

**ЯРОСЛАВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Кафедра акушерства и гинекологии
Факультет повышения квалификации и
профессиональной подготовки
специалистов здравоохранения**

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Пособие для врачей и интернов

**ЯРОСЛАВЛЬ
2003**

А в т о р ы:

Профессор, д.м.н. М. Б. Охапкин, доцент, к.м.н. М. В. Хитров, асс. И. Н. Ильяшенко (кафедра акушерства и гинекологии Ярославской Государственной медицинской академии - заведующий кафедрой профессор М. Б. Охапкин).

Методическое пособие рекомендовано Методическим советом по последипломному образованию Ярославской Государственной медицинской академии. Утверждено центрально-координационным советом академии. Рекомендовано Правлением Ярославской ассоциации акушеров-гинекологов.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

I.	Определение. Причины бесплодия.....	3
II.	Функциональная оценка яичников.....	4
III.	Обследование женщин с бесплодием.....	5
IV.	Недостаточность лютеиновой фазы.....	7
V.	Лютеинизация фолликула без овуляции (ЛФ).....	8
VI.	Необъяснимое бесплодие (НБ).....	8
VII.	Эндометриоз и бесплодие.....	9
VIII.	Стимуляция овуляции.....	10
IX.	Вспомогательные репродуктивные технологии.....	17
X.	Возможности лечение мужского бесплодия.....	21
XI.	Литература.....	21

Советуем: перед чтением текста ознакомиться с содержанием пособия “Нарушение менструальной функции” (<http://web.yaroslavl.ru/obstandgyn/>)

I. Определение. Причины бесплодия.

- женское бесплодие определяется как отсутствие беременности в течение 12 менструальных циклов или года при половой жизни без применения средств контрацепции.
- отсутствие беременности в течение 6 менструальных циклов или 6 месяцев при половой жизни без применения средств контрацепции при возрасте женщины 35 и более лет.
- диагноз ставится раньше при наличии признаков, указывающих на нарушение репродуктивной функции: нерегулярные менструации, особенности строения половых органов, анамнез воспалительных заболеваний органов малого таза.

Встречается примерно у 10-15% супружеских пар, находящихся в детородном возрасте.

Сопутствующими терминами являются:

1. **Плодовитость** - доля менструальных циклов, давших начало беременностям, закончившимся рождением живых детей (выражается в %).
2. **Способность к оплодотворению** - доля менструальных циклов, давших начало беременности. В норме составляет примерно 25%.

Влияние возраста женщины:

- Риск выкидыша, как диагностированного, так и нераспознанного, у женщин старше 40 лет составляет примерно 75%.
- Повышенная вероятность различных заболеваний: эндометриоз, ИППП, вредные факторы профессионального окружения и внешней среды, снижающие плодovitость: шанс иметь здорового ребёнка у женщины 35 лет составляет только 50% в сравнении с женщиной в возрасте 25 лет.
- Снижение общего количества фолликулов в яичниках (только 25 000 в возрасте 37-38 лет) и их качества, что приводит к росту уровня ФСГ при неизменном (до менопаузы) уровне ЛГ.
- Снижение объёма яичников: при объёме равном или менее 3 см³ отмечается слабый их ответ на стимуляцию овуляции.

Причины бесплодия у женщин:

1. Нарушения процесса овуляции – 40%
2. Нарушение проходимости маточных труб – 40%
3. Редкие причины – 10%:
 - a. Аномалии развития половых органов
 - b. Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)
 - c. Интенсивное курение, особенно в раннем возрасте, избыточное употребление алкоголя, кофеина, гипертермия (ванны, сауна), тяжёлая физическая нагрузка.
 - d. Употребление наркотиков: марихуаны (угнетение секреции ГтРГ), кокаина
4. Необъяснимое бесплодие – 10%

Следует помнить:

- **Искусственные аборт**ы не влияют на частоту последующей беременности
- **Частота мужского бесплодия** в паре составляет примерно 35%, а **обследование женщины продолжается только при нормальных результатах исследования качества спермы**:
 - объём - более 1 мл.
 - концентрация - более 20 млн. спермиев в 1 мл.
 - подвижные формы - более 50%

- нормальная морфология – более 60% (по данным ВОЗ – более 30%)
 - рН: 7,2 – 8,0
 - лейкоциты – менее 1 млн/мл.
 - агглютинация: минимальная или отсутствует
 - при патологическом результате анализ повторить через месяц, при нормальном – через 4 месяца
- **Для достижения беременности требуется время:** в течение 3 месяцев беременность наступает у 57%, в течение 6 месяцев – у 72%, в течение 1 года – у 85%, в течение 2 лет – у 93% супружеских пар.

II. Функциональная оценка яичников.

1. Определение базального уровня гормонов. Ввиду нарастания вместе с возрастом содержания **ФСГ в крови**, его уровень, измеренный **на 3 день цикла**, превышающий 12 МЕ/л и, особенно, 20 МЕ/л, указывает на низкую вероятность беременности в цикле ЭКО. Вероятность беременности в циклах ЭКО практически равна нулю, если уровень ФСГ на 3 день цикла превышает 25 МЕ/л. На то же указывает и возраст пациентки превышающий 44 года.

Следует помнить:

- каждая лаборатория, участвующая в обследовании пациентов с бесплодием, должна иметь собственные варианты нормы, исследуемых гормонов
- результаты измерений, основанные на реагентах выпускаемых в последние годы, несколько отличны: уровень ФСГ, равный 10 МЕ/л, соответствует примерно 20 МЕ/л по данным измерений прежних лет.
- возраст, в котором снижается плодовитость, определяется скоростью потери и количеством ооцитов, которые у большинства женщин являются наследственным признаком. Кроме того, с возрастом снижается и качество ооцитов.

На снижение плодовитости указывает и повышенное на 3 день цикла (ответ фолликулов на повышенный уровень ФСГ) содержание в крови эстрадиола (более 80 пкг/мл). Подобное явление характерно для возраста, предшествующего менопаузе. **При повышении на 3 день цикла как ФСГ, так и Э2, стимуляция овуляции, как правило, неэффективна.**

2. Проба с кломифеном проводится для оценки реакции ФСГ, отражающей содержание ингибина в яичниках. Кломифен назначается в дозе 100 мг. в течение 5-9 дня цикла. Уровень ФСГ на 10 день цикла сравнивается с его уровнем на 3 день цикла. Подъем содержания ФСГ более 2 стандартных отклонений указывает на малую вероятность наступления беременности: 85% женщин не отвечает на стимуляцию овуляции. Обязательным является наличие собственной нормы для лаборатории, где проводится исследование. Данный тест вне зависимости от возраста женщины **является более чувствительным в прогнозе наступления беременности в сравнении с измерением уровня ФСГ на 3 день цикла.**

Функциональная оценка яичников показана:

- всем женщинам с бесплодием в возрасте 30 лет
- женщинам с необъяснимым бесплодием в любом возрасте
- женщинам, не отвечающим на стимуляцию овуляции

Патологические тесты функциональной оценки яичников не исключают полностью возможность беременности, но, особенно у женщин старше 40 лет, являются показанием к донорству ооцитов.

