоидов на границе спермы и цервикальной слизи. При положительной пробе спермии проникают через границу слизи, при отрицательной - этого явления не наблюдается. При отрицательном результате пробы дополнительно могут быть проведены перекрестные пробы с донорской спермой и донорской цервикальной слизью

Исследование проходимости маточных труб

Гистеросальпингография



Соносальпингография

Исследование проходимости маточных труб

**ВЫСТИЛКА
МАТОЧНОЙ ТРУБЫ**



**Возможность выносить беременность
после СПВ
если вовлечены иммунологические
механизмы**

- После 3-х выкидышей 30%**
- После 4-х выкидышей 25%**
- После 5-и выкидышей 5%**

HLA - human leucocyte antigens

ЛИТ

1979 г. Конгресс иммунологов в Париже доклад А. Veer

ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Сидельникова В.М.

Cochrane 2006 г. 20 исследований (1966-2004 гг)

HLA - human leucocytes antigens

антигены тканевой совместимости

(синоним: MHC - major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости)

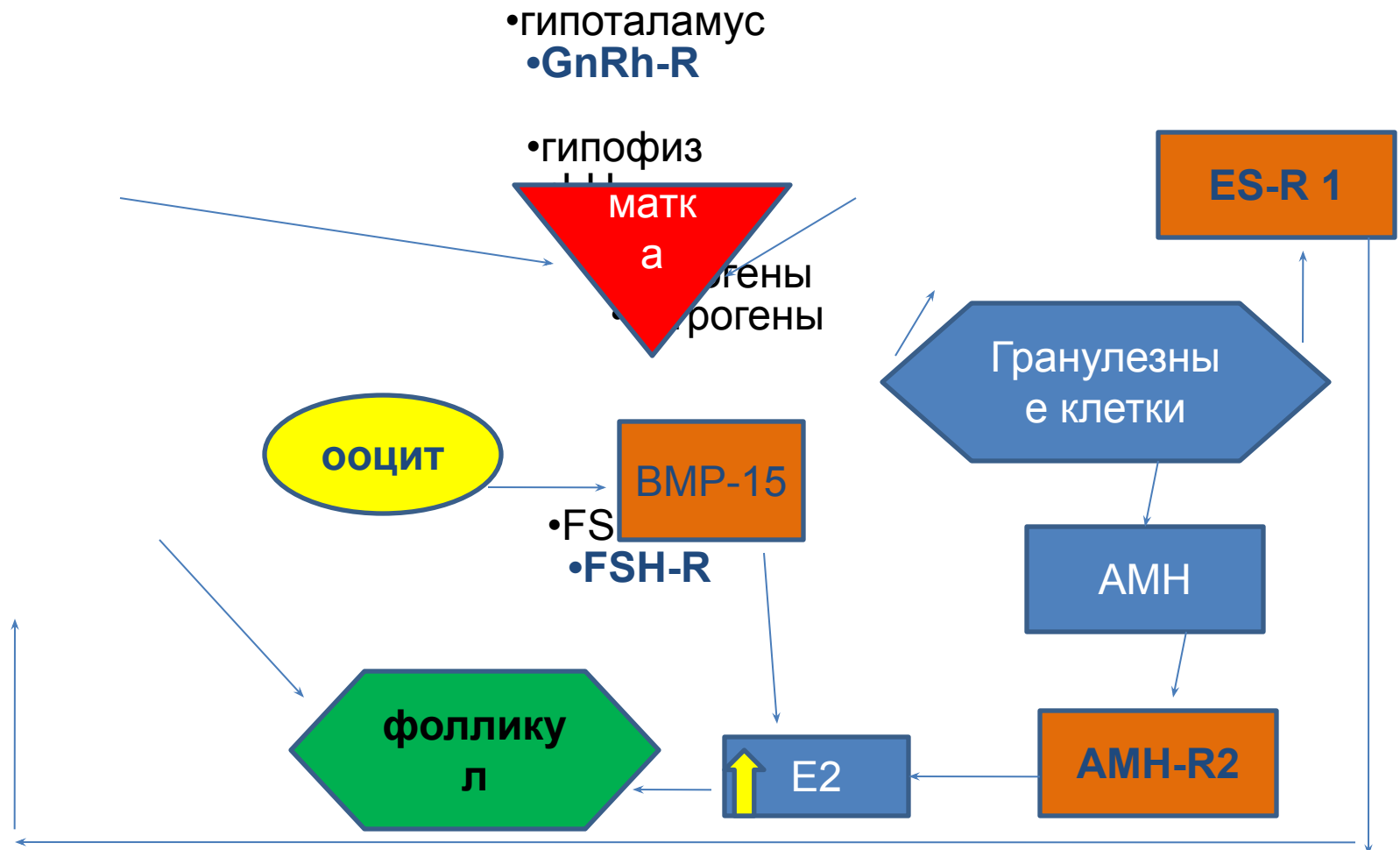
I класс включает гены локусов A, B, C

II класс - D-область (сублокусы DR, DP, DQ)

