

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра акушерства и гинекологии

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ

Методическое пособие

Бишкек 2005

Д 44

Диагностика и лечение бесплодия: Методическое пособие / Л.С Терентьева, Г.У. Асымбекова, А.А. Аскеров, Н.К. Ташбулатова. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2005. – 37 с.

Работа представляет собой методическое пособие, подготовленное кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета, содержит информацию о современных методах диагностики и лечения бесплодия.

Настоящее издание предназначено для врачей акушер-гинекологов, врачей ГСВ, студентов и преподавателей медицинских высших учебных заведений.

Рецензент Ф.И. Иманказиева, канд. мед. наук.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема фертильности до настоящего времени является одной из актуальных проблем в современной науке и практике. Показатели частоты и структуры бесплодного брака в значительной степени отражают не только состояние здоровья населения репродуктивного возраста, но и уровень оказания медицинской помощи.

Успех лечения в основном зависит от быстрого и точного выявления причины бесплодия.

Применение современных диагностических тестов и методик позволяет врачу установить причину бесплодия в условиях амбулаторно-поликлинического обследования, определить тактику лечения бесплодной супружеской пары, контролировать адекватность проводимого лечения, что будет способствовать быстрому и эффективному восстановлению детородной функции и снижать материальные затраты на обследование и лечение бесплодных пар.

Бесплодный брак – это отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 1 года регулярной совместной половой жизни без применения, каких-либо контрацептивных средств.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ

Причины бесплодия:

- Сексуальная дисфункция
- Гиперпролактинемия
- Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области
- Аменорея с повышением уровня ФСГ
- Аменорея с нормальным уровнем эстрадиола
- Аменорея со сниженным уровнем эстрадиола
- Олигоменорея
- Нерегулярный менструальный цикл и/или ановуляция
- Ановуляция при регулярных менструациях
- Врожденная аномалия половых органов
- Двухсторонняя непроходимость маточных труб

- Спаечный процесс в малом тазу
- Эндометриоз
- Приобретенная патология матки и цервикального канала
- Приобретенные нарушения проходимости маточных труб
- Туберкулез гениталий
- Ятрогенные причины
- Системные причины
- Отрицательный посткоитальный тест
- Бесплодие неясного генеза

У половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 и более факторов нарушений репродуктивной функции. Обобщение перечисленных причин бесплодия дает возможность определить структуру бесплодного брака, которая в основном складывается из трубно-перитонеального (40–40 %), эндокринного (20–30 %), эндометриоза (20–30 %), и мужского бесплодия (30–40 %).

ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. **Клинико-анамнестические данные**
 - 1.1. Жалобы: длительность бесплодия, ухудшение самочувствия (слабость, головные боли, нарушение сна, раздражительность, утомляемость и т.д.), боли и их локализация (внизу живота и в области поясницы, связанные с менструациями или возникающие вне менструации), нарушение менструальной функции, изменение массы тела, выделения из молочных желез, психологическая ситуация в семье.
 - 1.2. Семейный анамнез и наследственность: обращается внимание на контакт с туберкулезом, на нарушение менструальной и генеративной функции, заболевания миомой матки и эндометриозом у ближайших родственников, что позволяет предположить генетическую обусловленность этих состояний. Значение имеет возраст родителей при рождении больной, наличие у них соматических заболеваний, вредных привычек, особенности течения беременности и родов матери, употребление родителями алкоголя или наркотических средств.
 - 1.3. Перенесенные заболевания: острые и хронические инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, экстрагенитальная патология и гинекологические заболевания. Оперативные вмешательства у 60–70 % женщин значительно увеличивают риск об-

разования спячного процесса в малом тазу и увеличивают вероятность нарушения проходимости маточных труб.

- 1.4. Менструальная функция: характер менструальной функции описывается наиболее точно, указывается возраст менархе, регулярность, продолжительность, болезненность, наличие скудных кровянистых выделений до и после менструации. В случае нарушения менструальной функции указывается, в каком возрасте это нарушение возникло и чем было связано.

Классификация ВОЗ нарушения менструальной функции:

- ✓ Регулярный менструальный цикл-интервал между менструациями составляет 25–35 дней.
- ✓ Первичная аменорея – отсутствие спонтанных менструаций за весь период жизни женщины
- ✓ Вторичная аменорея – отсутствие спонтанных менструаций в течение 6 и более месяцев.
- ✓ Олигоменорея – спонтанная менструация с интервалом от 36 дней до 6 месяцев.
- ✓ Полименорея – интервал между менструациями менее 25 дней.
- ✓ Дисменорея – болезненные менструации.

Нарушение менструального цикла – олиго- и аменорея, позднее менархе – характерны для эндокринных форм бесплодия. Наличие дисменореи и мажущих кровянистых выделений до и после менструации могут быть при эндометриозе. Важно расспросить пациентку о том, как протекал препубертатный и пубертатный период, в какой последовательности развивались вторичные половые признаки – рост молочных желез (телархе), появление оволосения на лобке и в подмышечных впадинах (адренархе). Преждевременное адренархе может свидетельствовать о дисфункции надпочечников.

1.5. Половая жизнь: в каком возрасте началась, какой брак по счету, особенности сексуальной жизни – либидо, оргазм, частота половых сношений, болезненность полового акта – диспареуния. Учитывается количество сексуальных партнеров, так как доказано, что этот показатель коррелирует с частотой заболеваний, передающихся половым путем. Необходимо отметить методы контрацепции, которые когда-либо использовались женщиной (оральные, внутриматочные контрацептивы, барьерные методы).

1.6. Детородная функция: в хронологическом порядке следует оценить все беременности, их течение, исход, осложнения в родах и в послеродовом периоде

- ✓ Первичное бесплодие – диагноз ставится при отсутствии беременности в течение всего периода половой жизни.
- ✓ Вторичное бесплодие – диагноз ставится при наличии в анамнезе беременностей (роды, самопроизвольные или искусственные аборты, эктопическая беременность).

1.7. История заболевания: выясняется, когда больная впервые обратилась к акушер-гинекологу по поводу бесплодия, что при этом обнаружено. В хронологическом порядке следует перечислить все методы обследования и лечения по поводу бесплодия. Если был острый воспалительный процесс половых органов, указать, с чем связано начало заболевания, начало половой жизни (охлаждение, ИППП, начало половой жизни, внутриматочные вмешательства, роды, применение ВМС).

2. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

2.1. Осмотр

Обращают внимание на рост, массу тела, тип телосложения, особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, состояние кожных покровов, степень оволосения, форму и степень развития молочных желез, описываются выделения из молочных желез. Проводят осмотр области шеи и пальпацию щитовидной железы.

2.2. Гинекологический статус

Учитывается день цикла, соответствующий дате проведения исследования. Оценивают степень и особенности развития наружных половых органов, размер клитора, характер оволосения, особенности влагалища, шейки матки, матки и придатков, состояние крестцово-маточных связок, наличие и характер выделений.

2.3. Тесты функциональной диагностики

- График базальной температуры – ежедневное измерение утренней температуры в прямой кишке. Рекомендуется измерять базальную температуру в течение 2–3 менструальных циклов, преимущественно женщинам с сохраненным ритмом менструаций.
- Тест «цервикальное число по Inslер» позволяет оценить уровень эстрогенной насыщенности организма женщины, проводится врачом.

2.4. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Проводят всем пациентам с бесплодием, желательно на 5–7 день менструального цикла.

Оно позволяет диагностировать новообразования и аномалии развития внутренних половых органов, а также различную внутриматочную патологию.

Ультразвуковой мониторинг с использованием трансвагинального датчика является достоверным методом наблюдения за динамикой роста и созревания лидирующего фолликула. Зрелый фолликул с 12 по 14 дни менструального цикла достигает 20 мм в диаметре, к 16 дню констатируется факт овуляции на основании отсутствия фолликула, изменения его структуры, наличие полоски жидкости в заднем своде. При отсутствии овуляции важно определение размеров фолликула, толщины эндометрия, размеров матки, что позволяет судить об уровне эстрогенной насыщенности.

2.5. Инфекционный скрининг

В связи с высокой частотой воспалительных заболеваний половой тракта у женщин детородного возраста и их отрицательным влиянием на состояние репродуктивной системы, необходимым методом диагностики является обследование для выявления ИППП у всех женщин с бесплодием. Исследуют:

- влажный мазок для оценки степени частоты влагалища;
- мазок из цервикального канала для выявления методом ПЦР хламидий, уреаплазм, микоплазм, вируса простого герпеса, цитомегаловируса.

При выявлении ИППП проводят этиотропную терапию с учетом инфекционного агента и последующее контрольное обследование.

2.6. Гормональный скрининг

Крайне необходим для определения функционального состояния репродуктивной системы и выяснения причин бесплодия.

