

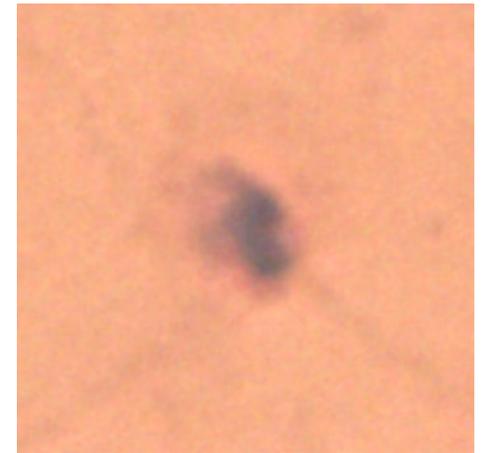


ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

**Мужское и женское бесплодие.
Овариально-менструальный цикл.
Половые гормоны. Фертильная функция
и эректильная дисфункция.**

Лекция 2

Анализ спермограммы



Спермограмма. Показатели нормы.

В клинической практике основным методом исследования эякулята является стандартный спермиологический анализ, или спермограмма.

Параметр	Норма		
Объем эякулята	2-6 мл	Отсутствие поступательного движения (C)	Нет
Консистенция	Вязкая	Неподвижные (D)	Менее 50%
Срок разжижения	10-60 минут	Жизнеспособность сперматозоидов	Более 70%
Вязкость эякулята	До 20 мм	Агглютинация сперматозоидов	Нет
Цвет эякулята	Серовато-белый	Агрегация сперматозоидов	Нет
Запах эякулята	Специфический	Морфологически нормальные	Более 30%
pH	7,2-7,8	Патологические формы	Менее 50%
Мутность	Мутная	Клетки сперматогенеза	2-4%
Слизь	Нет	Незрелые сперматозоиды	2%
Количество сперматозоидов в 1 мл	20 млн и более	Остаточные тельца	Немного
Общее количество сперматозоидов в эякуляте	Не менее 40 млн	Лейкоциты в 1 мл	Менее 1 млн
Активноподвижные (A)	Более 25%	Эритроциты	Нет
Малоподвижные с поступательным движением (B)	Менее 50%	Макрофаги	Нет
Подвижность (A+B)	Более 50%	Спермиофаги	Нет
		Лецитиновые зёрна	Немного
		Амилоидные тельца	Нет

Спермограмма

Наиболее частые морфологические изменения сперматозоидов:



отсутствие головки;



чрезмерно крупная головка;



удвоение головки;



патология шейки с наклонным расположением на ней головки;



отсутствие хвоста;