III. Обследование женщин с бесплодием.

Посткоитальный тест (Симса-Хёхнера) указывает как на качество шейной слизи в отношении спермы, так и на подвижность и жизнеспособность спермы. Тест проводится во время ожидаемого пика ЛГ (за день до подъёма базальной температуры), после 48 часов полового воздержания. Через 2-8 часов после полового сношения слизь извлекается из шейного канала и подвергается макро- и микроскопическому исследованию (растяжимость слизи, симптом “папоротника”, сперматозоиды).

Нормальным можно считать тест с наличием в поле зрения при иммерсионной микроскопии одного подвижного сперматозоида, оптимальным - при количестве подвижных сперматозоидов более 20 в поле зрения. При отсутствии сперматозоидов, при наличии мертвых сперматозоидов или при отсутствии их поступательного движения необходимо:

- Оценить особенности полового акта.
- Повторить исследование эякулята.
- Оценить pH слизи (не менее 7).
- Исследовать эндоцервикс на наличие инфекции (хламидиоз).
- Проверить наличие в шейной слизи антиспермальных антител.

Возможный метод лечения: внутриматочная инсеминация отмытыми сперматозоидами в течение 3-4 циклов (общая частота беременности 40-50%), при отсутствии эффекта возможно сочетание с суперовуляцией.

В соответствии с современными взглядами тест следует исключить из обязательного обследования женщин с бесплодием:

- Слабая связь с плодовитостью.
- Отсутствие общепринятых стандартов нормы.
- Отсутствие эффективного лечения при патологических результатах.
- Патологические результаты теста приводят к его многократному повторению без повышения частоты беременности.
- Рост использования стимуляции овуляции и внутриматочной инсеминации в лечении бесплодия делает тест излишним.

Гистеросальпингография (ГСГ) проводится с целью диагностики возможного повреждения маточных труб через 2-5 дней после окончания менструации. Общий риск инфекционных осложнений в связи с ГСГ составляет менее 1%.

Запомните:

- При анамнезе недавно перенесённого воспалительного заболевания органов малого таза или при наличии объёмных образований в малом тазу ГСГ следует заменить лапароскопией.
- При наличии признаков расширения маточных труб, когда риск инфекционных осложнений достигает 11%, назначаются антибиотики: доксициклин по 200 мг в течение 5 дней, приём которого начинается за два дня до процедуры.
- Для снижения болевых ощущений пациента рекомендуется назначение ингибиторов простагландин - синтетазы (ибупрофен, диклофенак) за 30 минут до процедуры.
- Чтобы заполнить матку и трубы требуется не более 3-6 мл красителя.
- Чтобы облегчить выделение красителя через фимбриальные концы труб, рекомендует добиться натяжения маточных труб путём смешения матки кверху в сторону брюшной полости.

- В ситуации, когда краситель заполняет только одну трубу, что указывает на меньшее в ней сопротивление, проходимость второй трубы, как правило, не нарушена.
- Частота наступления беременности после ГСГ выше при использовании масляных растворов красителя в сравнении с водорастворимыми.

Соногистерография (СГГ) с использованием детского катетера Фолея №8 более точна в сравнении с ГСГ в диагностике полипов эндометрия и миомы матки, и может заменить её в оценке проходимости маточных труб.

Гистероскопия (ГС) является дополнением ГСГ, позволяя непосредственно визуально осмотреть полость матки. ГС используется для подтверждения заболеваний, выявленных другими методами диагностики, и является обязательным мероприятием при планируемом оперативном лечении.

Базальная температура тела (БТТ). Регулярные, ежемесячные менструации, с признаками предменструального синдрома и дисменореи, практически всегда сопровождаются овуляцией. Только 5% таких циклов являются ановуляторными. Построение графика БТТ можно использовать как косвенное подтверждение наличия овуляции. Ежедневное измерение БТТ проводится утром сразу после пробуждения до начала всякой активности. **Термометр**, обычный или со специальной градуировкой, **помещается в рот**. На графике БТТ отмечаются дни менструации и половых сношений. Минимальные значения на графике соответствуют пику ЛГ.

Метод имеет свои недостатки: небольшое число женщин с овуляторными циклами имеет монофазную кривую температуры, данные графика не всегда точно совпадают с изменениями шеечной слизи и пиком ЛГ (в пределах 2-3 дней).

Подъём значений БТТ обычно происходит через 2 дня после пика ЛГ, соответствуя подъёму содержания в периферической крови прогестерона до 4 нг/мл. и выше. Овуляция происходит за один день перед подъёмом БТТ, которая остаётся повышенной в течение 11-16 дней и снижается с началом следующей менструации. Планируя половую жизнь с целью наступления беременности, следует помнить, что оптимальными будут половые контакты с интервалом 36- 48 часов в период времени, охватывающий 3-4 дня до и 2 дня после предполагаемой овуляции. При этом следует заметить, что период жизни ооцита человека составляет примерно 12-24 часа, а сперматозоида - 48- 72 часа. **Большинство беременностей у человека наступает при половом сношении, имевшем место в пределах 3 дней перед овуляцией.** Равным графику БТТ по точности определения овуляции является определение уровня ЛГ в моче с использованием специальных тест-полосок.

Роль лапароскопии с введением технологии ЭКО снижается:

1. Частота беременности после ЭКО выше в сравнении с частотой беременности после эндоскопического лечения тяжёлой патологии маточных труб.
2. Пациентов с тяжёлой патологией маточных труб следует информировать о предпочтительности для них технологий ЭКО.
3. Если данные ГСГ соответствуют норме, последующая лапароскопия производится не ранее, чем через 6 месяцев после ГСГ.
4. Данные лапароскопии совпадают с данными ГСГ примерно в 2/3 случаев
5. У половины клинически здоровых пациентов с бесплодием при лапароскопии будет выявлена патология органов малого таза: спаечный процесс или слабо выраженный эндометриоз, обычно не требующий лечения (но абляция его очагов несколько повышает частоту беременности).
6. Любая попытка реконструктивной хирургии маточных труб повышает частоту внематочной беременности.

Необходимые условия для успешного восстановления проходимости маточных труб хирургическим путём:

- Возраст менее 35 лет.
- Нормальная анатомия малого таза: отсутствие выраженного спаечного процесса.
- Общая длина маточной трубы более 6 см.
- Диаметр маточной трубы менее 3 см.
- Длина ампулярной части маточной трубы более 3 см.
- Нормальная толщина маточной трубы.
- Нормальное состояние фимбрий маточной трубы
- Отсутствие мужского фактора бесплодия.