Для оценки гормональной активности яичников и подтверждения овуляции в настоящее время используют домашний тест на овуляцию «Клиапан», основанный на выявлении преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона, определяемого в моче. Тест оказывается положительным в день овуляторного пика ЛГ. Он позволяет оценить наличие овуляции, выявить оптимальные дни для зачатия и дни для определения уровня прогестерона в лютеиновую фазу цикла (на 6–7 день после положительного результата теста) с целью оценки функции желтого тела.

Гормональное обследование пациенток с регулярным ритмом менструаций начинают в раннюю фолликулиновую фазу цикла. На 5–7 день менструального цикла в плазме крови определяют уровни базальной секреции следующих гормонов: пролактина, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и тиреоидных гормонов.

На 20–22 день лютеиновой фазы цикла для оценки полноценности овуляции и функции желтого тела определяют уровень прогестерона по показаниям.

Пролактин является гормоном адаптации и универсальным маркером неблагополучия в репродуктивной системе. Диагноз гиперпролактинемии ставится на основании повышения уровня гормона в двух пробах крови. При регулярном ритме менструаций повторное определение уровня пролактина проводят еще раз на 5–7 день менструального цикла. Если в одной пробе уровень гормона повышен, а в другой в –норме, исследование повторяют еще раз в раннюю фолликулиновую фазу цикла, и по сумме двух полученных значений устанавливают или исключают диагноз гиперпролактинемии.

Повышение тестостерона в плазме крови свидетельствует о наличии гиперандрогении неуточненного генеза. В зависимости от клинической ситуации для проведения дифференциального диагноза гиперандрогении и определения тактики лечения используют гормональные пробы с дексаметазоном или синактеном.

При олигоменорее и аменорее обязательным является определение уровня следующих гормонов:

- На 5–7 дни менструального цикла – определение концентрации в плазме крови пролактина, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3, Т4), уровня гонадотропинов – ФСГ, ЛГ, эстрадиола.

2.7. Иммунологическое обследование

Клиническая диагностика иммунного фактора бесплодия достаточно трудна. Одним из тестов, имеющих клиническую значимость и позволяющих предположить иммунологическую несовместимость, является посткоитальный тест (проба Симса- Гуннера или проба Шуварского).

Обязательным тестом является исследование спермы мужа и консультации андролога.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

Существует единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, – это ановуляция.

Механизм формирования ановуляции един – нарушение реализации связей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники, а причиной ее являются нарушение на разных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез. Таким образом, принцип

лечения эндокринного бесплодия заключается в обеспечении процесса овуляции.

Но прежде чем выбрать адекватные и эффективные методы, восстанавливающие овуляцию и приводящие к успешной реализации репродуктивной функции, необходимо четко оценить уровень повреждения и функциональные резервы репродуктивной системы. Совокупность клинических и лабораторных методов обследования больной позволяет решить эту задачу. Решающее значение в выделении формы бесплодия при эндокринных нарушениях имеет гормональное обследование больной.

На фоне аменореи, или на 5–7 день менструального цикла, или менструальноподобной реакции определяют в сыворотке крови больной концентрации следующих гормонов: ЛГ, ФСГ, тестостерона, пролактина, кортизола, эстрадиола, 17-ОП, ТТГ, тироксина, трийодтиронина.

Наличие высоких концентраций гонадотропинов, особенно ФСГ (ФСГ > 30, ЛГ > 50 МЕ/л, эстрадиол низкий или в пределах базальных уровней), диагностируется яичниковая форма аменореи, связанная с отсутствием фолликулярного аппарата в яичниках (синдром резистентных яичников). Эти больные в большинстве случаев имеют вторичную аменорею, реже – первичную либо олигоменорею, правильный женский тип телосложения, у части из них отмечаются «приливы». Этим пациенткам необходимо обязательное определение кариотипа с целью исключения чистой формы дисгенезии гонад эндоскопическим методом ввиду высокого риска их малигнизации. Лечение бесплодия при яичниковой форме проводится исключительно методом донаций яйцеклетки в специализированных центрах ЭКО после подготовительной циклической гормонотерапии.

Следующую группу больных составляют пациентки, имеющие низкие концентрации гонадотропинов и эстрадиола в плазме крови при нормальных значениях пролактина и тестостерона. Эти женщины в большинстве случаев имеют первичную, реже – вторичную аменорею, у части больных она сочетается с отсутствием или снижением обоняния (синдром Кальмана). Клинически пациентки характеризуются евнухоидным типом телосложения, гипоплазией вторичных половых признаков, наружных и внутренних половых органов. Эта группа больных с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью нуждается в подготовительной заместительной гормональной терапии эстрогенами и гестагенами с последующей индукцией овуляции прямыми стимуляторами (гонадотропинами).

Для пациенток обеих указанных групп (гонадотропная и яичниковая недостаточность) характерны гипоэстрогения, аменорея, ановуля-

ция. Недостаток эстрогенов можно выявить не только по данным гормонального исследования уровня эстрадиола в плазме крови, но и по результатам гестагеновой пробы.

Прогестероновая проба

Цель: определение уровня эстрогенной насыщенности при аменорее.

Внутримышечно вводят 1 мл 1 % масляного раствора прогестерона ежедневно в течение 6–8 дней или 2,5 % масляного раствора через день 3 инъекции, либо дюфастон, норколут 5–10 мг в течение 10 дней. Появление менструальноподобной реакции через 2–4 дня после отмены прогестерона указывает на достаточную эстрогенную насыщенность и значительный дефицит гестагенов. Отсутствие менструальноподобной реакции указывает на недостаточную эстрогенную насыщенность или на органические изменения в эндометрии (маточную форму аменореи).

Эстрогендефицитные состояния при отсутствии заместительного лечения препаратами половых гормонов приводят к возникновению системных осложнений – остеопорозу, дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим женщинам с гипозестрогией необходимо дополнительное обследование для выявления соматических нарушений (остеометрия, спектр липидов, ЭКГ, консультация терапевта) и подбора заместительной гормональной терапии.

При выявлении повышенного уровня пролактина в плазме крови диагностируется гиперпролактинемия. Целью дифференциально-диагностических мероприятий в этом случае является выявление первичной гиперпролактинемии (функциональной или органической), являющейся основной причиной ановуляции и бесплодия, и вторичной, наблюдаемой при гипотиреозе и поликистозных яичниках. Достаточно четко позволяет выявлять пролактинсекретирующие опухоли гипофиза применение ядерно-магнитного резонанса и компьютерной томографии.

Гиперпролактинемия, связанная с гипотиреозом, диагностируется на основании исследования концентраций гормонов щитовидной железы и ТТГ на 5–7 день менструального цикла или менструальноподобной реакции.

При гиперпролактинемии, связанной с поликистозом яичников, умеренное повышение пролактина в плазме крови сочетается с характерными клиническими и лабораторными признаками этого состояния: олигоменорея, ановуляция, гирсутизм, гиперандрогения, повышение индекса соотношения ЛГ/ФСГ, ультразвуковые признаки поликистозных яичников.

Коррекция первичной гиперпролактинемии проводится парлоделом (бромокриптин, достинекс), а при вторичной – парлодел (бромокриптин или достинекс) назначается после лечения основного заболевания (гипотиреоза, поликистозных яичников).

Наиболее многочисленную и сложную группу для дифференциальной диагностики представляют больные с поликистозными яичниками (ПКЯ), составляющие более половины всех форм эндокринного бесплодия.

Клинико-диагностическими признаками ПКЯ являются: нарушение менструального цикла (олигоменорея), гиперандрогения, ановуляция, нарушение соотношения ЛГ/ФСГ $>3,5$ за счет повышенных значений ЛГ (у 59 % больных). При ультразвуковом исследовании выявляются характерные признаки поликистозных яичников – увеличение объема яичников, множество мелких кистозных образований, уплотнение стромы, утолщение капсулы, увеличение яичникового-маточного индекса $>3,5$.

Следующая группа – больные с гиперинсулинемией – заболеванием, связанным с нарушением чувствительности рецепторов к инсулину, повышением уровня инсулина в крови, способствующего развитию яичниковой гиперандрогении. Пациентки имеют характерные для гиперинсулинемии и инсулинорезистентности особенности: олигоменорея с менархе, первичное бесплодие, верхний тип телосложения, нигроидный акнтоз, увеличение объема талии/объему бедер, выраженный гирсутизм. Таким пациенткам следует проводить исследование толерантности к глюкозе (сахарная кривая), спектра липидов в крови для выявления метаболических нарушений и их коррекции препаратами гипогликемического действия.