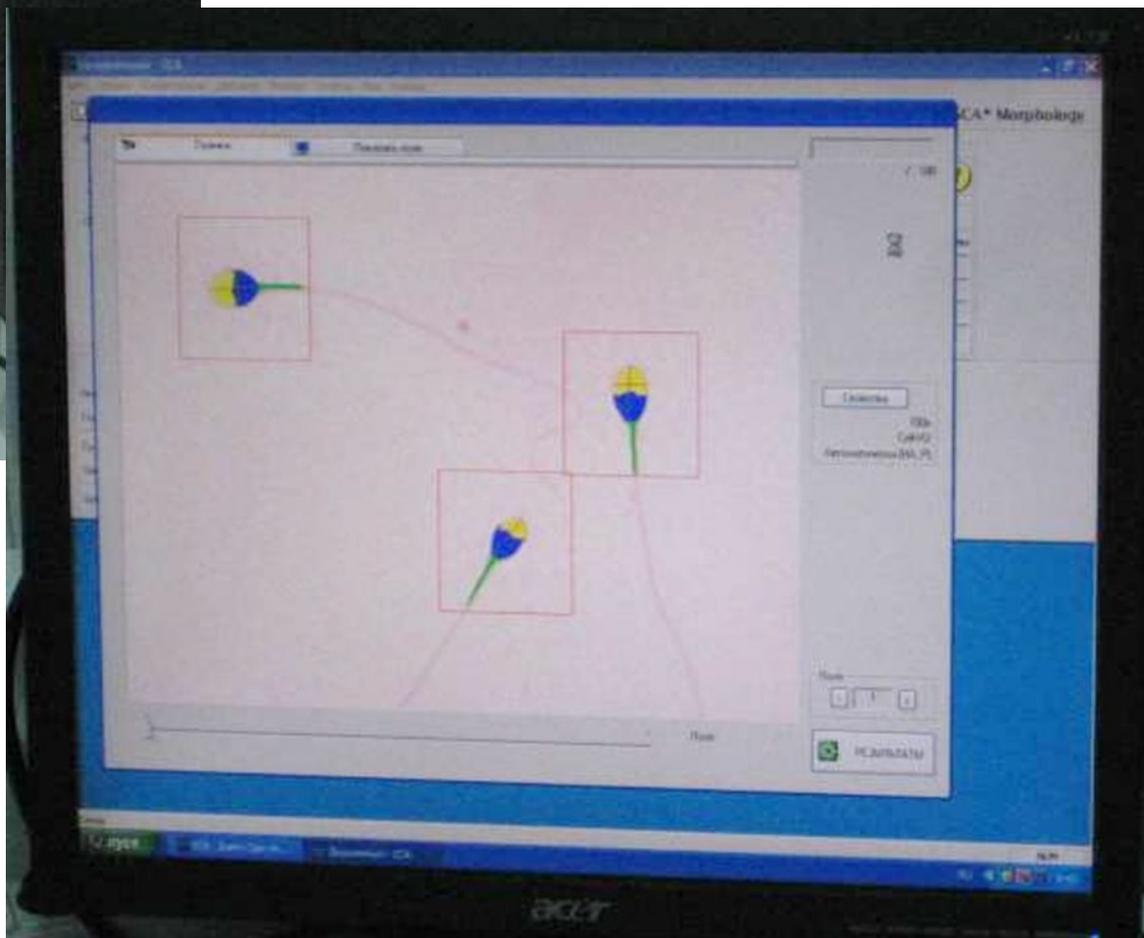
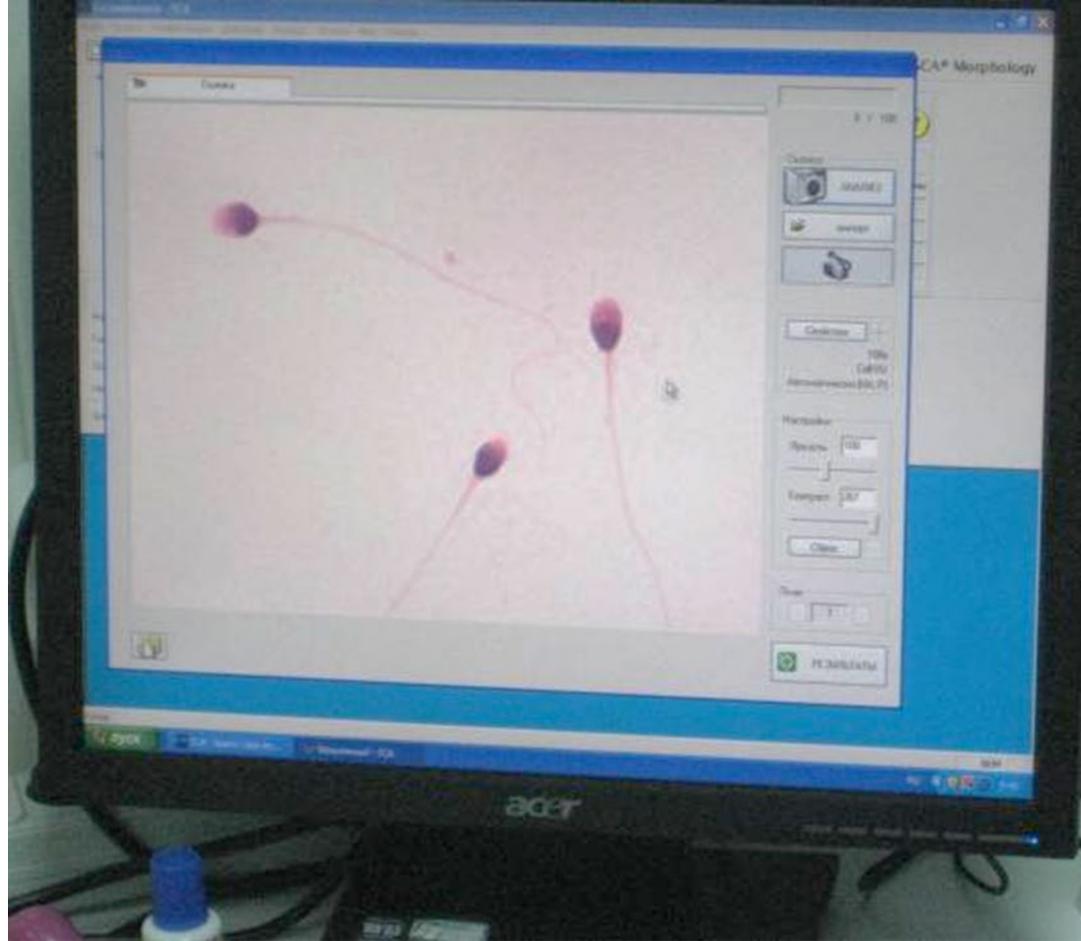
удвоение хвоста;