Максимальная частота беременности в течение года:

- При операции в области трубного угла – 50-70%.
- При операции в средней части маточной трубы – 60-80%.
- При операции в дистальной части т трубы – 20% (10-40%).

IV. Недостаточность лютеиновой фазы.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) обычно определяется как несоответствие более чем на два дня реальной и ожидаемой, соответственно дню менструального цикла, гистологической картины эндометрия. Обычно НЛФ рассматривается как следствие недостаточной продукции гормонов жёлтым телом, но её причины более многообразны:

- Сниженный уровень ФСГ в фолликулярную фазу цикла.
- Патологическая секреция ЛГ.
- Сниженные уровни ФСГ и ЛГ в период овуляторного пика.
- Пониженная реакция эндометрия на действие прогестерона.
- Повышенный уровень пролактина.
- Гипотиреозидизм.

Определению НЛФ соответствуют до 30% циклов у здоровых плодовитых женщин, поэтому **только повторное наблюдение данного явления можно рассматривать как фактор риска бесплодия**, что встречается в 5% нормальных циклов. В то же время, НЛФ, определяемая подобным образом, встречается у 3-4% женщин с бесплодием, и у 5% женщин с привычными выкидышами. Кроме того, число доношенных беременностей у женщин, прошедших лечение по поводу НЛФ, и не получивших его – **одинаково**.

Измерение уровня прогестерона в сыворотке крови **не является надёжным критерием для оценки полноценности лютеиновой фазы цикла**. В фолликулиновой фазе его уровни составляют менее 3 нг/мл., а при наличии овуляции его содержание в крови к середине лютеиновой фазы должно быть не менее 6,5 нг/мл., а оптимально – до 10 нг/мл. Однако, результаты измерений часто не соответствуют гистологической картине эндометрия, и всегда показывают лишь среднее значение его реального содержания, которое постоянно меняется в соответствии с пульсирующим характером его секреции.

Тем не менее, определение уровня прогестерона в сыворотке крови, как менее инвазивный в сравнении с биопсией эндометрия метод диагностики, часто используется для диагностики НЛФ. Критерием считается уровень прогестерона менее 10 нг/мл. за неделю до начала очередной менструации или через 5-7 дней после пика ЛГ. Более точные результаты даёт трёхкратное измерение уровня прогестерона на 5-9 день после пика ЛГ с суммированием данных: нормой является сумма равная или большая 30 нг/мл.

Возможны и другие методы диагностики НЛФ: измерение БТТ, УЗ - фолликулометрия, оценка содержания прогестерона в слюне. Однако, в диагностике НЛФ все они уступают трёхкратному измерению содержания прогестерона в крови и, вместе с последним, **слабо связаны с данными биопсии эндометрия.**

Лечение НЛФ.

1. Традиционным является назначение препаратов прогестерона через рот, в виде инъекций или геля, вводимого во влагалище. Эффект лечения составляет примерно 50%. Основным недостатком является удлинение лютеиновой фазы в отсутствии беременности.
2. Применение кломифена цитрата столь же эффективно в лечении НЛФ, как и препаратов прогестерона.
3. При сочетании НЛФ и гиперпролактинемии полезно назначение агонистов дофамина. При наличии галактореи они могут назначаться и при нормальном уровне пролактина в крови.
4. Наступление беременности и рождение здорового ребёнка возможно у женщин с диагнозом НЛФ без всякого лечения.

V. Лютеинизация фолликула без овуляции (ЛФ).

1. **Диагноз** ставится на основании ультразвукового мониторинга:
 - Нормальный рост фолликула перед овуляцией
 - Вслед за пиком ЛГ фолликул не спадается
 - В период лютеиновой фазы размеры фолликула увеличиваются
 - Эхо-сигналы в нижней части фолликула, характерные для желтого тела, отсутствуют
2. Точный диагноз невозможен.
3. ЛФ не является ведущей причиной бесплодия.
4. Лечение (суперовуляция, ЭКО) не является специфическим.
5. При подозрении на ЛФ ингибиторы простагландин-синтетазы не рекомендуются.

VI. Необъяснимое бесплодие (НБ).

Диагноз ставится в том случае, когда все проведённые стандартные исследования дают нормальный результат. Частота среди бесплодных супружеских пар составляет 10-15%.

Запомните:

- Ежемесячная плодовитость в норме составляет 30%.
- Ежемесячная частота беременности у пар с НБ составляет 1,5-3%.
- В течение 3 лет 60% пар с диагнозом НБ, существующим менее 3 лет, достигнут беременности без лечения.
- При диагнозе НБ, существующем более 3 лет, вероятность беременности снижается на 24% каждый последующий год.
- Окончательный диагноз НБ требует применения технологий ЭКО.

Возможное лечение НБ до перехода к технологиям ЭКО:

1. Пробное лечение предполагаемого эндометриоза (даназол) или применение агонистов дофамина неэффективно.
2. Лечение НБ кломифеном или гонадотропинами человека даёт незначительный результат или неэффективно.

3. Сочетание лечения кломифеном или гонадотропинами с внутриматочной инсеминацией (ВМИ) отмытой спермой повышает вероятность беременности в цикле. Лечение кломифеном или гонадотропинами без ВМИ считается нецелесообразным.

Характеристики спермы:

- Количество спермиев не менее 1-3 миллионов.
- Увеличение количества спермиев не повышает частоту беременности.
- Превышение доли нормальных форм в 5-10% не повышает частоту беременности.

4. Изолированное применение ВМИ у лиц с НБ неэффективно. Она может иметь лечебный эффект лишь в сочетании с медикаментозной стимуляцией овуляции.

5. Возраст женщины является решающим фактором вне зависимости от метода стимуляции яичников: результаты лечения ухудшаются после 35 лет.

Частота беременности в цикле при НБ в зависимости от метода лечения.

БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ	1,3-4,1%
ВМИ	3,8%
Кломифен	5,6%
Кломифен и ВМИ	8,3%
Гонадотропины	7,7%
Гонадотропины и ВМИ	17,1%
ЭКО	20,7%

Следует отметить:

- **Лечение бесплодных женщин с эутиреозом гормонами щитовидной железы бесполезно.**
- **Выскабливание** полости матки с расширением цервикального канала **не** является частью **стандартного обследования** женщин с бесплодием.
- **Отклонение тела матки** кзади **не** является **причиной** бесплодия.
- **Не следует назначать исследований без необходимости**, вытекающей из клинической ситуации.
- У бесплодных пар **значительное число беременностей наступает без лечения.**
- У лиц с бесплодием **обследование на наличие микоплазм и назначение антибиотиков**, воздействующих на микоплазмы, **не рекомендуется.**

VII. Эндометриоз и бесплодие

1. Эндометриоз встречается у 3-10% репродуктивного возраста и у **25-35% женщин с бесплодием.**

2. Эндометриоз **должен быть заподозрен у каждой женщины с бесплодием.**

3. **Медикаментозное лечение** (даназол, гестринон, гестагены, агонисты ГтРГ) **женщин с бесплодием и лёгкими формами эндометриоза не повышает частоту беременности.** При выжидательной тактике ведения в течение 5 лет беременность наступает в 90% случаев.

