



Лабораторная диагностика репродукции и фертильности

***Профессор кафедры биохимии и молекулярной
биологии с курсом клинической лабораторной
диагностики, доктор мед. наук Радзивил Т.Т.***

Масштаб проблемы



- **Бесплодие в семье – 15-20% супружеских пар**
- **Привычное невынашивание беременности – 5-8% супружеских пар**
- **Синдром поликистозных яичников – 6-15% женщин**
- **Неклассическая форма адреногенитального синдрома – 2% женщин (1:55)**
- **Снижение фертильности у мужчин – 5-8%**

Масштаб проблемы



- *По данным ВОЗ частота бесплодного брака составляет **10-15%** от числа супружеских пар*

- *Не более **40%** бесплодных пар могут рассчитывать на беременность, **60%** останутся **бесплодными!***

- **Считается, что без применения контрацептивов беременность наступает при ведении регулярной (два-три раза в неделю) половой жизни в течение 1 года у 75% супружеских пар (Southam, 1960)**
- **Бесплодной супружеской парой считается та, у которой при желании иметь ребенка при активной половой жизни без применения контрацептивных средств зачатие не наступает на протяжении 12 месяцев**



Масштаб проблемы



Принято считать, что мужское и женское бесплодие приблизительно с равной частотой распространены в популяции, и примерно столько же составляют сочетанные формы - около 30-35%

Причины женского бесплодия

- *Эндокринные факторы – 35-40%*
- *Трубный и перитонеальный факторы – 20–30%*
- *Иммунологические факторы – 20%*
- *Шеечный фактор – 5%*
- *Приблизительно в 10-15% случаев причина бесплодия остается невыясненной*



Задачи лабораторной диагностики при исследовании маркеров репродуктивной функции

- *Постановка диагноза*
- *Помощь клиницисту в выборе лечебной стратегии*
- *Мониторинг терапии*



Репродукция человека



Это физиологическая функция, необходимая для сохранения человека как биологического вида

Процесс размножения у человека начинается с зачатия (оплодотворения), т.е. с момента проникновения мужской половой клетки (сперматозоида) в женскую половую клетку (яйцо, или яйцеклетку). Слияние ядер этих двух клеток - начало формирования нового индивида.

Человеческий зародыш развивается в матке женщины во время беременности, которая длится **265-270 дней** и заканчивается родами

Фертильность



Фертильность – одна из старейших составляющих репродуктивной системы мужчины и женщины, определяющая возможность зачатия ребенка

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

Основными условиями для успешного зачатия являются:

- Циклическое высвобождение яйцеклетки из фолликула (овуляция)
- Попадание способной к оплодотворению яйцеклетки в функционирующую маточную трубу
- Достаточное количество подвижных сперматозоидов в эякуляте, сконцентрированном в непосредственной близости от цервикального канала
- Благоприятные условия в шейке и теле матки, обеспечивающие активное продвижение сперматозоидов по направлению к маточным трубам
- Обеспечение благоприятных условий для слияния женской и мужской половых клеток внутри маточной трубы и для имплантации зиготы в эндометрий



Яйцеклетка - самая большая клетка в организме человека

Сперматозоид – самая маленькая клетка в организме человека

Овуляция у человека происходит спонтанно (примерно за 14 дней до менструации), индуцировать её ничто не может, а беременность наступает в течение **20 часов** после овуляции



Яичник новорожденной девочки содержит от 700 тыс.- до 2 млн незрелых яйцеклеток. К моменту половой зрелости остается несколько десятков тысяч

Яйцеклетки заключены в фолликулы
Зрелый фолликул граафов пузырек разрывается, высвобождается яйцеклетка

Вскрывшийся фолликул превращается в жёлтое тело, которое начинает производить большое кол-во эстрогенов

Овуляция – приходится на 14-й день цикла

Если оплодотворение не произошло, желтое тело подвергается обратному развитию. Его срок жизни-14 дней

Обычно в течение всего репродуктивного периода жизни из яичников высвобождается приблизительно **400** способных к оплодотворению **яйцеклеток**, остальные подвергаются **атрезии**

*Функциональная активность
репродуктивной системы осуществляется
гормонами*

***Гормоны** - продукты секреции эндокринных желез, выделяющиеся прямо в кровоток и обладающие высокой физиологической активностью. Это связующие субстанции, имеющие различную химическую природу*



Гормоны репродукции

- ***Гонадотропины***
- ***Пролактин***
- ***Половые гормоны***

Синтез и секреция гонадотропинов регулируется:

- ***Гипоталамусом***
- ***Стероидными гормонами***
- ***Ингибином***



Гормоны репродукции



- **В гипоталамусе** вырабатывается гонадотропин-рилизинг фактор или люлиберин, который стимулирует выработку гонадотропинов гипофизом
- **Стероидные гормоны**, вырабатываемыми половыми железами, по механизму обратной связи, оказывают влияние на гипоталамус и гипофиз, активируя или подавляя, в соответствии с фазой цикла, секрецию гонадотропинов.
- **Ингибин**, существование, которого долго не могли доказать угнетает секрецию ФСГ. У женщин он синтезируется в фолликулах, у мужчин в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли). У женщин по мере старения отмечается снижение концентрации ингибина, и когда число созревающих фолликулов в яичниках становится ниже определённого порога, наблюдается падение ингибина, что ведёт по механизму отрицательной обратной связи к **повышению ФСГ.**