юная форма с цитоплазматической каплей в области шейки.

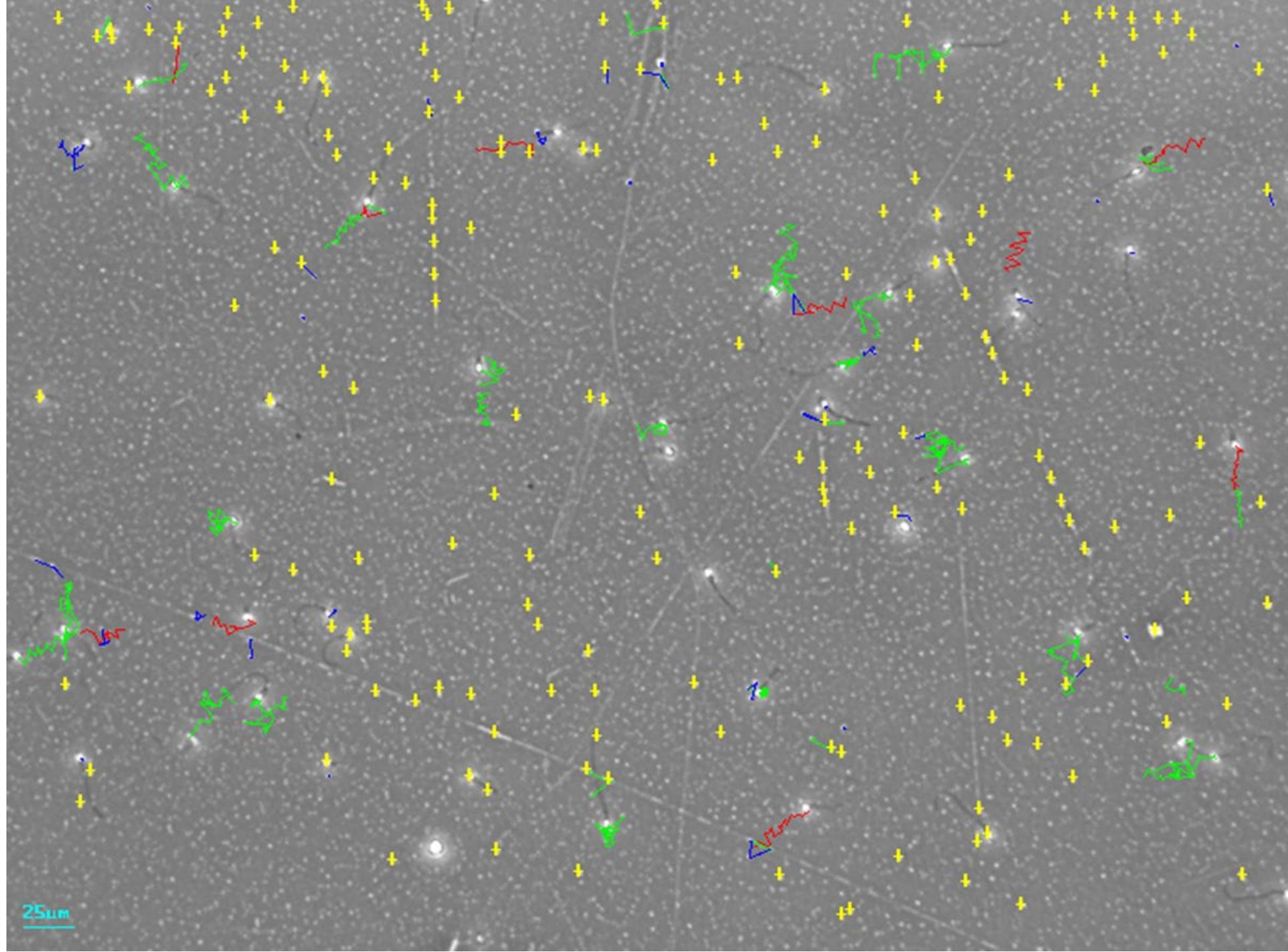
Классификация показателей эякулята

Нормозооспермия	Нормальный эякулят в соответствии с нормативными значениями
Олигозооспермия	Концентрация сперматозоидов ниже нормативных значений
Астенозооспермия	Подвижность сперматозоидов ниже нормативных значений