ПКЯ могут также формироваться вторично вследствие длительно существующей дисфункции коры надпочечников (стертая формы адреногенитального синдрома). Для ПКЯ с надпочечниковым компонентом гиперандрогении характерно позднее менархе, ритм менструаций может быть сохранен или удлинен до 40–45 дней, могут иметь место сезонные и связанные с стрессом колебания цикла, нередко в анамнезе имеются беременности, обычно заканчивающиеся самопроизвольным выкидышем на ранних сроках. Увеличение яичников, утолщение капсулы отмечаются не у всех больных. При гормональном исследовании уровни ЛГ могут иметь нормальные значения, уровни надпочечниковых андрогенов (ДГА и ДГА-сульфат) и 17-оксипогестерона повышены, дексаметазоновые пробы положительные. Целесообразно проведение не только дексаметазоновой пробы, но и в сомнительных случаях нагрузочную пробу с АКТГ.

Проба с дексаметазоном проводится для установления источника гиперандрогении у женщин с клиническими проявлениями вирилизации. Как известно, источником андрогенов в организме женщины могут быть яичники и надпочечник. Повышенная секреция андрогенов яичниками возможна при эндокринных заболеваниях или вирилизирующей опухоли яичников. Поэтому перед проведением пробы необходимо исключить наличие опухоли яичников.

Малая дексаметазоновая проба: пациентке назначают дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 3 суток. За два дня до приема препарата и на следующий день после его отмены определяют содержание в плазме крови тестостерона, 17-ОПН и ДЭА. Если такая возможность отсутствует, определяют содержание в суточной моче 17-КС. При снижении названных показателей по сравнению с исходными данными более чем на 50–75 % проба считается положительной, что указывает на надпочечниковый источник андрогенов. Снижение после пробы менее чем на 30–25 % указывает на яичниковое происхождение андрогенов.

При отрицательной пробе проводят большую дексаметазоновую пробу: прием дексаметазона по 2 мг (4 таблетки по 0,5 мг) одномоментно каждые 6 часов в течение 3 дней. Контроль производится так же, как и при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат указывает на наличие вирилизирующей опухоли надпочечников, поскольку секреция андрогенов в такой опухоли имеет автономный характер и не снижается при блокаде АКТГ гипофиза дексаметазоном.

Проба с АКТГ проводится для выявления латентных форм надпочечниковой андрогении, в основном гетерозиготного носительства мутации гена 21-гидроксилазы

Коррекция гиперандрогении проводится глюкокортикоидами.

Следует помнить, что разделение ПКЯ на указанные три формы, в зависимости от первичного патологического звена, в достаточной степени условно, при длительном течении заболевания развиваются вторичные изменения в центральных и периферических отделах репродуктивной системы. Тем не менее дифференциальная диагностика клинико-патогенетических вариантов развития заболевания важна для выбора метода подготовительной терапии. После проведения этапа подготовительной терапии и компенсации выявленных нарушений (гиперандрогения, гиперинсулинемия и т.д.) пациентке с ПКЯ проводится индукция овуляции.

При длительном, чаще первичном бесплодии, сохраненном ритме менструаций, отсутствии воспалительных заболеваний органов малого таза, фертильной сперме мужа частой причиной бесплодия является эндо-

метриоз. Важно своевременно направить пациентку с неясным генезом бесплодия на лапароскопию для окончательного установления диагноза.

При нарушениях менструального цикла, клинических признаках гиперандрогении, гипогонадизме, отсутствии овуляции на протяжении 2 и более менструальных циклов обследование должно проводиться по пути выявления и уточнения эндокринных нарушений.

Таким образом, для достоверного и четкого установления причины бесплодия необходимо с момента первого обращения обоснованно использовать имеющиеся диагностические возможности, быстро и объективно оценить состояние репродуктивной системы. При невозможности выявления фактора бесплодия доступными методами следует своевременно направить пациентку в специализированные лечебные учреждения для окончательной постановки диагноза, помня, что затягивание процесса обследования снижает шансы на успех в восстановлении фертильности.

ЭНДОКРИННОЕ БЕСПЛОДИЕ У ЖЕНЩИН

В структуре бесплодного брака эндокринное женское бесплодие занимает значительную часть – около 30–40 % . Единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия – ановуляция. Механизм формирования ановуляции – нарушение реализации связей в системе «гипоталамус–гипофиз–яичники», а причинами ее являются повреждения на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез. Таким образом, принцип лечения эндокринного женского бесплодия заключается в обеспечении процесса овуляции.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОРМ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

Общепринятые методы диагностики включают в себя: анамнез, жалобы больной, характер менструальной и генеративной функции. Тип телосложения, степень развития вторичных половых признаков, характер и степень выраженности полового оволосения.

При осмотре и УЗИ органов малого таза определяются размеры матки и яичников, структура яичников. Необходимо проведение рентгеноскопии черепа в двух проекциях, ЭЭГ, консультация генетика и определение кариотипа больной.

Решающее значение в выделении формы бесплодия при эндокринных нарушениях имеет гормональное обследование больной. На фоне аме-

нореи или 5–7 й день менструации или вызванной менструальноподобной реакции определяют в плазме крови большой концентрации ЛГ, ФСГ, тестостерона, пролактина, кортизола, эстрадиола, 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, ТТГ, тироксина, трийодтиронина.

С целью дифференциальной диагностики форм нарушения, определения уровня поражения и резервных возможностей репродуктивной системы проводятся диагностические пробы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

Предлагаемая классификация эндокринного бесплодия основана на выявлении уровня поражения репродуктивной системы и ее функциональных резервов, определяемых на основании анализа результатов диагностических проб.

1 группа. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

1. Гипогонадотропный гипогонадизм гипоталамического генеза.
2. Гипогонадотропный гипогонадизм гипофизарного генеза.
3. Гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный гиперпролактинемией.

2 группа. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция

1. Нормогонадотропная аменорея, олигоменорея, недостаточность функции желтого тела.
2. Синдром поликистозных яичников центрального генеза.

3 группа. Яичниковая недостаточность

1. Синдром преждевременного истощения яичников.
2. Синдром резистентных яичников.
3. Дисгенезия гонад.
4. Синдром поствариоэктомии, лучевого повреждения яичников.
5. Синдром поликистозных яичников яичникового генеза.

4 группа. Дисфункция коры надпочечников

1. Синдром поликистозных яичников надпочечникового генеза.

5 группа. Гипотиреоз

1. Гипотиреоз-аменорея-галакторея-гиперпролактинемия (синдром Ван-Вик-Росс-Генес).

2. Гипотиреоз с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточности функции желтого тела.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

1 группа

1. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность, гипоталамическая и гипофизарная формы

ЛГ < 5МЕ/л, ФСГ < 3МЕ/л, Е2 < 70 пмоль/л, концентрации других пептидных и стероидных гормонов в пределах базальных уровней.

Характерна аменорея, чаще первичная (65 %), реже – вторичная (35 %).

Отсутствие эстрогенного влияния на организм женщины вызывает характерные особенности фенотипа: евнухоидное телосложение, высокий рост. Длинные конечности, скудное оволосение на лобке и подмышечных впадинах, гипоплазия молочных желез, половых губ. Уменьшение размеров матки и яичников, отрицательная прогестероновая проба. У 10 % больных этой группы имеет место отсутствие или снижение обоняния – синдром Кальмана. Дифференциальная диагностика преимущественно гипоталамического или гипофизарного уровня поражения проводится на основании анализа результатов пробы с гонадолиберинном.

Методы лечения бесплодия

Для гипофизарных форм – индукция овуляции гонадотропинами.

Для гипоталамических форм – индукция овуляции гонатропинами и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Прогноз восстановления собственной менструальной и репродуктивной функций отрицательный.

2 Гипогонадотропный гипогонадиз, обусловленный гиперпролактинемией

Различают гиперпролактинемию функциональную и обусловленную пролактиномой гипофиза.

Пролактин от 1000 до 20000 МЕ/л, концентрации гонадотропинов и эстрадиола ниже или в пределах базальных уровней, концентрации других гормонов в пределах базальных уровней.

Нарушение менструальной функции по типу вторичной аменореи – 60 %, олигоменореи – 30 %, недостаточности лютеиновой фазы – 10 %. У 30 % больных выявляется галакторея.

Фенотипические больные имеют правильное женское телосложение, развиты вторичные половые признаки.

Методы достижения беременности

При функциональной гиперпролактинемии и отсутствии показаний к хирургическому удалению пролактиномы гипофиза применяют препараты, снижающие уровень пролактина в плазме крови: бромкриптин, парлодел, норпролак.

Восстановление собственной менструальной и репродуктивной функции возможно у 20-25 % больных с невысоким уровнем пролактина.

2 группа. Гипоталамо – гипофизарная дисфункция

1. Концентрации пептидных и стероидных гормонов в пределах базальных значений.

Нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи, олигоменореи, регулярный менструальный цикл с недостаточностью функции желтого тела.