Регуляция синтеза гормонов репродуктивной системы



Гонадотропины

ФСГ= фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин

Место синтеза: передняя доля гипофиза

Органы - мишени: яичники, семенники

ЛГ= лютеинизирующий гормон, лютропин

Место синтеза: передняя доля гипофиза

Органы - мишени: яичники, семенники



Гонадотропины имеют *пульсирующую (почасовую)* секрецию и зависят от фазы менструального цикла у женщин

Функции ФСГ

- У женщин

- Стимулирует созревание фолликулов яичников
- Усиливает выделение эстрогенов

- У мужчин

- Контролирует рост и функцию семенных канальцев, в особенности сперматогенез в клетках Сертоли

Тестостерон и эстрогены оказывают ингибирующий эффект на секрецию гонадотропинов



Функции ЛГ

- У женщин
- Стимулирует овуляцию и активизирует в клетках яичников синтез эстрогенов и прогестерона
 - У мужчин
- Стимулирует биосинтез тестостерона в клетках Лейдига семенников



ФСГ ↑ на 5-й день цикла, под его влиянием происходит созревание фолликула, содержащего яйцеклетку



ЛГ ↑ на 10-й день цикла, под его влиянием фолликул разрывается, высвобождая яйцеклетку

Вскрывшийся фолликул в яичниках превращается в *жёлтое тело* → производит эстрогены и прогестерон
↑ ПГ тормозит ЛГ и ФСГ



Если не произошло оплодотворение, то жёлтое тело подвергается обратному развитию, синтез ПГ ↓, эндометрий отторгается → *менструация и запускается следующий цикл*

Изменение концентрации ФСГ

Повышение

- **Первичный гипогонадизм**

- **Недоразвитие яичников и яичек**

- **Менопауза**

- **После кастрации**
- **Алкоголизм**
- **Бронхиты**

Снижение

- **Дисфункция гипоталамуса и гипофиза**

- **Поликистоз яичников**

- **Неврогенная анорексия**

- **Гиперпролактинемия**
- **Тяжёлые заболевания**

Изменение концентрации ЛГ

Повышение

**При первичной дисфункции
половых желёз**

**Синдром поликистоза
яичников**

**Перед овуляцией за 12-24
часа и удерживается в
течение дня**

Аденома гипофиза

Менопаузе

Снижение

**Дисфункция гипофиза или
гипоталамуса**

Тяжёлый стресс

**Нарушения всасывания в
кишечнике
Изолированный дефицит
гормона**

Неврогенная анорексия

Тяжёлые заболевания

Показания к проведению исследований на ФСГ/ЛГ

- **Женщины детородного периода**
- **Нарушения менструального цикла и аменорея**
- **Бесплодие**
- **Недостаточность яичников**
- **Синдром поликистоза яичников**
- **Анорексия**
- **Девочки пубертатного периода**
- **Гипофизарная недостаточность**
- **Преждевременное половое созревание**
- **Замедленное половое созревание**
- **Недостаточность яичников**
- **Анорексия**



Показания к проведению исследований на ФСГ/ЛГ (продолжение)

