



Лабораторная диагностика репродукции и фертильности

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

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;**
- обеспечение благоприятных условий для слияния женской и мужской половых клеток внутри маточной трубы и для имплантации зиготы в эндометрий.**
- 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.**



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



- 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!**

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**



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.

Яйцеклетка самая большая клетка в организме человека, сперматозоид – самая маленькая.



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

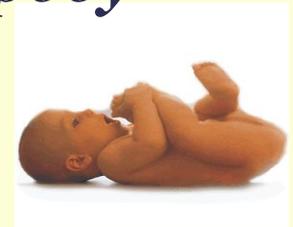
Овуляция – приходится на 14-й день цикла

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 гормонами, 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. У женщин он синтезируется в фолликулах, у мужчин в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли). Ингибин **угнетает секрецию ФСГ**. 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 ФС



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 ЛГ

Повышение	Снижение
<ul style="list-style-type: none">• При первичной дисфункции половых желёз	<ul style="list-style-type: none">• Дисфункция гипофиза или гипоталамуса
<ul style="list-style-type: none">• Синдром поликистоза яичников	<ul style="list-style-type: none">• Тяжёлый стресс
<ul style="list-style-type: none">• Перед овуляцией за 12-24 часа и удерживается в течение дня	<ul style="list-style-type: none">• Нарушения всасывания в кишечнике• Изолированный дефицит гормона
<p>Аденома гипофиза</p>	<ul style="list-style-type: none">• Неврогенная анорексия
<ul style="list-style-type: none">• Менопаузе	<ul style="list-style-type: none">• Тяжёлые заболевания



Изменение концентрации ФСГ

Повышение	Снижение
<ul style="list-style-type: none">• Первичный гипогонадизм	<ul style="list-style-type: none">• Дисфункция гипоталамуса и гипофиза
<ul style="list-style-type: none">• Недоразвитие яичников и яичек	<ul style="list-style-type: none">• Поликистоз яичников
<ul style="list-style-type: none">• Менопауза	<ul style="list-style-type: none">• Неврогенная анорексия
<ul style="list-style-type: none">• После кастрации• Алкоголизм• бронхиты	<ul style="list-style-type: none">• Гиперпролактинемия• 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



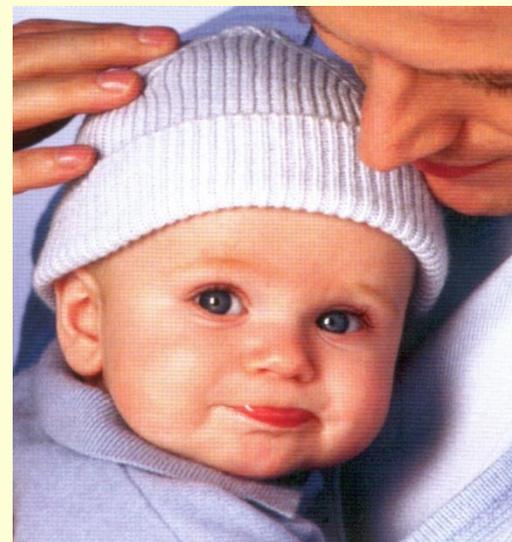
Показания к проведению исследований на ФСГ/ЛГ (продолжение)

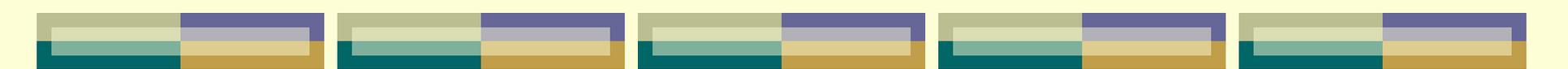
Женщины в менопаузе

- 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-Левентала)

↑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

- Нарушения менструального цикла и аменорея
- Бесплодие
- Недостаточность гипофиза
- Нарушение лактации
- Галакторрея
- Заместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

Мужчины

- Тестикулярная недостаточность
- Азооспермия, олигоспермия
- Галакторрея
- Анорексия
- Недостаточность гипофиза
- Заместительная терапия после удаления опухоли гипофиза
- Замедленное 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

- Анδροгены
- Тестостерон

- Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-S)

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

Эстрадиол



✓ Основной стероидной гормон

✓ Синтезируется граафовым 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, а 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 Т/Э, который должен быть выше 10**
- **Исследование Э проводить 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*
- ▣ *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*