Исследование генетической предрасположенности к тромбофилии показано в следующих случаях:

- Наличие в анамнезе двух и более прерываний беременности на ранних сроках;**
- Наличие в анамнезе тяжёлых осложнений беременности (гестоз, задержка развития плода, внутриутробная гибель плода);**
- Несколько неудачных попыток ЭКО;**
- Повышение уровня антифосфолипидных антител и/или гомоцистеина;**

Гены-регуляторы овариального ответа



Иммунологические механизмы бесплодия и СПВ

T1-тип – ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α

T2-тип – ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6

Нормальная беременность T2-тип - 97%,

**Привычное невынашивание T1- 97%, \uparrow НК-
клетки, блокада CD200 молекул**

Алгоритм обследования бесплодной пары

1-й цикл

Оценка эндокринного статуса:

ЛГ, ФСГ, ТТГ, Т3, Т4,
АТкТПО, ПРЛ, ПГ, Э,
17ОНП, ДЭА-С,
Андростендион,
Тестостерон, АМГ

Урогенитальные инфекции:

Хламидии, ВПГ, ЦМВ,
Микоплазма,
Уреаплазма
ВПЧ

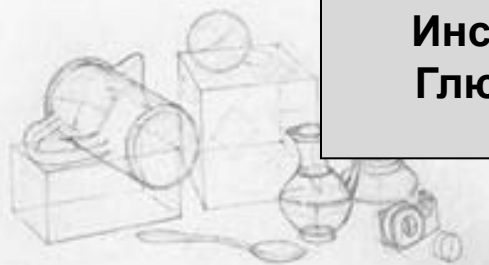
Спермограм ма

Оценка состояния
эндометрия
и
овуляторного
статуса
- УЗИ
-УЗИ мониторинг
овуляции