Женщины в менопаузе

- Метроррагия
- Гормональная заместительная терапия

Мужчины

- Гипофизарная недостаточность
- Азооспермия, олигоспермия

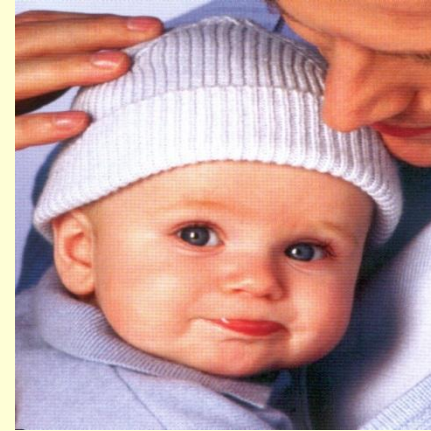


Интерпретация результатов

**↑ФСГ, ↑ЛГ ↓эстрадиол, ↓ПГ –
отсутствует функция яичников**

**↓ФСГ, ↓ЛГ, ↓Э, ↓ПГ – нарушения на
гипоталамо-гипофизарном уровне**

**↑ЛГ, N ФСГ – при синдроме поликистоза
яичников (синдром Штейна-Левенталья)**

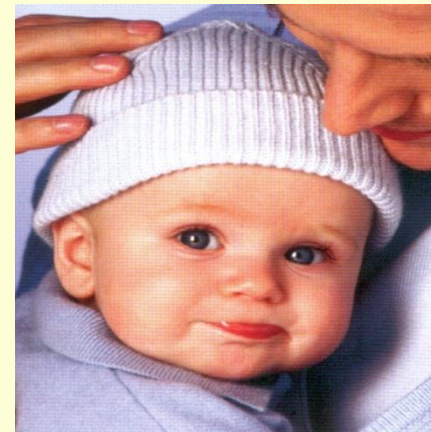


Интерпретация результатов

↑ФСГ, ↑ЛГ – менопауза


↓ФСГ, ↓ЛГ у женщин в менопаузе – при эстрогенпродуцирующих опухолях

↑ФСГ у мужчин указывает на первичную тестикулярную недостаточность






Особенности взятия крови

- Уровни гонадотропинов не имеют циркадного ритма и поэтому нет необходимости брать кровь натощак
 - Результаты единичных анализов следует считать **приблизительными**
 - При сохранённом менструальном цикле однократное определение гонадотропинов может проводиться только в пробе крови, взятой в раннюю фолликулиновую фазу **(2-3-4 день цикла)**
 - Определение можно проводить как в сыворотке крови, так и в плазме
- 




Особенности взятия крови

- При обследовании женщин с аменореей всегда следует учитывать возможность спонтанной беременности, наступившей незаметно для пациентки
 - Поэтому проведение теста на беременность – необходимый этап предварительного обследования
 - Приём гормональных контрацептивов *снижает уровень гонадотропинов в крови и блокируют овуляторный пик ЛГ*
 - Вследствие пульсового характера секреции ФСГ и ЛГ при состояниях, приводящих к понижению выделения этих гормонов, необходимо проанализировать 3 пробы крови с интервалом 30 минут
- 



Особенности взятия крови

- *Таким образом, определение гонадотропинов в крови позволяет чётко дифференцировать гипо-, гипер-, или нормогонадотропные состояния, центральную форму преждевременного полового развития, дисгенезию гонад лиц обоего пола*
- 

Пролактин



- **Место синтеза:** передняя доля гипофиза (также децидуальная оболочка и эндометрий)
 - **Орган - мишень:** **молочные железы**
- Основная физиологическая функция пролактина – **запуск и поддержание процесса лактации**
- **Высокие уровни эстрогенов стимулируют секрецию пролактина, а низкие ингибируют**
- **Новорожденные имеют относительно высокий уровень пролактина, который снижается в течение первых месяцев жизни**
- **Если женщина не кормит грудью, уровень пролактина приходит в норму в течение 4 недель, у кормящих он снижается медленнее, т.к. кормление стимулирует его секрецию**

Пролактин



- Это «стрессорный» гормон
- Секреция гормона имеет выраженный **циркадный ритм**, макс. выброс ночью
- Повышение его концентрации может наблюдаться на фоне отсутствия патологического процесса в организме

Физиологические причины ↑ ПРЛ:

Сон, физические упражнения, лактация, беременность, стресс, овуляция, новорожденные, подготовка и процесс взятия крови

Необходимо проведение 3-х кратного исследования в крови ПРЛ,

Кровь берется через 3 часа после пробуждения

Пролактин



- частота **гиперпролактинемии** при бесплодии составляет **20-40%**
- имеет место чёткая корреляция между размером опухоли и уровнем пролактина в крови
- уровни пролактина в крови пациенток с **макроаденомами** настолько высоки (**>20000 ед.**), что позволяют поставить предварительный диагноз до обследования состояния турецкого седла

Гиперпролактинемия

- Ослабляет функцию гонад обоих полов
- **У женщин** она вызывает нарушения менструального цикла вследствие недостаточности лютеиновой фазы, **олигоменорею, аменорею, которая может сочетаться с галактореей**
- **У мужчин** она сопровождается потерей либидо или импотенцией, **вызывает гинекомастию, ожирение, уменьшение плотности кости**



Показания к проведению исследований на пролактин

Женщины детородного периода

ПНарушения менструального цикла и аменорея

ПБесплодие

ПНедостаточность гипофиза

ПНарушение лактации

ПГалакторрея

ПЗаместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

Мужчины

ПТестикулярная недостаточность

ПАзооспермия, олигоспермия

ПГалакторрея

ПАнорексия

ПНедостаточность гипофиза

ПЗаместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

ПЗамедленное половое созревание



Пролактин

Общий пул ПРЛ состоит из нескольких форм:

- **Низкомолекулярный ПРЛ** (нмПРЛ), обладает высокой биологической активностью – **50-90%**
- **Высокомолекулярный ПРЛ** (вмПРЛ, big) – неактивная форма -**5-25%**
- **Макропролактин** (мПРЛ, big-big) – малоактивная форма – **9-21%**



Пролактин

Общий ПРЛ ↑, но симптомов нет, то в крови в основном преобладает **вмПРЛ (до 80-90% от общего количества гормона) или **мПРЛ**. Это состояние расценивается как **гиперпролактинемия**, наблюдение за больным**

При наличии классических симптомов гиперпролактинемии в крови преобладает **нмПРЛ. Больные требуют лечения**