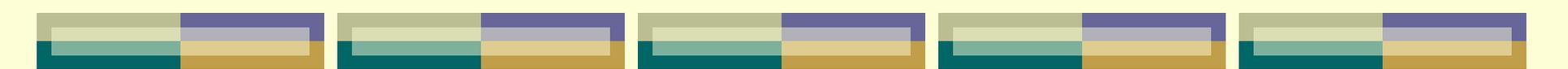
Повышение

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

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*
 - 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*



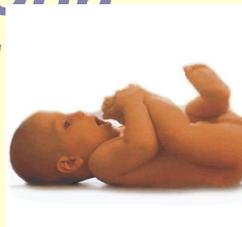
Патология

✓ Гиперсекреция андрогенов может быть яичникового или надпочечникового происхождения

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

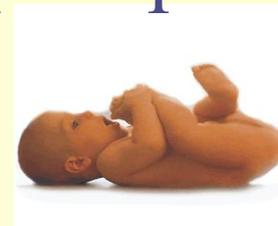
✓ $\uparrow T$ при N ДГЭА-С - указывают на избыток андрогенов овариального происхождения

✓ 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	Снижение
<ul style="list-style-type: none">• стресс• Эстрогены	<ul style="list-style-type: none">• ожирение• глюкокортикоиды
<ul style="list-style-type: none">• возраст для мужчин	<ul style="list-style-type: none">• ПРЛ, тестостерон, гормон роста
<ul style="list-style-type: none">• беременность	<ul style="list-style-type: none">• Менопауза у женщин
<ul style="list-style-type: none">• высокие концентрации углеводов• Алкоголизм	<ul style="list-style-type: none">• 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 удаления матки уровень ХГЧ возвращается в норму в течение 2-3 недель после хирургического вмешательства*
- 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 симптомом 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 гипофиза*
- *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

Инфекционное 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

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



Прямые маркеры функции и функционального резерва яичников

- **Ингибин**
- **Активин**
- **Анти-Мюллеровский гормон**
- **Фоллистатин (нейтрализует биологическую активность активина, что приводит к усилению продукции яичниковых андрогенов и усилению инсулинорезистентности)**



Анти-Мюллеров гормон

(АМН)

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.





Область применения тройного теста

■ уровень ингибина $B \uparrow$, а АМН резко \downarrow при половом созревании

Для АМН характерно:

▮ Высокий уровень при задержке полового развития

▮ Уровень \downarrow нормы при преждевременном половом развитии

▮ \uparrow уровня при антиандрогенной терапии, как отражение эффективности лечения (ТС изменяется недостоверно)

5. Ингибин В и АМН – факторы, связанные с мужским бесплодием

■ Ингибин В – прямой маркёр функции клеток Сертоли (при повреждении клеток Сертоли \downarrow)

■ Концентрация Ингибина В **положительно** коррелирует с концентрацией сперматозоидов и их подвижностью

■ Концентрация АМН **положительно** коррелирует с концентрацией сперматозоидов и объёмом спермы





Область применения тройного теста

6. Ингибин В – является прогностическим маркёром для процедур ЭКО у мужчин. Его ↓ концентрация указывает на неадекватное производство спермы

7. Ингибин В и АМН – высокочувствительные и специфичные маркёры гранулёзноклеточного рака яичников (ГРЯ). Комбинация Ингибина В и СА-125 может определять до 95% всех форм рака яичников.

8. Высокая воспроизводимость: для определения АМН достаточно одного определения, измерение в течение менструального цикла не имеет колебаний в отличие от ФСГ, ЛГ и эстрадиола).



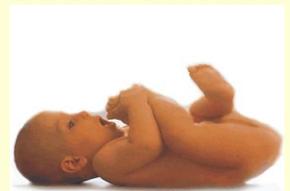
Мужское бесплодие

- ▶ Согласно статистике, каждая десятая супружеская пара оказывается бесплодной, то есть не способной к зачатию ребенка без помощи медицины
- ▶ заболевания женщины становятся причиной бесплодия лишь у 40% супружеских пар, которые не могут завести ребенка
- ▶ В 45% случаев «виновным» оказывается мужчина
- ▶ Остальные 15% приходятся на случаи несовместимости организмов супругов, так называемую иммунологическую форму бесплодия и другие, более редкие формы



Мужское бесплодие

- ❖ Клеткой, необходимой для зачатия, которая вырабатывается мужским организмом, как известно, является сперматозоид
- ❖ Сперматозоид состоит из головки, шейки и хвоста
- ❖ В головке сперматозоида находится самое важное, что сперматозоид содержит в себе – та генетическая информация, которую организм отца готов передать своему ребенку
- ❖ Хвост сперматозоида служит для того, чтобы тот двигался и имел возможность добраться до неподвижной яйцеклетки
- ❖ Сперматозоиды вырабатываются в извитых канальцах яичек, которые покрыты особым сперматогенным эпителием
- ❖ Извитые канальцы переходят в прямые. Сперматозоид должен пройти по этим канальцам, чтобы окончательно созреть и стать пригодным для оплодотворения. Общая длина всех этих канальцев в каждом яичке составляет около 500 м