Фенотип нормальный женский.

Методы достижения беременности

Индукция овуляции кломифен-цитратом, гонадотропинами, агонистами гонадотропин-релизинг-гормона.

Восстановление собственной менструальной и репродуктивной функции возможно у молодых женщин с недлительным анамнезом заболевания.

3 группа. Яичниковая недостаточность

ЛГ, ФСГ > 20 МЕ/л, E2 80–120 пмоль/л, концентрации других гормонов в пределах базальных уровней.

1. Синдром преждевременного истощения яичников и резистентных яичников

Женщины с аменореей (60 %-вторичная аменорея, 20 %- первичная), у 10 % больных – олигоменорея.

Фенотип женский правильный.

2. Синдром постовариозктомии, лучевого повреждения яичников.

Характеристики те же. В начале заболевания наблюдаются приливы.

3. Дисгенезия гонад.

У 80 % больных имеет место первичная аменорея и генетические «стигмы» – низкий рост, короткая шея, высокое небо и др.

При наличии в кариотипе Y-хромосомы показано удаление гонад.

Методы лечения бесплодия:

Перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки на фоне заместительной гормональной терапии.

Прогноз восстановления собственной менструальной и репродуктивной функций отрицательный.

4 группа. Дисфункция коры надпочечников

ЛГ 10–15 МЕ/л, ФСГ в пределах базальных значений, концентрации андрогенов (Т, 17-ОП, ДГА-S) повышены.

Больные могут иметь регулярный ритм менструаций, олигоменорею. Вторичную аменорею.

Тип телосложения женский, у 75 % женщин отмечается гирсутизм.

Возможно наступление самостоятельных беременностей, которые, как правило не развиваются на ранних сроках.

Диагноз устанавливается на основании пробы с АКТГ.

Методы лечения бесплодия:

Глюкокортикоиды, стимуляция овуляции кломифен-цитратом, гонатропинами, агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

5 группа. Гипотиреоз

1. Гипотиреоз-аменорея-галакторея-гиперпролактинемия (синдром Ван-Вик-Росс-Генес).

2. Гипотиреоз с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточности функции желтого тела.

Диагноз устанавливается на основании клинических признаков гипотиреоза и результатов исследования щитовидной железы.

Методы достижения беременности:

Терапия тиреоидными препаратами, при компенсации функции щитовидной железы стимуляция овуляции непрямыми или прямыми индукторами.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПКЯ) КАК ПРИЧИНА ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

СПКЯ является наиболее частой патологией среди всех форм эндокринного бесплодия (56,2 %).

Известно, что СПКЯ – мультифакторная патология, для которой характерны олиго- или аменорея, хроническая ановуляция, гиперандрогения и, как следствие, гирсутизм и бесплодие.

СПКЯ представляет собой гетерогенную группу нарушений с широкой клинической и биохимической вариабильностью, при которой хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе.

Диагностика СПКЯ

Клинические симптомы СПКЯ:

- Бесплодие – 100 % (первичное бесплодие 90 %)
- Ановуляция – 100 %
- Олигоменорея с менархе – 86 %
- Гирсутизм – 56 %
- Ожирение – 54 %

Гормональные признаки СПКЯ:

- Уровень прогестерона, характерный для ановуляции – 100 %
- Индекс ЛГ, ФСГ > 2,5 – 80 %
- Повышенный уровень тестостерона – 60 %

Ультразвуковые признаки СПКЯ:

- Множество кист в паренхиме яичников – 86 %
- Яичниково-маточный индекс – 82 %
- Уменьшение передне-заднего размера матки – 80 %
- Двустороннее увеличение объема яичников – 80 %

Лапароскопические признаки СПКЯ:

- Гладкая утолщенная капсула – 92 %
- Множество подкапсульных кист – 92 %
- Выраженный сосудистый рисунок – 91 %
- Двустороннее увеличение яичников – 90 %
- Отсутствие свободной перитонеальной жидкости – 86 %

Морфологические признаки СПКЯ:

- Множество премордиальных и кистозно-атрезирующихся фолликулов – 86 %
- Отсутствие желтого тела – 86 %
- Утолщение белочной оболочки – 82 %

Разделяя больных СПКЯ на 3 группы, используют следующие критерии.

СПКЯ центрального генеза: возраст менархе соответствует популяционной норме, нарушения менструального цикла с менархе у 11,4 % женщин, остальные женщины нарушения менструального цикла связывали со стрессом – 44,6 %, снижением веса – 23 %, занятиями спортом – 10 %. Тип телосложения правильный женский, гирсутизм у 28 %, гиперандрогения у 21 %, повышения индекса ЛГ/ФСГ у 30 %, положительная реакция на нейромедиаторы у 39 %, утолщение капсулы при лапароскопии у 9,8 %.

СПКЯ надпочечникового генеза: возраст менархе выше популяционной нормы, нарушения менструального цикла у 66 % женщин, у 34 % – сохраненный ритм менструаций, у 27 % были беременности. Тип телосложения андрогенный, гирсутизм у 65 %, гиперандрогения у 93 %, яичники увеличены у 32 %, проба с АКТГ положительная у всех больных.

СПКЯ яичникового генеза: возраст менархе превышает популяционную норму. Нарушения менструального цикла с менархе у всех больных. Ожирение с характерным распределением подкожно-жировой клетчатки (62 %), гирсутизм (54 %, гиперлипидемия (23 %), нарушение толерантности к глюкозе (14,5 %), увеличение размеров яичников и утолщение их капсулы у всех больных.

Лечение бесплодия при СПКЯ

1. Установление диагноза СПКЯ на основании совокупности известных клинических и лабораторных параметров.
2. Проведение индукции овуляции адекватными методами под тщательным клиничко-лабораторным контролем в течение 4–6 месяцев
3. Проведение хирургического вмешательства на яичниках лапароскопическим доступом при неадекватной реакции на применение индукторов овуляции или при отсутствии беременности в течение 4–6 месяцев адекватного консервативного лечения. При этом оптимальными условиями хирургического лечения является лапароскопический доступ, удаление или разрушение мозгового слоя яичников как источника андрогенов.
4. Оценка эффективности произведенной операции в течение 4 – 6 месяцев – восстановление регулярного ритма менструаций, констатация овуляторности менструального цикла. Наступление беременности.

5. В случае отсутствия данных, свидетельствующих о восстановлении овуляторного менструального цикла – назначение индукторов овуляции.

МЕТОДЫ И СХЕМЫ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ

Синтез и внедрение в клиническую практику прямых и непрямых стимуляторов овуляции позволили достаточно успешно решать проблему достижения беременности у больных с эндокринным бесплодием. Успех индукции овуляции определяется последовательным выполнением 3 основных принципов:

1. Тщательное предварительное клинико-гормональное обследование с применением дифференциально-диагностических проб, позволяющее выделить клинико-патогенетические варианты ановуляторных нарушений и подобрать группы больных для индукции овуляции.
2. Подготовительная терапия к циклу стимуляции овуляции в зависимости от выделенного клинико-патогенетического варианта.
3. Выбор оптимальной схемы стимуляции с динамическим клинико-лабораторным контролем стимулированного цикла.

Перед началом лечения ановуляторного бесплодия необходимо провести обследование, чтобы исключить другие факторы бесплодия и возможные противопоказания к индукции овуляции.

1. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (ГГН)

1 этап – подготовительная терапия

Перед началом индукции овуляции необходима подготовительная циклическая гормонотерапия – эстрогены в течение 15 дней (прогинова 2 таблетки, эстрофем 2 таблетки ежедневно), затем гестагены в течение 10 дней (норколут, дюфастон 1–2 таблетки ежедневно), после появления менструальноподобной реакции (МПР) эстрогены назначают с 5-го дня заместительного цикла в течение 11 дней, гестагены в том же режиме в течение 3-12 месяцев в зависимости от выраженности гипогонадизма. Указанная терапия способствует формированию женского фенотипа, увеличению матки, росту эндометрия, формированию рецепторного аппарата в органах мишенях и повышает эффективность последующей стимуляции овуляции.

2 этап – индукция овуляции

Проводится после подготовительного этапа. Больным с ГГН индукция непрямыми стимуляторами антиэстрогенового действия (кломифенцитрат) не показана из-за низкой эстрогенной насыщенности и недоста-

точного количества эстрогеновых рецепторов, с которыми связывается кломифенцитрат. Индукция овуляции проводится в этой группе прямыми стимуляторами, непосредственно стимулирующими фолликулогенез в яичниках, – человеческими менопаузальными гонадотропинами (ЧМГ) (пергонал, хумегон, меногон), содержащими равное количество ЛГ и ФСГ (75МЕ). Таким образом замещается гонадотропная функция гипофиза. Эффективность метода у пациенток с ГГН высока и составляет 80-90 %. У пациенток с преимущественно гипоталамическим уровнем поражения (положительная проба с гонадолиберином) наряду с менопаузальными гонадотропинами может использоваться гонадолиберин, вводимый в пульсирующем режиме с помощью аппарата «Цикломат» и стимулирующий собственную гонадотропную функцию гипофиза.