Половые стероиды



- Эстрогены
 - Эстрадиол

 - Гестагены
 - Прогестерон

 - Андрогены
 - Тестостерон
- Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-S)

 - **Органы-мишени:** матка, влагалище, вульва, молочные железы, простата, семенные пузырьки

✓ Основной стероидной гормон **Эстрадиол**

- ✓ **Синтезируется графовым пузырьком яичников, а также в меньшем количестве плацентой, надпочечниками и яичками**
- ✓ **Ускоряет рост трубчатых костей в длину, затем вызывает остановку роста**
- ✓ **Играет ключевую роль в формировании и развитии женских половых органов и вторичных половых признаков**
- ✓ **98% Э циркулирует в связанном состоянии в основном с сексстероидсвязывающим глобулином**



Скорость синтеза эстрадиола отражает качество созревающих фолликулов

Эстрадиол

- **В менопаузе синтез эстрогенов затухает и их уровень в сыворотке снижается до очень низких значений**
- **У мужчин до 50 лет 20% эстрадиола синтезируется яичками, 60% образуется в процессе ароматизации тестостерона**
- **После 50 лет доля эстрадиола, синтезируемая яичками возрастает вследствие резкого снижения секреции андрогенов корой надпочечников**



Эстрадиол

- Эстрадиол **стимулирует** развитие первой фазы овариального цикла
- Во время первой фазы цикла увеличение концентрации эстрадиола приводит к активной секреции ЛГ, который стимулирует овуляцию
- Во время беременности концентрация эстрадиола увеличивается
- Для женщин уровень Эстрадиола имеет диагностическое значение при оценке функции яичников, аменорее, нарушениях менструального цикла, опухолях, вырабатывающих эстрогены, контроле за лечением бесплодия, остеопорозе



Эстрадиол

- У мужчин до 90% эстрогенов образуется в результате конверсии **тестостерона** путём ароматизации
- Этот процесс происходит в жировой ткани и у мужчин с избытком жировой ткани имеется риск **субфертильности** вследствие гормонального дисбаланса, который проявляется **низким** уровнем **Тестостерона** и **высоким Эстрадиола**
- Избыток Э у мужчин приводит к подавлению продукции ФСГ, что ведёт к недостаточности сперматогенеза



Эстрадиол

- **Гиперсекреция Э** может быть вызвана изменениями в метаболизме гормона вследствие нарушений функции печени (при алкоголизме) или при наличии опухолей, секретирующих эстрогены
- Для выявления избытка эстрогенов используется коэффициент **T/Э**, который должен быть **выше 10**
- Исследование Э проводится в **лютеиновую фазу**



Показания к проведению исследований уровня эстрадиола

Девочки пубертатного периода

Замедленное половое созревание

Овариальная недостаточность

Анорексия

Женщины детородного периода

Нарушения менструального цикла

Овариальная недостаточность

Бесплодие

Поликистоз яичников

Женщины в менопаузе

При назначении гормональной заместительной терапии

Менопаузная метроррагия

Опухоли яичников и надпочечников



Показания к проведению исследований уровня эстрадиола (продолжение)

Мужчины

Азооспермия, олигоспермия

Опухоли

Заболевания печени

Недостаточность гипофиза

Заместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

Замедленное половое созревание

Недостаточность яичников

Анорексия




Прогестерон

- Женский стероидный гормон
- Синтезируется жёлтым телом яичников у небеременных женщин
- У беременных женщин вырабатывается плацентой
- Способствует пролиферации слизистой матки, облегчает имплантацию оплодотворённого яйца
- ✓ После оплодотворения понижает чувствительность матки к веществам, вызывающим её сократительную деятельность
- ✓ Для выявления возможной недостаточности жёлтого тела желательно 2-3-х кратное определение концентрации прогестерона с интервалом 1-2 дня до и после лютеиновой фазы





Прогестерон

- ▮ Небольшое количество прогестерона выделяется надпочечниками и яичками
 - ▮ Определение концентрации прогестерона используется для верификации овуляции
 - ▮ 10-кратное увеличение концентрации прогестерона в крови во вторую фазу цикла по сравнению с базальным уровнем свидетельствует о произошедшей овуляции
 - ▮ Уровень ПГ достигает своего максимума за 7 дней до начала менструации, поэтому исследование его проводят **на 21 день цикла**
- 



Прогестерон

Для характеристики второй фазы цикла имеет значение определение и прогестерона и эстрадиола, т.к. именно совместное действие гормонов обеспечивает подготовку эндометрия к имплантации blastocysts

Постепенное физиологическое повышение прогестерона наблюдается при беременности в сроках от 9 до 32 недель

Снижение гормона наблюдается при гипогонадизме, угрожающем аборте



Показания к проведению исследований на прогестерон

Овариальная недостаточность
Нарушения менструального цикла
Карцинома молочной железы

Повышение



Опухоли яичников
Беременность от 9 до 23 недель
(физиологическое увеличение)
Врождённая гиперплазия
надпочечников