4. Эндометриоз у женщин с бесплодием не вызывает повышения уровня прогестерона в перитонеальной жидкости.
5. Эндометриоз не снижает количество подвижных сперматозоидов в перитонеальной жидкости.
6. Нет убедительных данных о связи эндометриоза с НЛФ и синдромом ЛФ
7. **Тяжёлые формы эндометриоза являются причиной бесплодия**, вызывая спаечный процесс, снижающий перистальтику маточных труб и затрудняющий захват ими плодного яйца, но **медикаментозное лечение не повышает частоту беременности**.
8. **Умеренные и тяжёлые формы эндометриоза нуждаются в хирургическом лечении** с момента постановки диагноза: беременность наступает в первом случае у 60% женщин с бесплодием, во втором – у 35% женщин.
9. **Частота беременности наиболее высока в течение первого года** после хирургического лечения. При отсутствии беременности в течение 2 лет её вероятность крайне низка.
10. **При отсутствии беременности после консервативной хирургии** женщине с бесплодием необходимо **предложить ЭКО**, при этом **исходы беременности не зависят от стадии и формы эндометриоза**.

Следует помнить: суперовуляция с ВМИ лишь ускоряет наступление беременности, не повышая её частоту в целом

VIII. Стимуляция овуляции.

Следует обратить внимание на несоответствие относительно высокого уровня овуляции после её стимуляции и относительно низкий уровень беременности:

- Неточность диагноза нарушения овуляции и ановуляции.
- Неточность современных тестов, подтверждающих наличие овуляции.
- Существование наследственных нарушений основ репродуктивного процесса, не выявляемых современными методами диагностики.

1. Стимуляция овуляции кломифеном.

а. Действие:

- Связываясь и блокируя внутриклеточные рецепторы эстрогенов в гипоталамусе, **активирует нейроэндокринный механизм секреции ГнРГ**: в норме растёт частота секреции, при ановуляции – амплитуда секреции ГнРГ.
- **Рост содержания ФСГ и ЛГ** в крови за счёт действия ГнРГ и прямой стимуляции выделения гонадотропинов.
- **Рост фолликулов** и последующая овуляция.
- В тканях матки, шейки матки и влагалища действует как **антиэстроген**, что не проявляется клинически:
 - морфология эндометрия в лютеиновой фазе соответствует норме
 - качество шеечной слизи не ухудшается
- Не обладает гестагенным, кортикотропным, андрогенным или антиандрогенным действием, не меняет функцию надпочечников и щитовидной железы.
- **Нет доказательств тератогенного действия** у человека.
- После применения кломифена частота аборт, аномалий развития, перинатальная смертность **не увеличивается, а развитие новорожденных соответствует норме**.

б. Отбор пациентов: основным показанием к лечению кломифеном является редкая овуляция или её отсутствие.

Дополнительные показания к лечению кломифеном:

- Недостаточность лютеиновой фазы.
- Достижение регулярности цикла в случаях искусственной инсеминации.
- Необъяснимое бесплодие: увеличение числа овулировавших фолликулов и устранение скрытых нарушений овуляции.

Требуемое обследование пациентов минимально:

- Подробный анамнез
- Клиническое обследование
- Оценка функции печени при подозрении на её заболевание
- Биопсия эндометрия у пациентов с длительным периодом ановуляции для исключения рака эндометрия
- Анализ спермы
- Исключить галакторею и гиперпролактинемию
- Исключить гипергонадотропный гипогонадизм у пациентов с аменореей, когда любая форма стимуляции яичников неэффективна. Наличие аменореи требует подтвердить присутствие функционально активной ткани яичников: их биопсия может быть успешно заменена исследованием уровня гонадотропинов в крови и пробой с прогестероном.
- У клинически здоровых пациентов подробное обследование по поводу бесплодия предваряется тремя циклами лечения кломифеном.

Помните:

- Применение кломифена оправдано лишь у пациентов, желающих наступления беременности.
- Эффект кломифена ограничен менструальным циклом, в котором он применяется. После окончания приёма кломифена цикличность менструаций не сохраняется.
- Кломифен, повышая через секрецию ЛГ стероидогенез в яичниках, может усилить проявления гирсутизма и акне.

с. Методика применения:

- Назначается с 5 дня естественного или искусственного менструального цикла в течение 5 дней: время “отбора” доминантного фолликула.
- Кровотечение отмены не является обязательным условием начала лечения.
- Начальные дозы 50 мг или 100 мг дают равную частоту беременности
- При дозе 50 мг беременность наступает у 50% пациентов, при повышении дозы до 100 мг – ещё у 20%.
- В случаях побочного действия препарата у большинства пациентов оно не зависит от дозы и проявляется при его назначении в дозе 50 мг.
- При отсутствии овуляции ежедневная доза увеличивается на 50 мг каждый следующий цикл до 200-250 мг.
- При отсутствии овуляции в течение 3 месяцев при назначении максимальной дозы констатируется отсутствие эффекта лечения кломифеном.
- Не существует клинического или лабораторного теста для выбора эффективной дозы препарата
- Овуляция наступает через 5-12 дней после прекращения приёма кломифена (в среднем на 16-17 день цикла): половая жизнь рекомендуется через 5 дней после прекращения приёма препарата, через день в течение недели.
- При отсутствии других причин бесплодия кроме ановуляции у 80% пациентов восстанавливается овуляция, у 60-75% пациентов в течение 6 месяцев наступает беременность, а частота многоплодия достигает 10%.

Следует запомнить:

- В период стимуляции овуляции **противопоказаны ингибиторы синтеза простагландинов.**
- **Рекомендуется измерение БТТ:** установление факта овуляции, беременности, характеристика лютеиновой фазы цикла.
- **Кисты яичников Ø 3-5 см** не являются основанием для перерыва в лечении.
- **Применение УЗ – фолликулометрии** и измерение в моче уровня ЛГ **не повышают частоту беременности.**
- **Дополнительное введение хорионического гонадотропина (ХГ):** 10 000 МЕ в/м на 7 день после прекращения приёма кломифена, для стимуляции отсутствующей овуляции или лечения НЛФ **не повышает частоты беременности.**
- Вследствие антиэстрогенного эффекта препарата **возможно повышение БТТ** в период его приёма, что не является признаком ранней овуляции.
- **Приём эстрогенов** в течение недели после приёма кломифена для улучшения качества шеечной слизи **бесполезен.**
- **Возможные побочные эффекты:** “приливы” (10%), боль в животе, чувство вздутия (5,5%), дискомфорт в молочных железах (2%), тошнота и рвота (2,2%), нарушения зрения (1,5%), головная боль (1,3%), кратковременное увеличение яичников (5%).