Индукция овуляции при ГГН с помощью ЧМГ

Препарат (хумегон, пергонал, меногон) назначается с 3–5-го дня МПР. Начальная доза препарата выбирается в зависимости от исходных гормональных характеристик пациентки: при значениях $E_2 = 50\text{--}70$ пмоль/л – по 2 ампулы в день; при $E_2 = 30\text{--}50$ пмоль/л – по 3 ампулы в день; при $E_2 < 30$ пмоль/л – по 4 ампулы в день. Суточная доза препарата вводится одномоментно внутримышечно в одно и то же время суток.

Каждый цикл стимуляции проводится под тщательным клинико-лабораторным контролем. Обязательно ежедневное измерение базальной температуры. Перед началом стимуляции производится УЗИ матки и яичников. Через 5–7 дней от начала лечения (латентная фаза фолликулогенеза) производится повторное УЗИ, определяется цервикальное число, желательна экспресс-диагностика уровня E_2 в крови. При увеличении цервикального числа до 5–6 баллов, появлении в яичниках фолликулов диаметром около 10 мм, увеличении концентрации E_2 до 100–200 пмоль/л, росте эндометрия до 5мм выбранная доза препарата считается адекватной и продолжается введение препарата в той же дозе. При отсутствии реакции со стороны яичников доза препарата увеличивается на 1-2 ампулы. Далее повторные УЗИ, определение цервикального числа и уровня E_2 проводят через день. При этом фолликулогенез считается адекватным (фаза активного фолликулогенеза) при росте фолликула на 2 мм за сутки, увеличении цервикального числа на 2 балла, увеличении уровня E_2 – в 1,5–2 раза за сутки. В этом случае доза препарата не меняется. При слишком быстром росте показателей доза препарата может быть уменьшена на 1 ампулу. Фаза активного фолликулогенеза длится обычно 4–5 дней и заканчивается к 10–12-му дню от начала стимуляции. При достижении размеров доминантного фолликула 15 мм

в диаметре контрольные осмотры и УЗИ проводятся ежедневно; дозу вводимого препарата можно уменьшить, так как зрелые фолликулы имеют способность к самостоятельному росту. При достижении диаметра доминантного фолликула 18–20 мм, цервикального числа 10–12 баллов, толщины эндометрия 10–12 мм и уровня $E2 = 1000\text{--}2000$ пмоль/л введение препарата прекращается, и через сутки после последней инъекции препарата вводится овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина ЧХГ (прегнил, профази, хорагон) 1000 ЕД/м однократно, и рекомендуется активный коитус в течение последующих 24–72 ч. Контрольный осмотр производится через 48–72 ч после введения ЧХГ для констатации овуляции. Признаки овуляции: УЗИ – уменьшение размеров доминантного фолликула или его исчезновение, нечеткость его контуров, появление внутри фолликулов дополнительной эхоструктуры (сгусток крови), появление жидкости в позадиматочном пространстве. Происходит также уменьшение цервикального числа, снижение уровня $E2$ в крови и подъем базальной температуры.

Существующая ранее тактика введения поддерживающих доз ЧХГ на 3–5-е сутки подъема базальной температуры не является в достаточной степени оправданной и может способствовать развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). В связи с этим дополнительное назначение ЧХГ в лютеиновую фазу цикла необходимо проводить в зависимости от особенностей конкретной ситуации. Назначать гестагены (прогестерон, дюфастон) при выраженной относительной гиперэстрогении (соотношение $E2/P > 1,5$, цервикальное число > 5 баллов).

Если после введения овуляторной дозы ЧХГ через 48–72 ч признаки овуляции, описанные выше, отсутствуют, в яичниках продолжает визуализироваться доминантный фолликул, цервикальное число и уровень $E2$ остается высоким, возможно повторное введение 1000 ЕД препарата с последующим осмотром через 48 ч. Ведение лютеиновой фазы аналогично описанному выше.

На 14–16 й день подъема базальной температуры (не ранее 7 дней после последней поддерживающей дозы ЧХГ) исследуют концентрацию бета-субъединицы ХГ в крови для диагностики беременности. При положительной реакции констатируют беременность, продолжают введение гестагенов под контролем цервикального числа. На 20–21-й день подъема базальной температуры проводится УЗИ, при котором возможно диагностировать плодное яйцо в полости матки. При отсутствии плодного яйца в полости матки через 5–7 дней проводят повторное УЗИ и определение бета-ХГ в плазме крови. Учитывая, что стимулированная беременность относится к группе высокого риска невынашивания плода,

ведение таких беременностей должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях под тщательным клинико-лабораторным контролем.

При отрицательной реакции бета-ХГ (отсутствии беременности) дожидаются МПР. На 3–5-й день МПР проводят УЗИ и решают вопрос о возможности проведения повторного курса стимуляции овуляции (при отсутствии кист в яичниках) обычно теми же дозами ЧМГ, что и в первом цикле, если доза была адекватной. Рекомендуется проводить не более трех циклов индукции овуляции подряд при отсутствии кист в яичниках. При наличии кист более 15 мм в диаметре назначают комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты в течение 1–2 циклов, при их исчезновении проводят повторную индукцию овуляции. В перерывах между циклами индукции овуляции можно назначать циклическую гормонотерапию. Отсутствие беременности, несмотря на многократные циклы стимуляции овуляции при адекватном фолликулогенезе и полноценной овуляции, заставляет более тщательно искать дополнительные факторы бесплодия.

В ряде случаев при ГН, особенно при выраженном гипогонадизме ($E2 < 30$ пмоль/л, цервикальное число – менее 5 баллов), введение препарата продолжается не более 10–12 дней от начала стимуляции и при отсутствии положительной динамики лечение прекращается; иногда назначают более длительную подготовительную терапию, проводят дополнительное гормональное обследование или ставится вопрос о донорстве яйцеклетки и суррогатном материнстве.

Индукция овуляции при ГН (гипоталамическая форма) с помощью гонадолиберина, вводимого в пульсирующем режиме

Данный метод заключается в стимуляции собственной гонадотропной функции гипофиза путем экзогенного введения гонадолиберина в пульсирующем режиме, как это имеет место в спонтанном менструальном цикле. Аналог гонадолиберина препарат «Лютрелф» («Ферринг», Германия) вводится в локтевую вену женщины через постоянный катетер в дозе 20 мкг на пульс через каждые 89 мин. в течение 1 мин. Работа аппарата программируется автоматическим таймером. Аппарат «Цикломат» крепится на теле женщины с помощью эластического пояса. Через 10 дней лечения производится зарядка в аппарат новой дозы препарата «Лютрелф», на один курс расходуется 2–3 дозы препарата. Лечение проводится под контролем тестов функциональной диагностики (базальная температура, цервикальное число). Лечение продолжается 20–30 дней, на 3–4 день подъема базальной температуры аппарат может быть

снят и вводится поддерживающая доза ЧХГ 3–4 тыс. ЕД. Возможен другой вариант, когда введение препарата продолжается до момента установления беременности без дополнительного введения ЧХГ. Эффективность этих схем практически одинакова. Обычно к 7–9-му дню лечения в яичниках регистрируется начало фолликулогенеза, к перiovуляторному периоду определяется 1–2 доминантных фолликула (в отличие от стимуляции овуляции ЧМГ, при которой образуется множество фолликулов). Таким образом, при стимуляции овуляции гонадолиберинном в пульсирующем режиме параметры стимулированного цикла приближены к спонтанному. Лечение хорошо переносится женщинами, проведение его возможно в амбулаторных условиях, женщина сохраняет трудоспособность. В отличие от стимуляции овуляции ЧМГ, при применении данного метода не требуется проведение ультразвукового и гормонального мониторинга. Большая физиологичность этого метода обуславливает отсутствие осложнений, присущих стимуляции ЧМГ, – синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. В то же время спектр эндокринных нарушений, эффективно корригируемых пульсирующим введением гонадолиберина, ограничен; по сравнению с ЧМГ – пульсирующее введение гонадолиберина высокоэффективно (70,3 % беременностей) лишь при гипоталамической форме аменореи.

2. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция (ГГД)

1 этап – подготовительная терапия

Основную массу больных в этой группе составляют женщины с синдромом «поликистозных яичников», который часто сопровождается гиперандрогенией. Перед началом стимуляции овуляции необходимо провести коррекцию гиперандрогении. Гиперандрогения при ПКЯ может быть преимущественно яичникового или надпочечникового генеза. Всем больным с гиперандрогенией необходимо провести исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС), 17-оксипрогестерона (17-ОП), желательно – пробу с АКТГ на 5–7-й день цикла с целью уточнения источника гиперандрогении. При повышении уровней ДГА, 17-ОП, положительной пробе с АКТГ диагностируется надпочечниковая гиперандрогения. В этих случаях для подготовки к стимуляции овуляции назначают глюкокортикоиды – преднизолон или метипред – в дозе 0,5–2 таблетки в день в зависимости от уровня гормонов в течение 3–6 месяцев до нормализации уровня ДГА и 17-ОП в крови. При компенсации гиперандрогении можно приступать к индукции овуляции на фоне продолжающейся терапии глюкокортикоидами в тех же дозах.

При нормальных значениях ДГА и 17-ОП или отрицательной пробе с АКТГ диагностируется яичниковая гиперандрогения. При этом подготовку к стимуляции овуляции целесообразно проводить комбинированными эстроген-гестагенными препаратами с антиандрогенным действием (диане-35, марвелон) с 1-го по 21-й день цикла в течение 3–6 мес.

При сочетании ГД с повышением уровня пролактина подготовительную терапию проводят с помощью парлодела или норпролака в дозе 1–2 таблетки в день в течение 2–3 месяцев до нормализации уровня пролактина в крови, после чего приступают к индукции овуляции.

При наличии высокого уровня ЛГ (более 15МЕ/л) целесообразно перед индукцией овуляции проводить десенситацию гипоталамо-гипофизарных структур с помощью агонистов гонадолиберина (декапептил, золадекс). Декапептил-депо вводят однократно в дозе 3,75 мг подкожно в складку живота на уровне пупка на 21-й день цикла. Через 10–12 дней проводится контроль уровня Е2 в крови; при $E2 < 100$ пмоль/л начинают стимуляцию овуляции. При недостаточном снижении уровня Е2 вводят вторую дозу декапептила-депо и через 10–12 дней повторно оценивают степень подавления активности гипоталамо-гипофизарной системы. Возможно ежедневное введение декапептил-дейли 0,1 мг с 21-го дня с циклопол-контролем уровня Е2.

При кистозно-измененных яичниках с наличием кист > 15 мм, утолщении капсулы, высоких значениях ЛГ может быть проведено оперативное вмешательство, выполненное эндоскопическим доступом. При отсутствии спонтанной беременности в течение 3–4 циклов после операции необходимо приступать к индукции овуляции.

2 этап – индукция овуляции

Индукция овуляции с помощью кломифенцитрата (КЦ)

Проводится при уровне Е2 не менее 100 пмоль/л, нецелесообразно применение КЦ при высоких уровнях ЛГ (более 15 МЕ/л). Препарат вводится с 5-го дня цикла в дозе 100 мг в сутки (2 таблетки) в течение 5 дней. Использование суточной дозы 50 мг (1 таблетка) нецелесообразно. Контрольный осмотр проводят на 10-й день цикла (1-й день отмены КЦ) и оценивают диаметр доминантного фолликула, концентрацию Е2 в крови, цервикальное число в динамике. Осмотры проводят через день, в период овуляторном периоде – ежедневно. При наличии зрелого фолликула 18–20мм, концентрации $E2 = 500–2000$ пмоль/л (в зависимости от числа зрелых фолликулов) и достаточном количестве цервикальной слизи (при использовании КЦ может наблюдаться антиэстрогенный эффект снижения цервикального числа; в этих случаях возможно применение эстрогенов в

перивуляторный период – микрофоллин по 1–2 таблетки с 11-го дня цикла) вводят овуляторную дозу ЧМГ 10000 ЕД. Через 48 ч после введения ЧХГ проводят осмотр, УЗИ и при констатации овуляции (признаки овуляции описаны выше) ведут лютеиновую фазу цикла аналогично описанной выше при стимуляции овуляции у пациенток с ГГН. Диагностику беременности проводят на 14–16-й день подъема базальной температуры с помощью определения уровня бета-ХГ в крови. При отсутствии беременности, несмотря на адекватный фолликулогенез, можно провести повторный курс стимуляции КЦ в той же дозе (при отсутствии кист в яичниках), но не более 3 циклов подряд. При отсутствии зрелых фолликулов и достаточного уровня Е2 через 5–6 дней после отмены КЦ овуляторную дозу ЧХГ не вводят, назначают гестагены в течение 10 дней для МПР. В этих случаях нецелесообразно проводить повторные курсы стимуляции КЦ и увеличивать дозу препарата до 150 мг в сутки (так как увеличивается периферический антиэстрогенный эффект). Следует пересмотреть тактику лечения, провести дополнительное гормональное обследование и ставить вопрос о стимуляции прямыми индукторами овуляции.

Индукция овуляции ЧМГ

Принцип проведения индукции овуляции ЧМГ при ГГД тот же, что и при ГГН – тщательный клинико-лабораторный контроль параметров индуцируемого цикла: диаметра фолликулов, уровня Е2, цервикального числа. Начинают введение препарата на 3–5-й день МПР, обычно по 2 ампулы в день на протяжении 5–7 дней. Затем оценивают адекватность вводимой дозы препарата по критериям, описанным выше, для стимуляции при ГГН. При адекватности ответа доза остается прежней, осмотры проводят через день, при достижении диаметра доминантного фолликула 15 мм – ежедневно. При слишком бурном ответе дозу снижают на 1 ампулу или вводят через день; при недостаточном фолликулогенезе – дозу увеличивают на 1 ампулу и повторно оценивают динамику фолликулогенеза. В перивуляторном периоде (диаметр фолликула >15 мм) дозу препарата уменьшают на 1 ампулу, так как зрелые фолликулы имеют тенденцию к самостоятельному росту. При достижении перивуляторного периода (критерии описаны выше) вводят овуляторную дозу ЧХГ 10000 ЕД через 24 ч после последней инъекции ЧМГ. При ГГД, особенно поликистозе яичников, часто отмечается одновременный рост нескольких фолликул, находящихся на разной стадии развития, а также нескольких доминантных фолликулов, что затрудняет стимуляцию овуляции, создает риск гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. При наличии в перивуляторный период, кроме доми-

нантного фолликула, более 2 зрелых дополнительных фолликулов (>15мм), а также более 6 фолликулов диаметром 5–15 мм введение овуляторной дозы ЧХГ следует проводить с большой осторожностью. Некоторые специалисты рекомендуют воздержаться от введения ЧХГ и назначают гестагены на 10–12 дней. При одновременном росте множества фолликулов, не достигающих зрелости (<15мм), и отсутствии доминантного фолликула к 10–12 му дню стимуляции также нецелесообразно назначение овуляторной дозы ЧХГ. Следует назначить гестагены и продумать вопрос о более тщательной предварительной подготовке.

После введения овуляторной дозы ЧХГ через 48–72 ч констатируют овуляцию; при отсутствии овуляции вводят повторную дозу ЧХГ 10000 ЕД, лютеиновую фазу цикла ведут как при индукции овуляции при ГГН. При ГГД, особенно ПКЯ, высок риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому необходимо проводить тщательное клинико-лабораторное наблюдение за пациенткой в лютеиновую фазу цикла (оценка жалоб пациентки, контрольные УЗИ). Диагностику беременности производят описанным ранее способом в те же сроки. При отсутствии беременности на 3–5-й день МПР решают вопрос о повторном цикле стимуляции (при отсутствии кист в яичниках). Не рекомендуется проводить более 2–3 циклов стимуляции овуляции подряд. В перерывах между циклами стимуляции назначают многофазные эстроген-гестагенные препараты с антиандрогенным действием (дианэ-35, марвелон).

Индукция овуляции рекомбинантным ФСГ

Препаратом выбора для индукции овуляции при ГГД является стимулятор нового поколения – рекомбинантный ФСГ (р-ФСГ)-пурегон, органон или гонал-Ф, сероно, полученный в результате принципиально новой молекулярно-генетической технологии, основанной на предварительном внедрении в клетки яичников китайского хомячка плазмид с генами, кодирующими две субъединицы ФСГ человека с последующим клонированием этих клеток. В отличие от ЧМГ, р-ФСГ полностью лишен активности ЛГ, не содержит примесей белка, обладает высокой удельной активностью и большей воспроизводимостью свойств между партиями препарата в результате строгого контроля за условиями его производства. Отмеченные характеристики рекомбинантного ФСГ позволяют стимулировать наиболее адекватный фолликулогенез при лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с собственной ЛГ-активностью, особенно при синдроме поликистозных яичников. Особенностью цикла, индуцированного р-ФСГ, является рост небольшого числа периовуляторных фолликулов, а также возможность развития одного домини-

нантного фолликула с относительно низким пиком эстрадиола, что имеет место при спонтанном менструальном цикле. Это делает индукцию овуляции рекомбинантным ФСГ более физиологичной по сравнению с мочевыми гонадотропинами (ЧМГ), позволяет значительно сократить частоту осложнений (синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная и неразвивающаяся беременность) и побочных действий и повысить безопасность индукции овуляции.