Снижение



Гипогонадизм
Угрожающий аборт



Тестостерон

Синтезируется клетками Лейдига семенников у мужчин; у женщин - корой надпочечников и яичниками

97-98% ТС циркулирует в связанном состоянии

Основным связывающим белком является сексстероид-связывающий глобулин и альбумин

биологической активностью обладает свободный ТС

контролирует сперматогенез, функцию простаты и потенцию

у обоих полов стимулирует либидо, влияет на вторичные половые признаки и голос



Тестостерон

Секреция этого гормона резко снижается у обоих полов после 50-60 лет



Нормальная секреция тестостерона необходима для поддержания функции воспроизведения у мужчин

Недостаток андрогенов у мужчин может вызвать замедленное половое развитие, бесплодие и импотенцию

Тестостерон

- *Гиперсекреция андрогенов у женщин может быть причиной гирсутизма часто в сочетании с олигоменореей, аменореей и бесплодием*
- *В случае тестикулярной феминизации пациенты имеют женский тип, слабый рост волос на лобке, хорошо развитые яички, расположенные либо в паху либо в брюшной полости*
- *Уровень тестостерона при этом соответствует нормальному мужскому уровню*
- *У мужчин причинами низкого тестостерона могут быть длительный алкоголизм, стресс и физическое истощение.*



Тестостерон

- Уровни тестостерона меняются в течение дня и поэтому необходимо брать пробы крови 3 раза в течение часа в 8-10 часов утра и анализировать смешанную пробу*
- У женщин Т исследуют на 3-7 день менструального цикла*
- У женщин отмечен циркадный ритм тестостерона*
- Уровень тестостерона у женщин достигает своего максимума в ранние утренние часы*
- Повышенный уровень тестостерона у женщин может иметь надпочечниковое или овариальное происхождение, для диффдиагностики используют ДГЭА-С*



Показания к проведению исследований на тестостерон

Пубертатный период

Тестикулярные нарушения у мальчиков

Овариальные нарушения у девочек

Замедленное половое созревание

Женщины

Гирсутизм

Тестикулярная феминизация

Опухоли яичника, продуцирующие тестостерон

Поликистоз яичников

Нарушение менструального цикла

Бесплодие

Мужчины

Тестикулярная недостаточность

Бесплодие

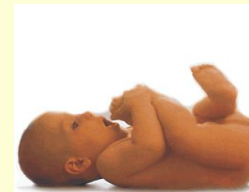
Импотенция

Гинекомастия



Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)

- Синтезируется 95% корой надпочечников и 5% яичниками
- Содержание ДГЭА-С в крови является **маркёром синтеза андрогенов надпочечниками**
- **Не имеет циркадного ритма**
- Низкие уровни гормона характерны для гипофункции надпочечников
- Высокие уровни – для аденомы или карциномы, некоторых случаев гирсутизма у женщин
- **Секреция ДГЭА-С - маркёр синтеза андрогенов надпочечниками**
- **Повышенная концентрация его наблюдается только при гиперандрогении надпочечникового происхождения**



Показания к проведению исследований на дегидроэпиандростерон сульфат

- Опухоли надпочечников*
- Дифференциальная диагностика овариальных нарушений*
- Остеопороз*
- Задержка полового развития*



Патология

✓ Гиперсекреция андрогенов может быть яичникового или надпочечникового происхождения

✓ $\uparrow T$ и \uparrow ДГЭА-С – указывают на избыток андрогенов надпочечникового происхождения

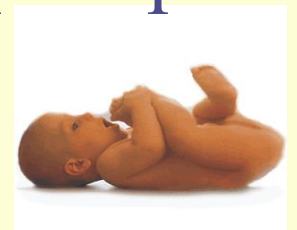
✓ $\uparrow T$ при N ДГЭА-С - указывают на избыток андрогенов овариального происхождения


✓ N T и N ДГЭА-С – при клинически выраженном гиперандрогенизме указывают на повышение свободного тестостерона вследствие снижения связывающей ёмкости секссвязывающего глобулина



Сексстероид-связывающий бета-глобулин (SHBG)

- связывает Т, Дигидротестостерон и в меньшей степени эстрадиол
- защищает связанные стероиды от инактивации и регулирует их биологическую активность
- для характеристики свободного ТС иногда используют индекс свободного ТС, который равен общ. ТС/ SHBG





Сексстероид-связывающий бета-глобулин (SHBG) используется

■ Для правильной интерпретации результатов тестостерона и эстрадиола

■ Для исследования баланса андрогенов и эстрогенов при половых дисфункциях

■ Для оценки периферического действия гормонов, регулирующих выработку SHBG (главным регулятором синтеза является инсулин)