Тератозооспермия	Морфология ниже нормативных значений
Олигоастенотератозооспермия	Нарушение концентрации, подвижности и морфологии (также применяется при комбинации двух нарушений)
Азооспермия	Нет сперматозоидов в эякуляте
Аспермия	Нет эякулята



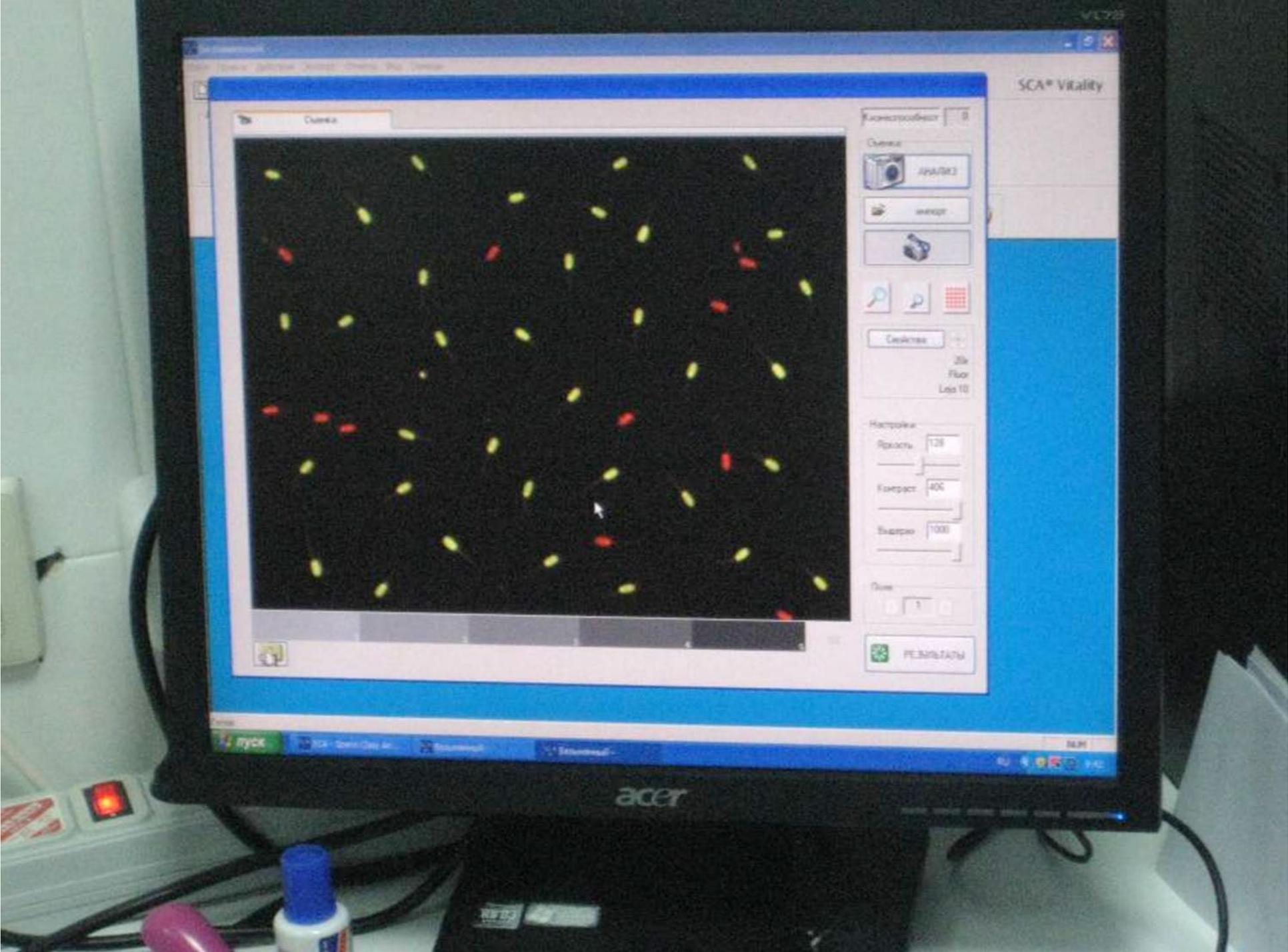
Классификация сперматозоидов по подвижности