2. Отсутствие эффекта от применения кломифена в течение 6 месяцев:

а. Устранение гиперинсулинемии при избыточной массы тела.

- **Снижение массы тела** не менее чем на 5-10% снижает гиперинсулинемию и гиперандрогению. Рекомендуемый индекс массы тела – менее 27.
- **Применение метформина** у женщин с избыточной массой тела (500 мг. Три раза в сутки) повышает чувствительность к инсулину, снижает гиперинсулинемию, стимулированную и базальную секрецию ЛГ, уровень свободного тестостерона.
- Метформин повышает частоту овуляции и беременности только при снижении избыточной массы тела.
- При отсутствии овуляции в течение 3 месяцев **лечение гиперинсулинемии дополняется повторным назначением кломифена** в минимальной дозе.

б. Лечение дексаметазоном пациентов с гирсутизмом и гиперандрогенией.

- Максимальный эффект достигается **при уровне дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС), превышающем норму.**
- Назначается в дозе **0,5 мг на ночь.**
- Принимается ежедневно **до установления факта беременности.**
- **Одновременно назначается кломифен** в дозе 50 мг. с возможным дальнейшим повышением.

в. Увеличение длительности лечения.

- Лечение продолжается не более 21 дня.
- Возможно одновременное увеличение дозы препарата.
- Лечение под УЗ – контролем до размеров фолликула 18 мм. в диаметре.
- Введение ХГ в дозе 10 000 МЕ при наличии “зрелого” фолликула.

д. Подавление гипоталамо-гипофизарной активности.

- Проводится в течение не менее 6 месяцев.
- Применяется агонист ГтРг, возможно, в сочетании с КОК.
- После окончания лечения вновь назначается кломифен.
- Эффективность подобного лечения не доказана.

е. **Лечение бромкриптином** (или другими агонистами допамина).

- Показано **при наличии галактореи** вне зависимости от уровня пролактина
- **При длительной ановуляции** и нормальном уровне пролактина **снижается секреция ЛГ** и улучшается гормональная микросреда фолликулов в яичнике
- При отсутствии овуляции через 2 месяца лечения **вновь назначается кломифен** в минимальной дозе (50 мг) с последующим её повышением
- При необъяснимом бесплодии у **женщин с овуляцией** лечение **бромкриптином бесполезно**

3. Стимуляция овуляции гонадотропинами (ГТ).

а. **Препараты** гонадотропинов активны только при парентеральном введении:

- **Человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ)** – пергонал, хумегон, меногон, репронекс (по 75-150 МЕ ФСГ и ЛГ).
- **Очищенный ФСГ** (из мочи) – метродин, нормегон, оргафол.
- **Высокоочищенный ФСГ** (из мочи) – фертинекс, метродин НР.
- **Рекомбинантный ФСГ** – пурегон, гонал-Ф, фоллистим.
- **Человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ)** – прегнил, профази.
- **Рекомбинантный ЧХГ** – овидрел
- **Рекомбинантный ЛГ** – Лгади.

б. **Отбор пациентов:** необходимо пройти все этапы обследования пациента, исключая устранимую патологию, приводящую к ановуляции. Кроме того:

- Доказать сохранность функции яичников (нормальный уровень ГТ в крови).
- Исключить патологию матки и маточных труб.
- Подтвердить наличие ановуляции.
- Провести анализ спермы.
- Выявлять и лечить экстрагенитальную эндокринную патологию.
- **Гиперпролактинемия не снижает лечебный эффект ГТ**, но важно исключить наличие опухоли гипофиза.

с. **Методика применения.**

- **Все препараты ГТ**, применяемые для стимуляции овуляции, **имеют равную эффективность.**
- Длительность ведения ГТ составляет 7-14 дней.

Варианты:

- **Постепенное повышение дозы:** одна ампула в день ежедневно под контролем уровня Э2 в крови, размеров и количества фолликулов при УЗИ.
- **Постепенное понижение дозы:** 2-3 ампулы в день ежедневно с последующим понижением дозы до одной ампулы в день, имитируя динамику ФСГ в течение нормального цикла.
- **Оценка эффективности лечения проводится на 7 день**, когда принимается решение об изменении дозы препарата и кратности исследования пациента: ежедневно, через день, через два дня.
- **Пациенты с поликистозом яичников имеют высокий риск синдрома гиперстимуляции яичников:** оценка эффективности лечения начинается на 4-5 день, применяются **меньшие дозы ГТ**, но более длительное время, назначается лечение, направленное на **преодоление резистентности к инсулину.**
- При наличии “зрелого” фолликула по данным УЗИ и концентрации Э2 в крови внутримышечно вводится ХГ в дозе 10 000 МЕ и через 36 часов наступает овуляция.

Помните: ни доза препарата, ни время его введения не влияют на частоту многоплодной беременности или синдрома гиперстимуляции яичников.

- Половая жизнь рекомендуется в день введения ХГ и в последующие два дня.
- Не следует прерывать стимуляцию овуляции ГТ, “пропуская циклы”, так как при этом снижается частота беременности.
- Реакция яичников на ГТ при неизменной их дозе может меняться в различных циклах.

Контроль уровня эстрадиола в крови.

- **Уровень Э2 в крови**, определяемый утром на 7 день лечения, должен составлять **1000 – 1500 пкг/мл**. При уровне, превышающем 2000 пкг/мл, высок риск гиперстимуляции яичников и введение ХГ отменяется.
- При самостоятельной овуляции и при её стимуляции ГТ темпы увеличения уровня Э2 одинаковы и не связаны с частотой многоплодия.
- Главным на момент введения ХГ является уровень Э2, но не темпы роста его содержания в крови.
- При наличии линейного роста Э2 доза ГТ не увеличивается.
- Опытный клиницист для контроля роста фолликулов может ограничиться УЗИ.

Ультразвуковое исследование.

- Доминантный фолликул выявляется на 8–10 день цикла.
- В норме средний диаметр фолликула, указывающий на “зрелость” яйцеклетки, составляет 20-24 мм (от 14 до 28 мм).
- Диаметр “зрелого” фолликула индивидуален для каждой женщины.
- В 5-11% нормальных циклов развиваются два доминантных фолликула.
- При стимуляции овуляции ГТ размер фолликула меньше (15-18 мм), чем в нормальных циклах и циклах, стимулированных кломифеном (20-24 мм).
- При наличии в яичниках более 3-5 фолликулов с диаметром, превышающим 13 мм, ХГ не вводится.