Принципы стимуляции овуляции рекомбинантным ФСГ те же, что и при применении ЧМГ. Лечение проводится с 3–5-го дня менструального цикла или МПР под тщательным динамическим эхографическим и гормональным контролем. Начальная доза препарата составляет обычно 1–2 ампулы (50–100 МЕ) в день в течение 5–7 дней с последующей коррекцией дозы и длительности введения препарата в зависимости от ответной реакции яичников, которая оценивается по общепринятым критериям. При адекватности выбранной дозы лечение продолжают до образования перивуляторного фолликула (фолликулов) диаметром 18–20 мм и пика эстрадиола (при наличии одного доминантного фолликула пик эстрадиола может не превышать 500–600 пмоль/л), после чего вводится овуляторная доза ЧХГ – 10000 ЕД и через 48–72ч оценивается овуляция. При индукции овуляции р-ФСГ возможна спонтанная овуляция без экзогенного введения ЧХГ, которая констатируется на основании общепринятых критериев – исчезновения перивуляторного фолликула, наличия жидкости в позадиматочном пространстве, наличия желтого тела, снижения уровня эстрадиола. Ведение лютеиновой фазы и диагностика беременности осуществляются так же, как и при индукции овуляции ЧМГ.

Общие советы и рекомендации при проведении индукции овуляции

Во всех случаях индукция овуляции должна проводиться одним врачом, владеющим техникой вагинальной эхографии и самостоятельно осуществляющим ультразвуковой мониторинг. Желательно наличие гормональной лаборатории, осуществляющей экспресс-диагностику уровня Е2 в плазме крови. Индукция овуляции может проводиться в амбулаторных условиях, но обязательно на базе специализированного стационара, где возможна экстренная госпитализация и оказание квалифицированной помощи при возникновении осложнений (СГЯ). Несмотря на существование общих принципов и некоторых схем индукции овуляции, не следует применять их буквально, так как универсальных схем индукции овуляции не существует. В каждом конкретном случае необходима индивидуальная

ситуационная модификация, что требует от врача определенного практического опыта проведения индукции овуляции.

Перед началом индукции овуляции врач должен провести с пациенткой беседу и предупредить ее о возможных осложнениях (СГЯ) и риске наступления многоплодной беременности. Следует также проинформировать пациентку о возможной неудаче (отсутствии беременности), особенно в первом цикле стимуляции, и необходимости проведения повторных курсов, что потребует больших денежных затрат; а также о более высоком риске прерывания стимулированной беременности по сравнению со спонтанной.

Следует вести протокол индукции овуляции, где указывается доза вводимого препарата по дням, базальная температура, цервикальное число, диаметр и количество фолликулов, уровень эстрадиола и др. параметры. Следует заранее вычислять ожидаемые дни активного коитуса и предупреждать пациентку о необходимости присутствия супруга в эти дни.

Эффективность и отдаленные результаты лечения эндокринного бесплодия

Эффективность лечения ановуляторного бесплодия у женщин колеблется в широких пределах (30–90 %) и определяется различными факторами:

1. клинико-патогенетической формой ановуляторных нарушений, которая выделяется на основании углубленного гормонального исследования;
2. адекватностью предварительной подготовки, которая проводится в зависимости от патогенеза выявленных нарушений. На этом этапе у части больных с эндокринным бесплодием (20 %), преимущественно молодого возраста, с недлительным (до 5 лет) анамнезом заболевания возможно восстановление собственной репродуктивной функции. Предварительная подготовка к индукции овуляции включает применение глюкокортикоидов при надпочечниковой гиперандрогении, парлодела – при гиперпролактинемии, тиреоидных препаратов – при гипотиреозе, циклической гормонотерапии эстрогенами и гестагенами – при яичниковой и гонадотропной недостаточности, аналогов гонадолиберина для десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы – при яичниковой гиперандрогении (СПКЯ); при этом сопровождается правильным выбором метода и схемы индукции овуляции и тщательным ультразвуковым и гормональным мониторингом фолликулогенеза.

При гонадотропной недостаточности с преимущественно гипофизарным уровнем поражения (отрицательная проба с гонадолиберинном) единственным методом достижения беременности является применение экзогенных мочевых гонадотропинов в сочетании с хорионическим гонадотропином, причем беременность наступает в 89,4 %; эта форма является наиболее благоприятной для достижения беременности.

При гипоталамической форме гонадотропной недостаточности возможно применение как экзогенных гонадотропинов (ЧМГ), так и гонадолиберина в пульсирующем режиме, причем эффективность обоих методов высока и сопоставима – 77 % и 75 %. Таким образом, проблему реабилитации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном гонадотропной недостаточностью, можно считать решенной.

Гиперпролактинемия лечится достаточно успешно с помощью препаратов бромэргокриптина без применения индукторов овуляции, эффективность составляет 74,2 %.

При недостаточности яичников единственным методом достижения беременности является перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки на фоне заместительной гормонотерапии; этот метод в настоящее время продолжает разрабатываться, эффективность его пока остается невысокой – около 10 %.

Наибольшую сложность для индукции овуляции представляют больные с синдромом поликистозных яичников, условно подразделяемые на 3 группы в зависимости от генеза нарушений. При ПКЯ преимущественно центрального генеза сочетанное применение препаратов центрального нейромедиаторного действия (дифенин, перитол) с индукторами овуляции эффективно у 44–50 % женщин. При ПКЯ надпочечникового генеза использование индукторов овуляции на фоне терапии глюкокортикоидами приводит к наступлению беременности в 45–52 %. При ПКЯ яичникового генеза индукция овуляции кломифенцитратом, а также без предварительной коррекции яичниковой гиперандрогении аналогами гонадолиберина малоэффективна – 20–23 % беременностей; применение аналогов гонадолиберина повышает частоту наступления беременности в 2 раза – до 52 %. Перспективным именно для пациенток с ПКЯ является применение в качестве индукторов овуляции препаратов рекомбинантного ФСГ – эффективность достигает 50 %.

Таким образом, при правильном определении клинико-патогенетической формы ановуляторных нарушений и выборе адекватного лечения с использованием современных индукторов овуляции можно добиться достаточно высокой эффективности реабилитации репродуктивной функции у этого контингента бесплодных женщин.

ТРУБНО–ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин занимает ведущее место в структуре бесплодного брака. Является наиболее трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции. Частота трубно-перитонеальных форм бесплодия колеблется от 35 до 60 % и обнаруживается в среднем у половины всех пациенток. При этом считается, что преобладает трубный фактор (35–40 %), а перитонияльная форма бесплодия встречается в 9,2–34 % случаев.

Причины формирования трубно-перитонеального бесплодия:

- перенесенные ранее воспалительные заболевания органов малого таза;
- внутриматочные манипуляции;
- перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости;
- эндометриоз;
- формирование соединительно-тканых сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза, что приводит к нарушению механизмов овуляции, восприятия яйцеклетки, ее транспорта, формированию хронического болевого синдрома, диспаурении, дисменореи, нарушениям функции кишечника, мочевой системы и т.д.

Методы диагностики трубно-перитонеального бесплодия:

- Клинико-анамнестические данные, указывающие на перенесенный воспалительный процесс органов малого таза, аборт, чревосечения, ВМС.
- Результаты влагалищного исследования, при котором определяется наличие спаечного процесса в малом тазу и изменение анатомического расположения матки и придатков.
- Микроскопия и бактериоскопия. Содержимого влагалища, цервикального канала и полости матки.
- Исследование на наличие урогенитальной инфекции.
- Гистеросальпингография для оценки состояния матки, проходимости маточных труб, наличия спаечного процесса в малом тазу.

- Лапароскопия дает точную оценку состояния органов малого таза, состояния и проходимости маточных труб, степени распространения спаечного процесса в малом тазу.

Лечение трубно-перитонеального бесплодия

Трубно-перитонеальное бесплодие – частая, изученная, но самая трудная для лечения форма бесплодия у женщин. Ранее существующие методы лечения сегодня вряд ли можно считать значимыми в решении проблемы.

Удаление спаек возможно только хирургическим путем, поэтому операции с целью восстановления проходимости маточных труб и разделения спаек стали производиться еще в начале прошлого века.

Однако операции, выполненные методом чревосечения, даже с использованием микрохирургической техники оказались малоэффективными для решения проблемы восстановления фертильности при трубно-перитонеальном бесплодии. Внедрение в клиническую практику с начала 80-х годов метода диагностической и хирургической лапароскопии явилось новой вехой в лечении трубно-перитонеальных форм бесплодия.