Категория	Название	Характеристика движения
A	Прогрессивно-активноподвижные	Двигутся прямолинейно со скоростью не менее 25 мкм/с (в течение двух секунд преодолевают расстояние, равное своей длине)
B	Прогрессивно-слабоподвижные	Двигутся прямолинейно со скоростью менее 25 мкм/с
C	Непрогрессивно-подвижные	Двигутся либо непрямолинейно, либо просто шевелятся на месте
D	Неподвижные	Неподвижны



Виды движения сперматозоидов

- 1) прямолинейное поступательное движение со спиральным вращением вокруг своей оси;
- 2) манежное, или прогрессивное, движение - при этом движении сперматозоиды вращаются вокруг своей головки или по кругу небольшого радиуса;
- 3) колебательное, местное движение - имеется движение хвоста, но не происходит перемещения сперматозоидов.



Гемато-тестикулярный барьер

1. Изолирует развивающиеся сперматогенные клетки адлюминального отдела* семенного канальца от клеток иммунной системы.
2. Обладает избирательной проницаемостью для веществ.

* базальный отдел содержит – сперматогонии,

* адлюминальный отдел – все остальные клетки сперматогенного эпителия: сперматоциты 1,2 порядка, сперматиды, сперматозоиды.

Гемато-тестикулярный барьер

Состав:

- 1- эндотелий капилляра интерстиция
- 2 – базальная мембрана эндотелия
- 3 – интерстициальная соединительная ткань
- 4- слой миоидных клеток
- 5- базальная мембрана канальца
- 6 - плотные соединения между отростками sustentocитов (т.е. клеток Сертоли – поддерживающих клеток).