Это интересно: болевые ощущения в середине менструального цикла связаны не с разрывом доминантного фолликула, но с быстрым увеличением его размеров, а начало болей предшествует овуляции.

Следует запомнить: вне зависимости от метода стимуляции овуляции наибольшая частота беременности наблюдается при толщине эндометрия (М-эхо) 9-10 мм и более.

Применение ГТ и кломифена в одном цикле.

- Приём кломифена в дозе 100 мг. В течение 5-7 дней с последующим введением ГТ по 2 ампулы ежедневно.
- Необходимая общая доза ГТ сокращается на 50%, но только у пациентов с достаточным уровнем эстрогенов (реакция на введение прогестинов).
- Частота многоплодия и синдрома гиперстимуляции яичников не меняется.
- При отсутствии эффекта от стимуляции овуляции ГТ подобная методика бесполезна.

Применения ГТ и гормона роста в одном цикле.

- При недостаточной эффективности применения ГТ введение гормона роста в дозе 24 МЕ в/м. Через день повышает частоту беременности, сокращает длительность лечения и необходимую дозу ГТ.
- При достаточной эффективности вводимых ГТ подобная комбинация не улучшает результаты лечения и не сокращает эффективную дозу ГТ.

4. Результаты применения ГТ.

- В случаях гипоталамической аменореи или нормального уровня ГТ наступление беременности после 6 циклов лечения возможно у 80-90% женщин. При этом частота самопроизвольных выкидышей достигает 23-25% (более точная диагностика, более старший возраст женщин, повышенная частота многоплодия).
- Частота аномалий развития плода не увеличивается, а развитие новорожденных соответствует норме.
- Возрастает частота внематочной беременности.
- При поликистозе яичников наличие ожирения приводит к необходимости увеличивать дозу ГТ, снижению частоты овуляции, увеличению риска выкидыша.
- Дополнительное введение ХГ в лютеиновую фазу менструального цикла не повышает частоту беременности, но необходимо в случаях сочетания лечения ГТ с введением агонистов ГтРГ.
- При тщательном наблюдении за пациентами уровень многоплодия не превышает 10%.
- Частота монозиготной двойни увеличивается в 3 раза.

Интересно: dizygotic двойня наследуется по материнской линии, monozygotic двойня не наследуется.

После завершения беременности, наступившей при лечении ГТ, частота самопроизвольной беременности в течение последующих 5 лет достигает 30%. Большинство беременностей наступает в пределах 3 лет.

Частота выраженного синдрома гиперстимуляции яичников составляет 1-2%

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) может представлять угрозу жизни для пациента. **В лёгких случаях** отмечается увеличение яичников за счёт множественных фолликулярных кист, жёлтых тел, отёка стромы, а также увеличение живота и прибавка веса. **В тяжёлых случаях** присоединяется асцит, плевральный выпот, дисбаланс электролитов, гиповолемия с гипотензией и олигоурия. Возможен перекрут увеличенных яичников.

Лечебно-диагностические мероприятия:

- Госпитализация.
- Постельный режим и ежедневное измерение массы тела.
- Строгий контроль вводимой и выводимой жидкости.
- **Бимануальное исследование** ввиду опасности разрыва яичников **противопоказано.**
- **Рекомендуемые исследования:** гематокрит, азот мочевины крови, креатинин, электролиты, общий белок, показатели гемокоагуляции, ЭКГ.
- Введение плазмозаменителей при выраженной гиповолемии (альбумин).
- **Назначение диуретиков бесполезно и небезопасно.**
- Назначение антикоагулянтов при выраженной гемоконцентрации.
- Удаление асцита под контролем УЗИ (лучше через влагалище).

Следует запомнить:

- Две трети случаев встречаются при наличии зачатия в стимулируемом цикле.
- Аспирация фолликулов снижает вероятность синдрома.
- Введение ХГ с целью вызвать овуляцию является обязательным условием развития синдрома.
- Применение прогестерона вместо ХГ в лютеиновой фазе цикла снижает вероятность синдрома.
- Наличие поликистоза яичников повышает вероятность синдрома

- Риск синдрома прямо пропорционален числу фолликулов, развивающихся в яичниках.
- Высокий уровень эстрогенов не является обязательным условием развития синдрома.
- Падение гематокрита одновременно с нарастанием диуреза является признаком разрешения синдрома.
- При отсутствии беременности синдром продолжается примерно 7 дней, при наличии беременности – 10 – 20 дней.

Отсутствие эффекта от применения ГТ можно предвидеть (см. выше):

- Определение уровня ФСГ на 3 день цикла.
- Определение уровня эстрадиола на 3 день цикла
- Проведение теста с кломифеном.
- Объём яичников составляет 3 см³ или менее.

При отсутствии беременности после 6 циклов стимуляции овуляции ГТ необходимо рекомендовать ЭКО, возможно, с донорством ооцитов.

5. Применение ГТ одновременно с ГтРГ:

- Проводится у женщин с нормальным уровнем ГТ, эстрогенов и андрогенов.
- Создаётся ситуация **гипогонадотропного гипогонадизма**.
- Устраняется избыточное содержание андрогенов в яичнике и преждевременное воздействие на фолликул ЛГ.
- Снижается частота самопроизвольных абортов.
- Снижается частота синдрома гиперстимуляции яичников.

Методика:

- Агонист ГтРГ вводится в течение 2 недель.
- Угнетение секреции ГТ подтверждается низким уровнем Э2: менее 25 пкг/мл.
- Начинается введение ГТ.
- Введение агониста ГтРГ продолжается до момента введения ХГ.
- Угнетение уровня эндогенного ЛГ требует дополнительной “поддержки” функции жёлтого тела:
 - Введение ХГ в дозе 2000 МЕ на 3 и 6 день после овуляции (риск СГЯ).
 - Назначение прогестерона с 3 дня после овуляции (с 4 дня после пика ЛГ): свечи (25 мг дважды в день) или гель (90 мг/сутки) во влагалище, в/м по 50 мг/сутки, через рот по 300 мг/сутки.
- Возможна замена агониста ГтРГ антагонистом (цетрореликс). Агонист ГтРГ используется вместо ХГ, что снижает риск СГЯ.

6. Стимуляция овуляции гонадотропин – релизинг гормоном (ГтРГ).

Преимущества:

- Простота применения.
- Отсутствие необходимости строгого контроля за развитием фолликула.
- Безопасность: низкая частота СГЯ и многоплодия.
- Сохраняются механизмы обратной связи между яичниками и гипофизом.
- Эффективность при гиперпролактинемии (альтернатива агонистам допамина).