Изменение концентрации SHBG

Повышение

- стресс
- эстрогены

- возраст для мужчин

- беременность


- высокие концентрации углеводов
- Алкоголизм

Снижение

- ожирение
- глюкокортикоиды

- ПРЛ, тестостерон, гормон роста

- менопауза у женщин

- заболевания печени и почек
 - прогестерон
- 

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

- **Продуцируется плацентой и некоторыми опухолями**
ХГЧ – это гормон беременности
- **Определяется в крови беременной уже на 8-9 день после оплодотворения**
- **Во время первого триместра беременности каждые 2-3 дня удваивается**
- **Максимальная концентрация достигается на 8-10 недели, затем несколько снижается и остаётся постоянной в течение второй половины беременности**

✓ Это идеальный маркёр для быстрой диагностики беременности



Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

- После аборта или удалении матки уровень ХГЧ возвращается в норму в течение 2-3 недель*
- Если уровень ХГЧ не снижается, это указывает на неполное удаление матки или эктопическую беременность*
- Высокий уровень ХГЧ после миниаборта указывает на продолжающуюся беременность*





Показания к проведению исследований на **ХГЧ**

Беременные женщины

Детекция беременности

Внематочная беременность

Диагностика угрожающего выкидыша

Пузырный занос

Злокачественные опухоли

Хромосомные aberrации плода

Женщины

Тератомы и тератобластомы

Мужчины

Тестикулярные опухоли

Тератомы и тератобластомы



Патология

↓ *ХГЧ* – при внематочной беременности уровень ХГЧ значительно ниже, чем при нормальной беременности в соответствующие сроки

↓ *ХГЧ* - у женщин – при угрожающем или несостоявшемся выкидыше

↑ *ХГЧ* - после 10-ой недели беременности - при пузырном заносе

↑ *ХГЧ* - при злокачественных новообразованиях у женщин и мужчин



Аменорея - наиболее заметный для женщин симптом нарушения менструального цикла

Это полная утрата менструации

Первичная

врождённые дефекты анатомического или гонадального характера

Вторичная

отсутствие у женщин менструаций в течение 6 месяцев (именно она имеет место распространение среди бездетных родителей)



Обследование



Привычный подход:

минимальное гормональное обследование (ПРЛ, тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-гидроксипрогестерон) + УЗИ

Современный подход:

- Комплексное обследование
- Серийное определение гормонов, а не однократного замера, широкое использование функциональных проб
- Сочетание гормонального обследования, биохимического анализа крови и молекулярно-генетического исследования
- Лечение контролируется лабораторными исследованиями

Гормональное обследование

Расширенная панель стероидных гормонов:

- ✓ пролактин
- ✓ тестостерон
 - ✓ эстрадиол
 - ✓ эстрон (риск гиперплазии и рака эндометрия!)
 - ✓ андростендион
 - ✓ 17-ОН-прогестерон
 - ✓ ДГЭА-С
 - ✓ SHBG
 - ✓ эстрадиол/прогестерон в лютеиновую фазу



Нельзя полагаться на однократно полученные результаты

Обследование

Начинают обследование с определения уровня **ПРЛ**

- при \uparrow ПРЛ направляют на выявление опухоли гипоталамуса
- ПРЛ N \rightarrow ФСГ, ЛГ, ПГ, ТС



\uparrow ФСГ, ЛГ
 \downarrow Эстрадиола

Первичное поражение гонад,
ситуация неблагоприятная
для терапии

\downarrow ФСГ, ЛГ

Центральный генез заболевания,
эффективна заместительная
терапия

Алгоритмы обследования пациенток с бесплодием

Бесплодие

Олигоменорея или регулярный цикл

**ФСГ, ЛГ, Пролактин, эстрадиол,
прогестерон**

**↓ эстрадиол,
N ПГ**

Ановуляция

**N эстрадиол,
↓ ПГ**

**Недостаточность
жёлтого тела**

**N ПРЛ, N эстрадиол, N ПГ – неэндокринные
причины бесплодия**



Бесплодие

□ Это не заболевание, а состояние, которое является симптомом многих соматических заболеваний и обследование надо проводить расширенное

□ Специфических маркёров фертильности не существует, единственный маркёр – **беременность**



□ В целом, не более 40 % бесплодных пар могут рассчитывать на беременность, 60 % останутся бесплодными

Бесплодие

Сбор анамнеза, бимануальное и УЗ исследование

Эндокринное обследование

- ФСГ, ЛГ, ПРЛ, СТГ, E2, Т, К, ТТГ, Т3, Т4 в **раннюю фолликулиновую фазу**
- ПГ в **лютеиновую фазу**
- при ↑ базального E2:
- СА-125, СА-19-9, РЭА
- УЗИ репродуктивной системы

Инфекционное

- Мазок на степень чистоты
- Бактериологический анализ отделяемого цервикального канала
- АТ к ВПГ, ЦМВ, токсоплазмозу, краснухе, хламидии



Прямой маркер функции и функционального резерва яичников

• Анти-Мюллеровский гормон

- У женщин начинает секретироваться только с началом полового созревания*
- Место продукции – клетки гранулёзы яичника*
- Контролирует образование первичных фолликулов, подавляя избыточное рекрутирование*
- Используется в комплексной диагностике СПКЯ и ранней менопаузы*
- Вместе с ТС необходим для нормального развития половых органов у эмбрионов мужского пола*