Регуляция выработки тестостерона

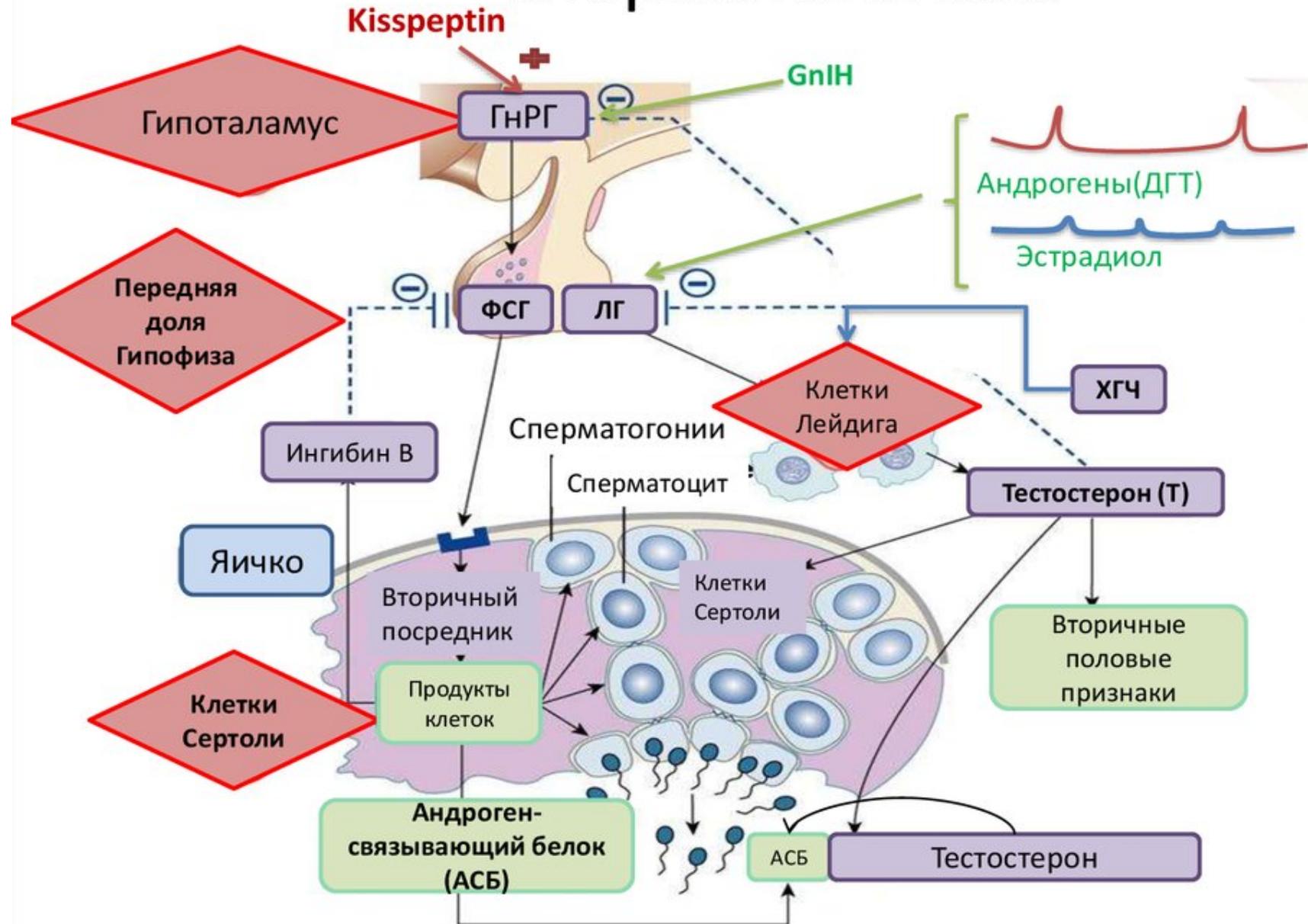
1. Тестостерон – главный андрогенный гормон, влияющий как на первичные, так и на вторичные половые признаки. Необходим (как и ФСГ) для успешного образования сперматозоидов. Синтезируется из холестерина клетками Лейдига в яичках у мужчин. В небольшом количестве – в яичниках у женщин, а также секретруется корой надпочечников и у мужчин, и у женщин.

2. За сутки у здорового мужчины вырабатывается от 4 до 8 мг тестостерона, примерно 95% из них синтезируются яичками и 5% – корой надпочечников, причем наибольшее количество вырабатывается в утренние часы, а наименьшее – в вечерние.

Регуляция выработки тестостерона

3. Отвечает за развитие вторичных половых признаков в период полового созревания, поддержание их в течение всей взрослой жизни. К таким признакам относятся: развитие наружных мужских половых органов и придаточных желез репродуктивной системы, усиленное развитие мускулатуры, рост гортани и более низкий голос, рост и распределение волосяного покрова, особенности поведения, связанные с половой жизнью и родительскими заботами.