Гомоцистеин
ВА
Гемостаз (ДД)
TORCH
Инсулин
Глюкоза

Посткоитальный
тест

Генетическое
Обследование
HLA



Алгоритм обследования бесплодной пары

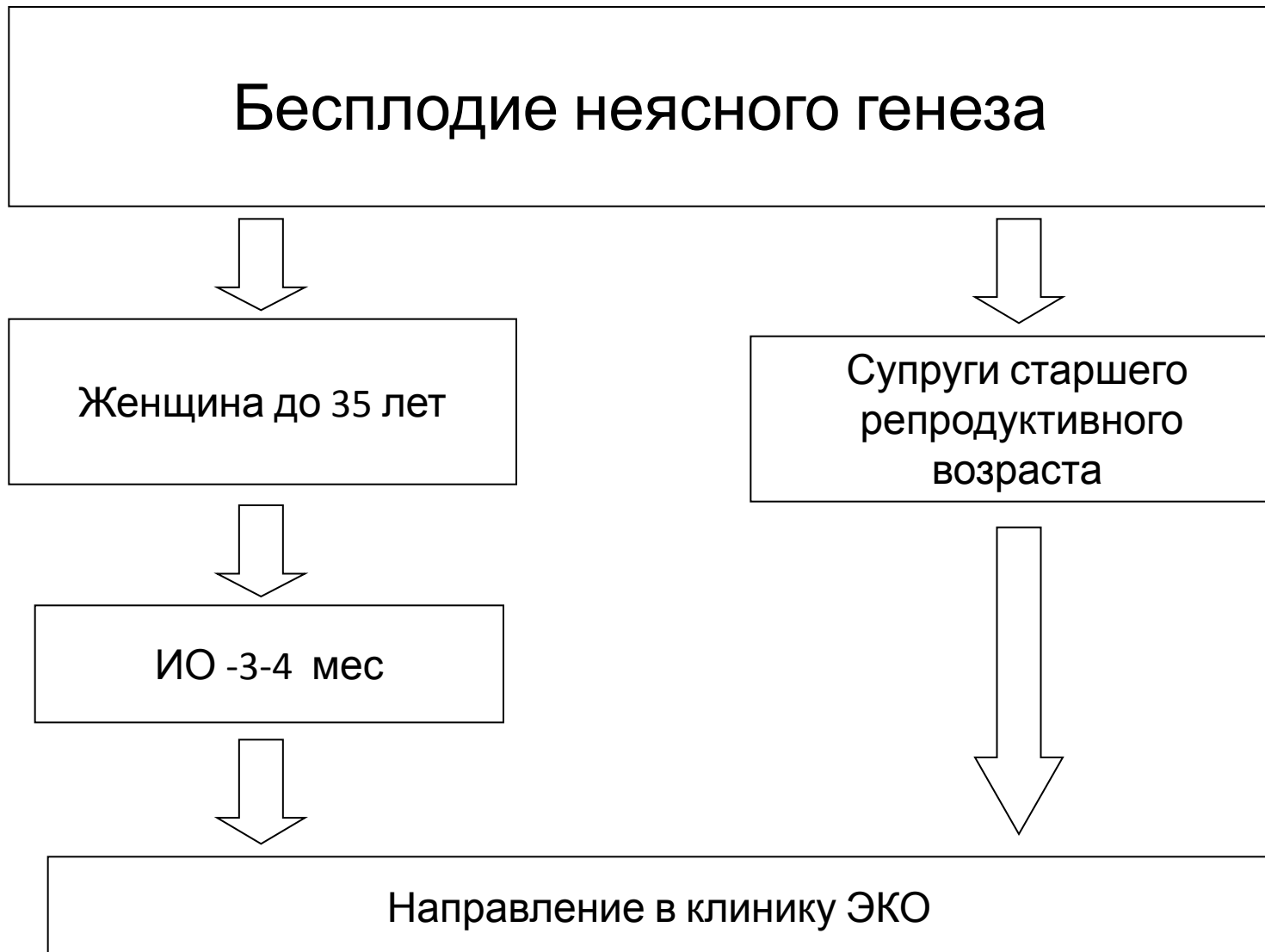
2-3-й цикл

Лапароскопия
ГСГ, ССГ

Лечения
выявленных
изменений

-УЗИ
мониторинг
овуляции

Бесплодие неясного генеза



Обследование для ЭКО

Женщина	Мужчина
ВИЧ, Гепатит В и С, Сифилис	ВИЧ, Гепатит В и С, Сифилис
Антиген ВПГ, ЦМВ в крови (АТ)	Антиген ВПГ, ЦМВ в крови (АТ)
Мазок на флору	Мазок на флору
ИППП (хлам, уреapl, микопл, ВПГ, ЦМВ)	ИППП (хлам, уреapl, микопл, ВПГ, ЦМВ)
Клинический анализ крови	Спермограмма
Биохимия крови	
Антитела к вирусу Краснухи (М, G)	
Цитологический мазок	
УЗИ органов малого таза	
Флюорография (1 раз в год)	
ЭКГ	
УЗИ молочных желез (до 35 лет) Маммография (старше 35 лет)	
Группа крови, Резус фактор (резус АТ)	
Гемостазиограмма (коагулограмма)	
Консультация терапевта	

Обследование для ЭКО

Женщина	Мужчина
Консультация генетика, кариотипирование (пороки развития, хромосомные болезни, первичная аменорея)	
Консультация и обследование эндокринолога (при эндокринной патологии)	
При наличии гидросальпинга – тубэктомия	
Узлы миомы более 4 см, способные оказать негативное влияние на беременность – миомэктомия	
Субмукозная миома матки, полипы эндометрия – гистерорезектоскопия	

Периоды развития фолликулов