Анти-Мюллеровский гормон

- *Маркер*
 - *Овариального резерва*
 - *Овариального старения*
 - *Овариальной дисфункции*
 - *Овариального ответа*
- *Уровень коррелирует с количеством антральных фолликулов в начале цикла*
- *Снижение: снижение ответа на стимуляцию овуляции и шансов успеха ЭКО*
- *При СПКЯ – повышение уровня*



Определение комбинации маркёров (тройной тест)

- *Ингибин В*
- *АМН*
- *ФСГ на 3-ий день цикла*

Эта комбинация маркёров на сегодняшний день является наиболее достоверным тестом для оценки овариального резерва – отражением точного числа функционально активных фолликулов в яичниках женщины. Это позволяет контролировать репродуктивную функцию.



Иммунологическая несовместимость партнеров

- *В 10% всех случаев бесплодных браков ни у одного из супругов не обнаруживается никаких заболеваний, которые могли бы привести к бесплодию*
- *Причиной бесплодия в таких случаях чаще всего становится иммунологическая несовместимость партнеров, или, иными словами, аллергия женщины к сперматозоидам или другим компонентам спермы мужа*
- *К сожалению, лечение этой формы бесплодия на сегодняшний день является серьезной проблемой для андрологов и гинекологов всего мира, и благоприятного исхода обычным путем можно добиться далеко не всегда*



Пренатальный скрининг

- ◆ идентифицирует женщин с повышенным риском беременности плодом с синдромом Дауна, трисомией 18 или дефектом открытой нервной трубки
- ◆ частота этих патологических состояний в популяции составляет 1-1,5%
- ◆ Для других хромосомных болезней скрининг не специфичен
- ◆ эти методы не являются диагностическими – результаты, полученные при его использовании, **являются вероятностными** и должны быть подтверждены или исключены при дальнейшем специализированном обследовании – УЗИ плода второго уровня и цитогенетическим исследованием плода



Пренатальный скрининг

- ▶ **Риск рождения ребёнка с синдромом Дауна растёт с возрастом женщины**
- ▶ **Для женщин старше 35 лет знание, что она не входит в группу риска, может уменьшить её опасения родить больного ребёнка**
- ▶ **Обследование должны проходить только те женщины, которые желают знать информацию о существовании риска для них родить больного ребёнка**
- ▶ **Женщины, которые не хотят знать информацию о риске патологии плода, не должны проходить обследование**



Базовые методы пренатальной диагностики хромосомных заболеваний

- ❖ *биохимический скрининг*
- ❖ *динамическая эхография (начиная с 1 триместра)*
- ❖ *инвазивная пренатальная диагностика, включая проведение биопсии хориона, амниоцентез, кордоцентез)*

Биохимический скрининг выявляет женщин с повышенным риском беременности плодом с синдромом Дауна (СД, трисомия 21), синдромом Эдварда (трисомия 18) или дефектом открытой нервной трубки.




Пренатальный скрининг

Отклонения уровня биохимического маркёра от нормы у пациенток выражают через кратность медиане.

МЕДИАНА – среднее в ряду упорядоченных по возрастанию значений маркёра при нормальной беременности того же срока гестации.
Обозначается *Mom* (*multiples of median*)





Виды биохимического пренатального скрининга

1. Скрининг 1-ого триместра

2. Скрининг 2-ого триместра

3. Интегральный тест



Цель скрининга 1-ого триместра

- ❖ Хромосомные aberrации плода – трисомия 21 пары хромосом (синдром Дауна) и трисомия 18 пары хромосом (синдром Эдварда)
- ❖ Морфологические дефекты, в частности кардиоваскулярные
- ❖ Акушерские осложнения (угроза выкидыша)



Скрининг 1-ого триместра

Комбинированный тест

► Выполняется на 10-13 неделе беременности, включает: бета -ХГЧ, РАРР-А и NT-УЗИ (затылочный размер плода)

► При СД – уровень РАРР-А в 2 раза меньше, а бета-ХГЧ и NT в 2 раза выше по сравнению с нормой

Ограничения теста: не позволяет обнаружить дефекты нервной трубки



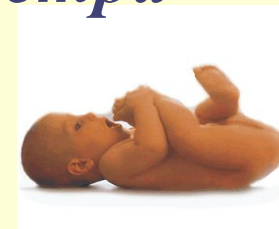
Скрининг 1-ого триместра

- ❖ **PAPP –А** ассоциированный с беременностью плазменный белок ингибирует пролиферативную активность лимфоцитов, обеспечивает подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду
- ❖ При беременности уровень **PAPP-А** резко **увеличивается** за счёт синтеза плацентой
- ❖ При нормально протекающей беременности PAPP значительно возрастает, начиная с 7-ой недели
- ❖ Как показали исследования при трисомии по 21 или 18 хромосоме, а также при других пороках развития уровень **PAPP** **значительно снижен**, особенно в 1 триместре