Гормональная регуляция сперматогенеза



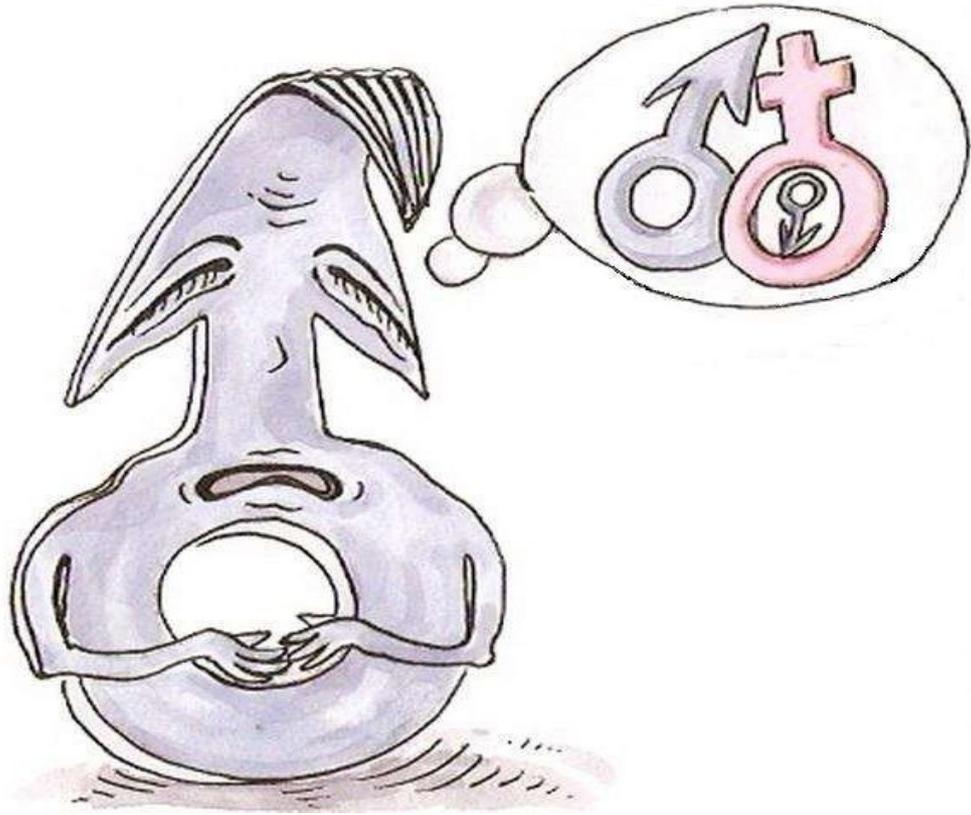
Регуляция выработки тестостерона

1. Синтез тестостерона контролируется гипоталамическими и гипофизарными гормонами. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРг) гипоталамуса стимулирует секрецию гипофизом гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).
2. ЛГ связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток Лейдига, что приводит к повышению концентрации холестерина внутри клетки и запускает экспрессию генов ферментов стероидогенеза.
3. Отрицательная обратная связь осуществляется не только тестостероном, но и его метаболитом эстрадиолом. Тестостерон подавляет продукцию ГнРг и практически не влияет на секрецию ЛГ, в то время как эстрадиол оказывает ингибиторное действие как на гипоталамус, так и на гипофиз.

Регуляция выработки тестостерона

1. ФСГ связывается с рецептором на клетках Сертоли и запускает процесс сперматогенеза. Помимо этого, от ФСГ зависит активность фермента ароматазы в клетках Сертоли.
2. Исходным субстратом для производства тестостерона служит холестерин, который синтезируется непосредственно в клетках Лейдига, захват холестерина из циркулирующей крови минимален.
3. Будучи липофильным гормоном, тестостерон легко проходит сквозь клеточные мембраны и покидает клетки Лейдига путем диффузии.

Мужское бесплодие



Брак считается бесплодным, если в течение года при обоюдном желании супругов без использования контрацепции не было достигнуто беременности.

По данным статистики, бесплодными являются **17-20%** всех браков в России.

Мужское бесплодие

- заболевание, при котором зрелый мужчина не способен воспроизвести потомство. В последнее время эта проблема встречается все чаще и чаще.



Классификация мужского бесплодия

1. Первичное

Беременность от мужчины никогда не наступала

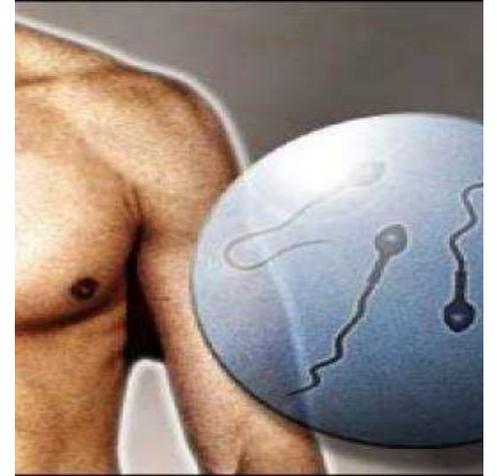
2. Вторичное

Хотя бы одна беременность от данного мужчины была ранее.