Формы мужского бесплодия

секреторная

обтурационная

*нарушено
образование
сперматозоидов в
извитых канальцах
яичек*

*имеется
препятствие на их
пути к
мочеиспускательному
каналу*



Патология спермы

- 1) Анэякуляция — отсутствие эякулята (спермы). В том числе ретроградная эякуляция — семяизвержение в мочевой пузырь.*
- 2) Олигоспермия — недостаточное количество (объём) спермы. По нормам ВОЗ объём должен быть не менее 2 мл.*
- 3) Азооспермия — отсутствие сперматозоидов в эякуляте. Различают секреторную азооспермию, когда сперматозоиды в яичках не образуются, и обструктивную азооспермию, когда сперматозоиды образуются, но не извергаются вследствие непроходимости семявыносящих путей.*
- 4) Олигозооспермия — недостаточное количество сперматозоидов в сперме. По нормам ВОЗ концентрация сперматозоидов в сперме должна быть не менее 20 млн/мл.*





5) Астенозооспермия — недостаточная подвижность сперматозоидов. По нормам ВОЗ доля активно-подвижных сперматозоидов в сперме должна быть не менее 25 %.

6) Тератозооспермия — повышенное количество аномальных сперматозоидов. По нормам ВОЗ доля морфологически нормальных сперматозоидов в сперме должна быть не менее 30 % при витальном микроскопическом исследовании, или не менее 15 % при микроскопическом исследовании окрашенного мазка спермы.

7) Наличие антиспермальных антител в сперме.



Факторы, вызывающие нарушение сперматогенеза

- Длительное воздействие ионизирующей радиации*
- Значительные по интенсивности или продолжительности воздействия электромагнитные колебания*
- Угнетающее действие на функцию яичек высоких температур*
- Неблагоприятно на функции половых органов сказываются регулярные велосипедные тренировки*
- Сдавление и постоянные удары промежности*
- Заболевания: сифилис, туберкулез, тиф, гормональные нарушения, длительный прием противоопухолевых, противозачаточных препаратов, некоторых антибиотиков, стероидных гормонов и антиандрогенов*
- затянувшийся стресс, недостаток содержания белков и витаминов в пище, хроническое недосыпание, злоупотребление сигаретами, алкогольными напитками, наркотиками*



Обтурационная форма мужского бесплодия

- Чаще всего непроходимость семявыносящих протоков развивается в результате перенесенного **эпидидимита** – воспаления придатка яичка. После стихания воспаления протоки придатка яичка склеиваются или закупориваются, в результате чего ни один сперматозоид из яичка не может попасть в семенные пузырьки.*
- Травмы яичек или паховых областей*
- Врожденное отсутствие придатка яичка или семявыносящего протока*
- Перенесённые сифилис и туберкулез.*



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 бывает 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 неспецифичен**
- ◆ **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 Mом (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

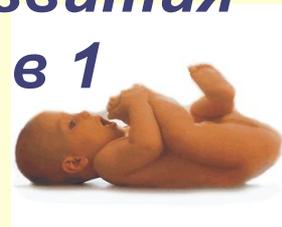
- ❖ *Выполняется на 10-13 неделе беременности, включает: бета -ХГЧ, РАРР-А и NT-УЗИ (затылочный размер плода)*
- ❖ *При СД – уровень РАРР-А в 2 раза меньше, а бета-ХГЧ и NT в 2 раза выше по сравнению с нормой*

Ограничения теста: не позволяет обнаружить дефекты нервной трубки



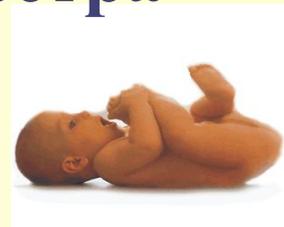
Скрининг 1-ого триместра

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

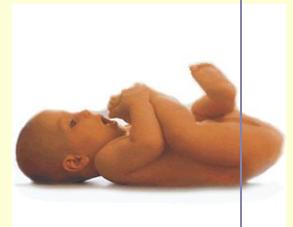


Виды пренатального скрининга

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



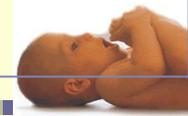
Неконъюгированный эстриол

- **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

PAPP-A 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 маркёров+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!

