



# **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**



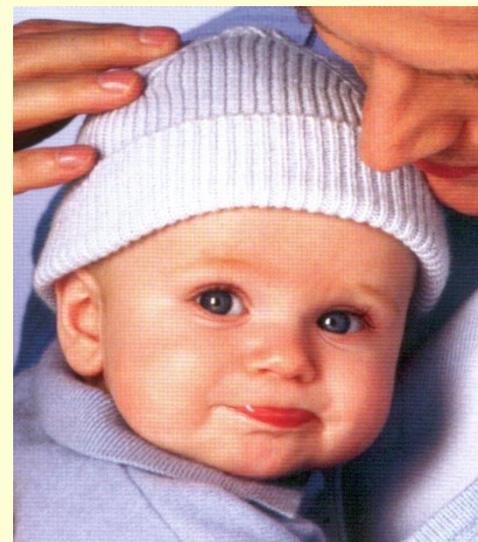
## *Показания к проведению исследований на ФСГ/ЛГ (продолжение)*

### ***Женщины в менопаузе***

- Метроррагия
- Гормональная заместительная терапия

### ***Мужчины***

- Гипофизарная недостаточность
- Азооспермия, олигоспермия

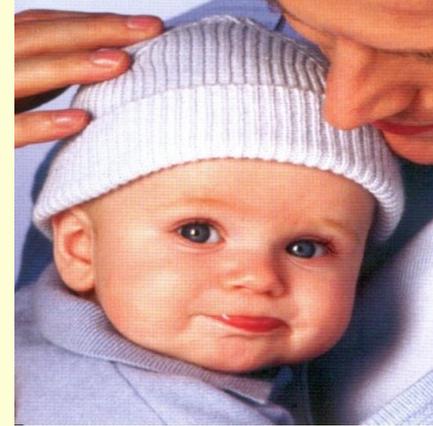


# Интерпретация результатов

**↑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)**



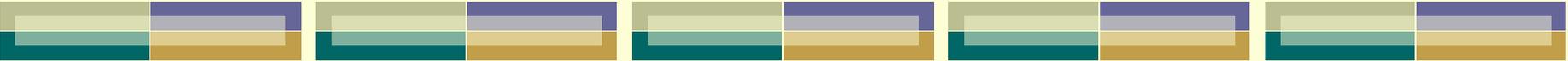
# Интерпретация результатов

**↑ФСГ, ↑ЛГ** – менопауза

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

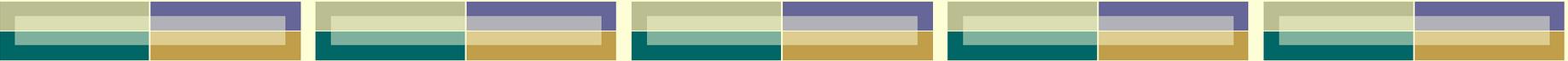
**↑ФСГ** у мужчин указывает на первичную тестикулярную недостаточность





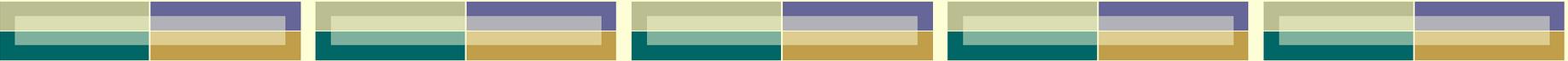
## *Особенности взятия крови*

- 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*

*П Анорексия*

*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**

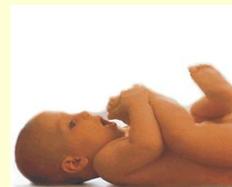
# Эстрадиол

- **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 овариаального 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



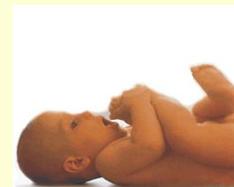
# Эстрадиол

- 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*

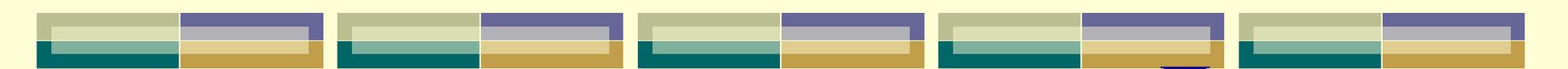
*Анорексия*



# Прогестерон

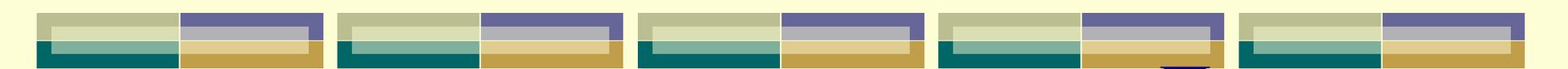
- Женский стероидный гормон
- Синтезируется жёлтым телом яичников у небеременных женщин
- У беременных женщин вырабатывается плацентой
- Способствует пролиферации слизистой матки, облегчает имплантацию оплодотворённого яйца
- ✓ После оплодотворения снижает чувствительность матки к веществам, вызывающим 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