Методика применения:

- ГтРГ вводится непрерывно в/в (с добавлением гепарина 1000 Ед/мл.) или подкожно (дозы выше) в пульсирующем режиме портативным насосом.
- Частота введения препарата составляет: одна инъекция через 90 минут

- Дозы препарата составляют: при подкожном введении 20 мкг. на введение, при в/в – 5 мкг. на введение.
- Эффективность лечения контролируется еженедельным определением уровня эстрадиола.
- При недостаточном увеличении уровня эстрадиола доза увеличивается на 5 мкг. До следующего определения Э2.
- После овуляции лютеиновая фаза поддерживается продолжением введения ГтРГ или введением ХГ: 2000 МЕ в/м после подъёма БТТ и далее через 3 дня трижды.
- Овуляция обычно наступает на 14 день лечения (между 10 и 22 днём).
- В случаях СПКЯ перед каждым циклом лечения рекомендуется десенситизация гипофиза введением ГтРГ.

Результаты:

- Лучшие результаты наблюдаются в случаях гипоталамической аменореи: частота беременности приближается к норме – 20-30% за один цикл, 80% после 6 циклов и 93% после 12 циклов лечения.
- Частота самопроизвольных абортов составляет 20%.
- Частота многоплодия составляет 4-5%.
- Женщины с ожирением имеют худшие результаты лечения и более высокую частоту самопроизвольных абортов.

7. Операции на яичниках при СПКЯ.

- Цель – удаление значительного количества гормонально – активной ткани и снижение уровня тестостерона, препятствующего овуляции.
- Снижается уровень ингибина в крови и растёт уровень ФСГ.
- Успех лечения прямо пропорционален объёму удалённой ткани яичника.
- Ввиду высокой эффективности медикаментозной стимуляции овуляции редкие пациенты нуждаются в подобном оперативном лечении.
- Через некоторое время после операции большинство пациентов возвращается в состояние ановуляции.
- Сегодня типичную клиновидную резекцию яичников заменила методика разрушения ткани яичника (каутеризация, вапоризация лазером) во многих местах (15-20) через лапароскопический доступ.
- После операции повышается эффективность стимуляции овуляции кломифеном: в 70-80% случаев происходит овуляция, у 60% пациентов наступает беременность.

IX. Вспомогательные репродуктивные технологии.

Предполагают прямой забор ооцитов из яичника.

Терминология:

- **ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение:** забор ооцитов, их оплодотворение в лаборатории, введение эмбрионов в матку через цервикальный канал.
- **Перенос гамет в маточные трубы** – в маточную трубу помещаются ооциты и сперма.
- **Перенос зиготы в маточные трубы** – в маточную трубу помещаются оплодотворённые ооциты.
- **Перенос эмбриона в маточные трубы** – в маточную трубу помещается делящийся эмбрион.
- **Перенос ооцитов и спермы в брюшную полость.**

1. Отбор пациентов для ЭКО.

Показания:

- Тяжёлые поражения дистальных отделов маточных труб.
- Непроходимость проксимальных отделов маточных труб при отсутствии беременности в течение 6 месяцев после попытки лечения введением баллона или канюли в маточные трубы.
- Отсутствие беременности после реконструктивных операций на маточных трубах в течение 2 лет.
- Непроходимость маточных труб после реконструктивных операций.

Помните: гидросальпинкс больших размеров следует удалить перед началом ЭКО.

Супружеские пары перед циклом ЭКО следует **обследовать на ИППП:** ВИЧ – инфекцию, вирусы гепатита В и С, цитомегалии, сифилис, гонорею, хламидиоз.

У курящих вероятность достижения беременности при ЭКО снижается вдвое.

Для женщин в возрасте до 35 лет частота успешной беременности на один цикл ЭКО достигает не менее 30%, для женщин 40 лет и старше – не более 10%.

2. Методика.

а. Стимуляция созревания ооцитов.

- В середине лютеиновой фазы цикла начинается введение ГтРГ, а введение ГТ – после очередных менструаций.
- При нерегулярных менструациях применяются КОК в течение 1 – 2 циклов.
- Перед введением ГТ необходимо проведение УЗИ для исключения наличия фолликулов диаметром более 15 мм (10% случаев).
- ГТ вводятся после исчезновения фолликулов или уменьшения их размеров менее 15 мм в диаметре.
- Стандартная начальная доза ГТ составляет 225-300 МЕ/сутки, для молодых женщин или при СПКЯ – 75-150 МЕ/сутки.
- Дозы могут изменяться в соответствии с данными измерения Э2 и УЗИ.
- Клиническая эффективность различных препаратов ГТ одинакова.
- При использовании любого препарата частота неэффективности ГТ для стимуляции созревания ооцитов составляет примерно 10-15%. Данную ситуацию можно предвидеть (см. выше).
- Данная ситуация практически необратима, несмотря на:
 - увеличение дозы ГТ.
 - применение микродоз ГтРГ (1/50 от стандартной) на 2-3 день менструаций.
 - снижение дозы ГтРГ для частичного сохранения активности гипофиза.
 - отказ от введения ГтРГ и применение только ГТ или их сочетания с кломифеном при однократном введении ГтРГ в середине цикла для предотвращения преждевременной овуляции.
 - применение гормона роста одновременно с ГТ.

б. Оценка ответа яичников.

- **Цель стимуляции яичников** – рост одного фолликула не менее 18 мм в диаметре и 3-4 фолликулов с диаметром не менее 14 мм, при этом уровень Э2 составляет примерно 200 пкг/мл. на один “большой” фолликул.

- Для окончательного созревания фолликула в этот момент проводится **введение ХГ** в дозе 5000-10000 МЕ.
- Контрольные размеры фолликулов, их число и уровень Э2 **являются индивидуальными** для каждого учреждения, где проводится ЭКО.
- **Подъём уровня прогестерона** перед введением ХГ не влияет на частоту беременности в цикле ЭКО, т. к. в норме он **предшествует пику ГТ и овуляции**.
- **Признаки гиперстимуляции яичников** (см. выше): появление в яичниках более 25 “больших” фолликулов и содержание Э2 в крови более 4000 пкг/мл.

Как поступить?

- считать цикл неудачным и не вводить ХГ
- ввести ХГ и провести забор ооцитов, подвергнув их криоконсервации, для введения в другом цикле
- прекратить введение ГТ и ждать снижения уровня Э2 до 2500-3000 пкг/мл, после чего ввести ХГ и произвести забор ооцитов с последующим оплодотворением и переносом в полость матки

Как предупредить?