Цель скрининга 2-ого триместра

- ❖ *Дефекты эктодермы плода (дефекты нервной трубки, дефекты брюшной трубки)*
- ❖ *Хромосомные aberrации плода трисомия 21 пары хромосом (синдром Дауна) и трисомия 18 пары хромосом (синдром Эдварда)*
- ❖ *Акушерские осложнения в ходе 3-его триместра*



Виды пренатального скрининга

Квадро-тест

Срок 15-22 недель (оптимально 16-18)

- **Только одна стадия**
- **АФП**
- **НЭ (эстриол E3)**
- **ХГЧ**
- **Ингибин А**
- **Возраст женщины**



Альфа-фетопротейн

- Гликопротеин, синтезируется желточным мешком плода
- Во 2-ом триместре уровень его растёт 15-24% в неделю при нормально развивающейся беременности
- При беременности плодом с синдромом **Дауна** уровень АФП **уменьшается** и составляет приблизительно 75% от нормы



Причины изменения уровня АФП у матери

Причины повышения

- Внематочная беременность
- Преэклампсия
- Вирусный гепатит
- Первичная карцинома печени
- Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта
- Гибель плода
- Дисфункция плаценты
- Резус-несовместимость


Причины понижения

- Сахарный диабет 1-ого типа
- Хориоаденома
- Хориокарцинома





Неконъюгированный эстриол

- **Фетоплацентарный стероидный гормон, один из эстрогенов**
 - **Синтезируется фетальными печенью, надпочечниками и плацентой**
 - **При нормальной беременности уровень НЭ растёт как АФП, а при синдроме Дауна концентрация его в крови уменьшена в среднем 75% от нормы**
 - **Пониженный уровень Э или его резкое падение свидетельствуют о патологии плода**
- 

Ингибин А

- **Гормон, супрессирующий секрецию ФСГ гипофизом**
- **В течение беременности повышается до 10 недели, затем снижается, и остаётся стабильным с 14 по 25 недели, затем снова растёт до пиковых значений перед родами**
- **Синтезируется плодом, плацентой и плодными оболочками, яичниками**
- **При беременности плодом Дауна ингибин увеличивается в 2 раза**
- **Концентрации маркёров изменяются по срокам гестации только для сроков, уточнённых по УЗИ!**



Скрининг 2-ого триместра

- ❖ *В норме* уровни АФП, ЕЗ ↑ (15 и 24% в неделю)
- ❖ ХГЧ ↓, ингибин А медленно ↓ до 17 недели и медленно ↑ после 17 недель
- ❖ При беременности плодом с СД:
 - уровни АФП, ЕЗ ниже относительно Мом на 75%
 - ХГЧ и ингибин А увеличены в 2 раза



Виды пренатального скрининга

Интегральный тест (скрининг 1-2 триместров)

Выполняется в 2 стадии

**1 стадия между 10-13 неделями гестации
РАРР-А и УЗИ NT**

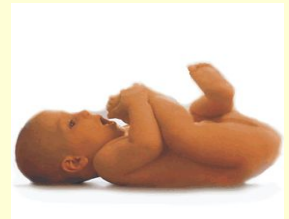
**2 стадия – оптимально на 16 неделе
беременности, но можно сделать и до 22-ой
недели**

АФП, НЭ (Е3), ингибин А, ХГЧ

**Для оценки степени риска используются: 5
биохимических маркеров+NT+возраст
женщины**



- При одновременном использовании 2-х маркёров (АФП и ХГЧ) вероятность синдрома Дауна составляет **59%**
- При определении 3-х маркёров (АФП, ХГЧ, НЭ) – **69%**
- При определении 4-х биохимических маркёров (АФП, ХГЧ, НЭ, ингибин) и с включением в расчёты возраста матери и срока беременности – **79%**



Факторы, влияющие на тест

- ❖ Материнский вес, этническая группа и ЭКО
- ❖ маркёры имеют тенденцию к снижению у полных женщин и к увеличению у хрупких
- ❖ АФП и ХГЧ выше и уровень ингибина ниже у женщин негроидной расы по сравнению с женщинами европейской расы
- ❖ уровни ХГЧ на 10% выше и уровни эстриола на 10% ниже у женщин, забеременевших в результате ЭКО
 - маркёры выше при многоплодной беременности
- ❖ уровни АФП, НЭ и ингибина снижены у женщин с СД 1 типа
- ❖ Влагалищное кровотечение
 - увеличивает уровень маркёров в крови матери. В этом случае анализ отложить на неделю после остановки кровотечения
- ❖ Тест после амниоцентеза
 - уровень АФП может повыситься после амниоцентеза, т.к. возможна трансфузия от плода к матери
- ❖ Предыдущие беременности плодом синдромом Дауна
- ❖ женщина относится к группе риска, в этом случае предлагается сразу амниоцентез



*В том редком случае, если
результаты положительного
теста подтвердятся, за
женщиной остаётся **право
выбора***



Благодарю за внимание!