С течением времени происходило совершенствование эндоскопической техники, накопление опыта, что способствовало появлению различных модификаций оперативных вмешательств. Применение СО₂-лазера, различных клеев, протекторов спайкообразования казалось перспективным способом профилактики спайкообразования и восстановления функциональной активности маточных труб. Большое внимание уделялось ведению послеоперационного периода, разработке реабилитационных мероприятий, препятствующих повторному спайкообразованию.

Вместе с тем результаты восстановления репродуктивной функции зависят от длительности заболевания и степени выраженности анатомических изменений органов малого таза.

При незначительных изменениях в малом тазу (1–2 степени спаечный процесс по классификации Нуйка) эффективность восстановления репродуктивной функции после эндоскопических операций достаточна высока – 25–45 %.

Повысить эффективность реконструктивно-пластических операций может последовательный комплекс предоперационной подготовки и послеоперационных реабилитационных мероприятий.

Больным со 2 степенью выраженности спаечного процесса в малом тазу в послеоперационном периоде рекомендуются антибактериальная терапия, лечение преформированными физическими факторами; эффективно применение эфферентных методов.

На втором этапе восстановительного лечения пациенткам этой группы рекомендуется дополнительное обследование с целью выявления возможных функциональных нейроэндокринных нарушений, требующих гормональной коррекции.

При спаечном процессе 3 степени, выявляемом, как правило, у пациенток с хроническими рецидивирующими сальпингитами, проводится следующий комплекс мероприятий:

- предоперационная подготовка в виде адекватной санации всех очагов инфекции, лечения эндотоксикоза;
- адекватная хирургическая коррекция патологических изменений органов малого таза;
- ведение послеоперационного периода – антибактериальная терапия, продолжение лечения эндотоксикоза, применение специфических и неспецифических иммунокорректоров и т.д.

После проведения хирургического лапароскопического адгезиолизиса при спаечном процессе 3 степени пациенткам рекомендуют прием гормональных контрацептивов в течение 2–3 месяцев. Вопрос о возможности спонтанного наступления беременности решается после контрольного обследования состояния маточных труб методом гистеросальпингографии или повторной диагностической лапароскопии спустя 2–3 месяца после оперативного лечения.

В случаях полного эффекта от операции – восстановления проходимости маточных труб – пациентке разрешается половая жизнь без предохранения, проводится эндокринный контроль менструального цикла в течение 1 года наблюдения.

Лапароскопия является обязательным этапом в лечении больных с выраженными изменениями в малом тазу; поскольку объективно и точно оценивается состояние органов малого таза и производятся оперативные вмешательства, преследующие такие цели, как:

- Восстановление анатомических соотношений органов малого таза, что способствует ликвидации синдрома хронических тазовых болей, диспаурении, нормализации функции кишечника, мочевой системы и т.д.

- Подготовки органов малого таза к применению в последующем репродуктивных технологий по программе ЭКО: при сактосальпинксах и гидросальпинксах больших размеров – тубэктомия, овариолизис, проведение реконструктивно-пластических операций на теле матки и яичниках, коагуляция очагов эндометриоза и т.д.
Предлагаемая тактика будет способствовать повышению эффективности программы ЭКО и, в конечном итоге, более успешному лечению бесплодия у больных с выраженными анатомическими изменениями в малом тазу.

ЭНДОМЕТРИОЗ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

Среди различных причин бесплодия эндометриоз занимает одно из ведущих мест.

Эндометриозом называют расположение функционирующего эндометрия за пределами полости матки.

Диагностика эндометриоза достаточно сложна. Так как лишь у 35 % женщин эндометриоз проявляется клинически в виде болезненных и обильных менструаций, «мазни» до и после менструации, межменструальных кровянистых выделений. Однако указанные симптомы не являются специфическими для эндометриоза. У 65 % больных течение эндометриоза может быть бессимптомным. Таким образом, наружный генитальный эндометриоз как причина бесплодия является лапароскопическим диагнозом.

Лечение бесплодия при наружном генитальном эндометриозе должно начинаться как можно раньше и включать в себя в качестве обязательных следующие компоненты:

- Лапароскопическое разрушение эндометриоидных гетеротопий как фактора, поддерживающего функционирование порочного круга, усугбляющего течение заболевания;
- Медикаментозное лечение. Предпочтительно агонистами гонадолиберина, назначаемых в течение 6 месяцев, независимо от степени распространения эндометриоза.
Проведение медикаментозного лечения больным в послеоперационном периоде позволяет:

- добиться ребаунд-эффекта после отмены медикаментозной терапии, который в значительной степени увеличивает шансы наступления беременности;
- обеспечить адекватную продолжительность периода временной атрофии имплантантов, необходимого для полноценного развития и имплантации бластоцисты;
- устранить эндометриоидные гетеротопии, оставшиеся по каким-либо причинам после оперативной лапароскопии.

Эффективность лечения бесплодия при эндометриозе составляет 40–65 % (Волков Н.И., 1997) и зависит от степени распространения эндометриоидных гетеротопий и в большей степени от наличия и выраженности спаечного процесса в малом тазу, являющегося следствием длительно существующей и распространившейся патологии.

Отсутствие беременности в течение 8–12 месяцев после окончания лечения, как правило, приводит к рецидиву эндометриоза у подавляющего числа больных. Кондриков Н.И. (1996) на основании гистологических, гистохимических и электронно-микроскопических исследований показал, что стероидные гормоны лишь блокируют циклические изменения в функционально активном эпителии эндометриоидных гетеротопий.

Поэтому в случае отсутствия эффекта от комплекса проведенных оперативных и консервативных мероприятий необходимо рекомендовать супружеской паре методы вспомогательной репродукции для достижения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян П.В., Торганова И.Г., Лукин К.А.* Состояние фолликулярного аппарата яичников при доброкачественных опухолях матки и придатков // *Акушерство и гинекология.* – 1986. –
2. *Пенирике К.* Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.К. Йена, Р.Б. Тжафф. – 1998.
3. *Берман Г.Р., Кондуел Б.В.* Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.К. Йена, Р.Б. Тжафф. – 1998.
4. *Бескровный С.В.* Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленной гипофункцией щитовидной железы. – 1981.
5. *Вихляева Е.М., Железнов В.И., Запорожа В.Н.* и др. Руководство по эндокринной гинекологии. – 1997.
6. *Волков Н.И.* Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе. – 1996.
7. *Гаспаров А.С., Кулаков В.И., Богданова Е.А.* Проблемы репродукции. – 1995.
8. *Кулаков В.И., Овсянникова Д.В.* Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке. – 1997.
9. *Кулаков В.И., Серов В.И., Ваганов Н.И., Прилепская В.Н.* Руководство по планированию семьи. – 1997.
10. *Филипов О.С.* Бесплодный брак в западной Сибири. – 1999.
11. *Шенгер Дж.* Стресс и бесплодие. – 1993.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Диагностика бесплодия.....	3
Этапы обследования.....	4
Дифференциальная диагностика различных форм эндокринного бесплодия.....	8
Эндокринное бесплодие у женщин.....	13
Диагностика и дифференциальная диагностика форм эндокринного бесплодия у женщин.....	13
Классификация эндокринного бесплодия.....	13
Клиническая характеристика больных.....	14
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как причина женского бесплодия.....	17
Методы и схемы стимуляции овуляции.....	19
Трубно-перитонеальное бесплодие.....	30
Эндометриоз как причина бесплодия у женщин.....	33
Литература.....	35

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ

Методическое пособие

Составители: *Л.С. Терентьева,*
Г.У. Асымбекова,
А.А. Аскеров,
Н.К. Таибулатова

Редактор *И.В. Верченко*
Корректор *Е.И. Полихова*
Технический редактор *О.А. Матвеева*
Компьютерная верстка *Г.Н. Курпа*

Подписано в печать 23.08.05. Формат 60 × 84¹/₁₆.
Офсетная печать. Объем 2,4 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ 60.

Издательство Кыргызско-Российского
Славянского университета
720000, Бишкек, Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720000, Бишкек, ул. Шопокова, 68

СПИСОК УПОТРЕБЛЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - аденокортикотропный гормон
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВМС – внутриматочная спираль
ГГН – гипоталамо-гипофизарная недостаточность
ГГД – гипоталамо-гипофизарная дисфункция
ДГА - дегидроэпиандростерон
ДГАС – дегидроэпиандростерон сульфат
КЦ - кломифенцитрат
ПЦР – реакция преципитации
ЛГ – лютеинизирующий гормон
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
ТТГ – тиреотропный гормон
Т3 - трийодтиронин
Т4 -
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧХГ – человеческий хориогонин
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ- хориогонадотропин
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭЭГ - эхоэнцефалограмма