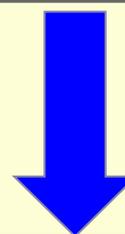
**Овариальная недостаточность**  
**Нарушения менструального цикла**  
**Карцинома молочной железы**

***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

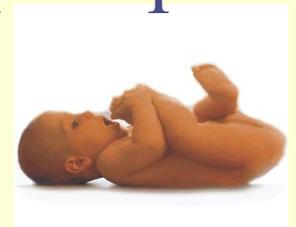
✓  $\uparrow T$  при N ДГЭА-С - указывают на избыток андрогенов овариального происхождения

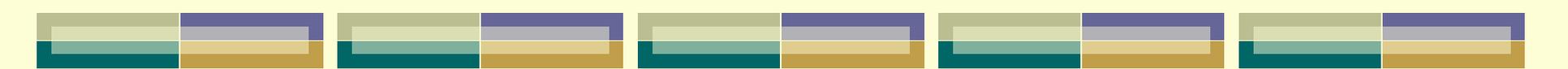
✓ N T и N ДГЭА-С – при клинически выраженном гиперандрогенизме указывают на повышение свободного тестостерона вследствие снижения связывающей ёмкости секссвязывающего глобулина



# 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





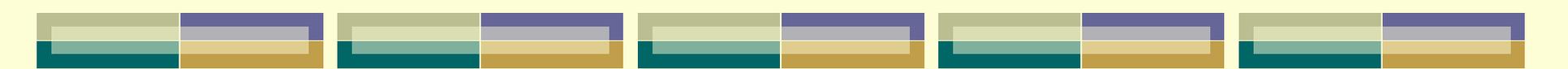
## Сексстероид-связывающий бета-глобулин (SHBG) используется

■ 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**

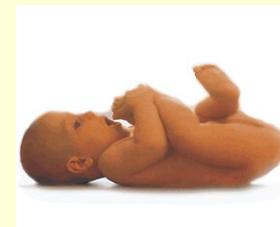
*врождённые дефекты анатомического или гонадального характера*

**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*

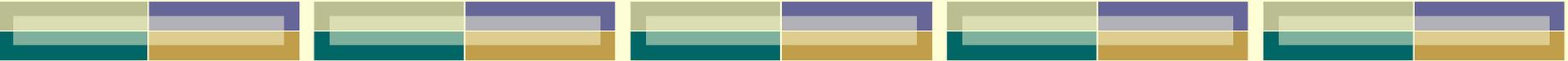


# Определение комбинации маркёров (тройной тест)

- *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.

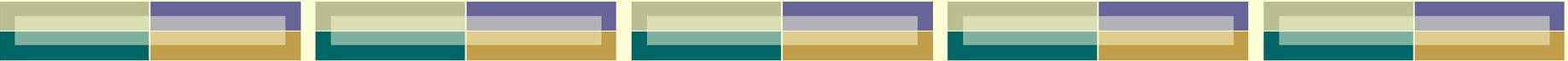


# Пренатальный скрининг

*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*



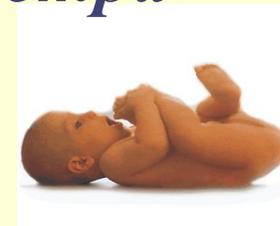
# Скрининг 1-ого триместра

- ❖ **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 Е3)***
- ***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

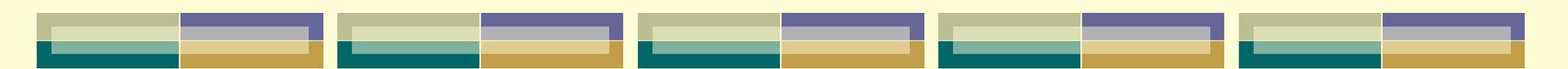
## Причины повышения

- 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!**