- снизить начальную дозу ГТ
- для поддержки лютеиновой фазы вместо ХГ использовать прогестерон
- забор ооцитов из яичника снижает вероятность СГЯ

c. **Забор ооцитов из яичника** проводится под УЗ – контролем через 34-36 часов (но не более 39 часов) после введения ХГ.

d. Культивирование и оплодотворение ооцитов.

- Большинство сред для культивирования ооцитов содержат белок, источником которого являются: сыворотка крови матери, сыворотка крови пуповины, сывороточные глобулины или альбумин.
- Возможно культивирование ооцитов на средах, не содержащих белок, или на монослойных эпителиальных клетках яйцеводов коров.
- Сперма (по 50 000 спермиев в каждую чашку Петри) добавляется в среду культивирования ооцитов через 4-6 часов после их забора из яичника.
- Через день после инсеминации проводится оценка результатов оплодотворения ооцитов (присутствие 2 пронуклеусов): оплодотворяются примерно 65-80% “зрелых” ооцитов.
Важно отделить ооциты (6%), содержащие 3 и более пронуклеусов, что указывает на проникновение в ооцит более одного спермия.
- “Избыток” эмбрионов на стадии пронуклеусов подвергается криоконсервации, после которой выживают 2/3 эмбрионов.

e. Перенос эмбриона.

- Возможен на любой стадии развития: от пронуклеуса до бластоцисты
- Обычно проводится на стадии 8-10 клеток примерно через 72-80 часов после забора ооцитов.
- Перенос в матку более одного эмбриона увеличивает вероятность зачатия.
- Частота многоплодия при ЭКО достигает 35%.
- Для уменьшения частоты многоплодия рекомендуется перенос не более 2 эмбрионов. С учётом возраста женщины: до 35 лет - не более 3, в 35-40 лет – не более 4, более 40 лет – не более 5 эмбрионов.
- Постельный режим после переноса эмбриона не повышает частоту зачатия.

- Поддержка лютеиновой фазы цикла (см. выше).
- Первое количественное измерение ХГ проводится через 12 дней после переноса и далее, при положительном результате, с интервалом в 3 дня.
- Через 5 недель после переноса эмбриона проводится влагалищное УЗИ. Подтверждением успеха является регистрация сердцебиения эмбриона. При его отсутствии исследование повторяется через неделю.

3. Результаты ЭКО.

- Многие клиники достигли частоты беременности, закончившейся родами, в 35% за один цикл ЭКО. В общей популяции – до 30%.
- Частота внематочной беременности составляет 3%.
- Частота самопроизвольных аборт при клинически подтверждённой беременности составляет 20%.
- Частота врождённых уродств не повышается, а дети растут и развиваются нормально. Вероятность беременности снижается после 3 циклов ЭКО.
- После 6 циклов ЭКО половина женщин имеет беременность, закончившуюся родами.
- Отсутствие успеха при ЭКО не исключает последующей самопроизвольной беременности.
- Результаты методик, связанных с переносом в маточную трубу гамет или ооцитов: частота родов, внематочной беременности, многоплодия, идентичны таковым при ЭКО.
- При эндометриозе частота беременности после ЭКО не зависит от тяжести заболевания и сравнима с таковой при непроходимости маточных труб после воспалительных процессов органов малого таза.

4. Генетического исследование эмбриона перед его переносом в матку.

Методики:

- Исследование полярного тельца. Метод технически очень труден
- Биопсия на стадии бластоцисты (5-6 дневный эмбрион): исследование клеток будущей плаценты. Перенос эмбриона на данной поздней стадии развития связан с низкой частотой беременности.
- Биопсия на стадии бластомера: забор и исследование одной клетки у эмбриона, имеющего 6-8 клеток. Используется методика ПЦР и флуоресцирующие метки, специфичные для хромосом 13, 18, 21, X и Y. Исследование не влияет на имплантацию эмбриона, безопасно для будущего плода, и длится не более 8 часов.

Возможности:

- Успешная диагностика дефекта одного гена (не менее 20 врождённых заболеваний): кистозный фиброз, мышечная дистрофия Дюшенна, гемоглобинопатии, гемофилия, болезнь Тея-Сакса и другие.
- Определение пола эмбриона при высоком риске наследственных заболеваний, связанных с X-хромосомой.
- Методика генетического исследования сложна и доступна немногим лечебным учреждениям.

Х. Возможности лечение мужского бесплодия.

1. **Интрацитоплазматическая инъекция спермы (ИЦИС)** – одного спермия.
2. **Экстракция спермы из яичек.**
3. **Аспирация спермы из придатка яичка.**

ИЦИС:

1. Частота беременности равна или несколько ниже, чем в норме.
2. Частота беременности не зависит от данных анализа качества спермы.
3. Возможно лечение:
 - азооспермии и выраженной олигоспермии
 - бесплодия при наличии антиспермальных антител
 - отсутствия оплодотворения при нормальных показателях анализа спермы
 - необъяснимого бесплодия, не поддающегося другому лечению
4. Повышается частота преждевременных родов, задержки роста плода, перинатальной смертности.
5. Все мужчины-кандидаты на ИЦИС должны проходить генетическое обследование.
 - Аномалии хромосом выявляются у 5-7% бесплодных мужчин
 - При выраженной олигоспермии у 7-10% мужчин выявляются делеции длинного плеча Y хромосомы.

XI. Литература.

1. Advances in Fertility Treatment: Report From the 58th Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine. October 12-17, 2002; Seattle, Washington.
2. Diagnosis and management of infertility. National Guideline Clearinghouse (NGC). Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2001. 47 p.
3. Farquhar C.M., Williamson K., Gudex G., et all. A Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Ovarian Diathermy Versus Gonadotropin Therapy for Women With Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome. // Fertil. Steril. 2002. V.78(2).P.404-411.
4. Heard M.J., Pierce A., Carson S.A., Buster J.E. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. // Fertil. Steril. 2002. V. 77. P.669-673.
5. Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology// Ed. by M. E. Rivlin, R. W. Martin - 5th edition, 1999.
6. Novak's gynecology// Ed. by J. S. Berek.-12th edition,1996.
7. Penzias. HCG vs recombinant HCG and LH. // Program and abstracts from The 3rd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Presented June 22, 2002; Washington, DC.
8. Rosenwaks Z. Is IVF the answer for infertility-stage/success rates? // Program and abstracts from The 3rd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Presented June 21, 2002; Washington, DC.
9. Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility.-6 edition,1999.
10. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics// Ed by N. C. Lambrou, A. N. Morse, E. E.Wallach - 1999.
11. The management of infertility in secondary care. London: RCOG Press; 1998. 148 p. (Evidence-based clinical guidelines; no. 3).
12. The management of infertility in tertiary care. London: RCOG Press; 2000. 121 p. (Evidence-based clinical guidelines; no. 6).