Классификация мужского бесплодия

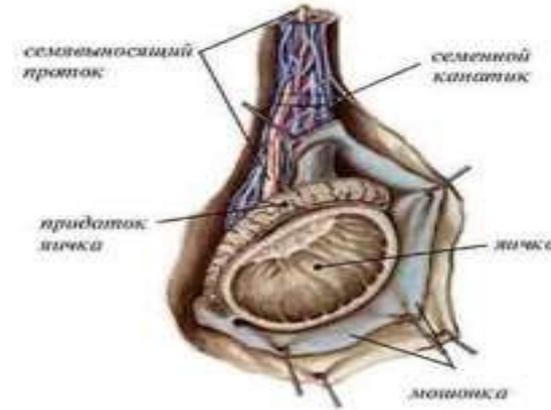
- **Секреторное бесплодие**, обусловленное врожденной и приобретенной патологией яичек
- **Экскреторное бесплодие**, связанное с нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям
- **Сочетанное бесплодие**, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивными процессами, иммунологическими нарушениями или воспалением
- **Иммунологическое бесплодие**



Секреторная форма мужского бесплодия

При этой форме яички мужчины в силу различных причин **не производят здоровых подвижных сперматозоидов** в количестве, достаточном для оплодотворения яйцеклетки.

Причины: генетические факторы, гормональные перенесенные воспалительные нарушения, тяжелые хронические заболевания, заболевания половых органов (орхит, паротит), водянка яичка, варикоцеле, перекрут яичка и другие.



Обтурационная форма мужского бесплодия (эксреторное бесплодие)

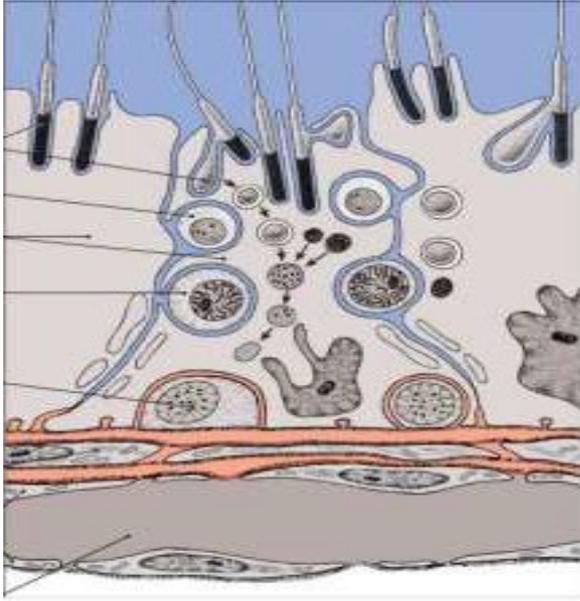
При этой форме бесплодия **сохранено нормальное созревание сперматозоидов** в яичках, но **имеется препятствие** на пути следования сперматозоида из яичек в мочеиспускательный канал.

Препятствием могут быть:

- врожденное отсутствие или сужение участка семявыносящего тракта
- спайка, оставшаяся после воспалительного или инфекционного процесса
- рубец после операции
- киста или опухоль половых или близлежащих органов



Иммунологическая форма мужского бесплодия



Развивается в результате повреждения гематотестикулярного барьера, который изолирует клетки сперматогенеза от иммунных клеток организма, ткань яичка остаётся не защищённой от иммунной системы организма, и в результате появляются **антиспермальные антитела**, которые парализуют активность сперматозоидов.

Причины повреждения гематотестикулярного барьера:

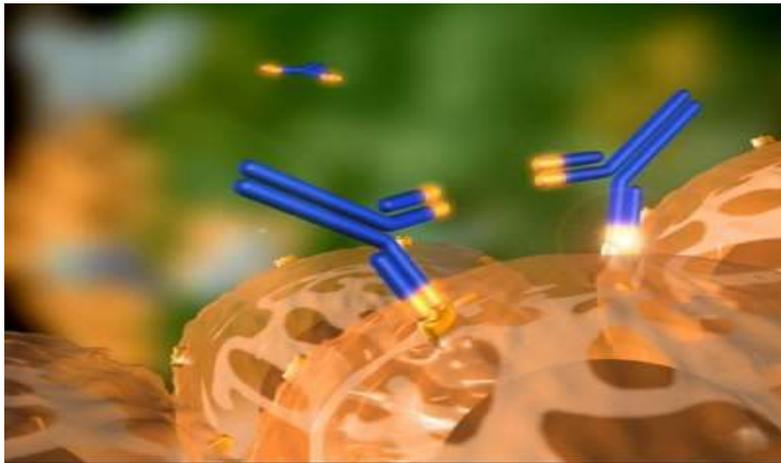
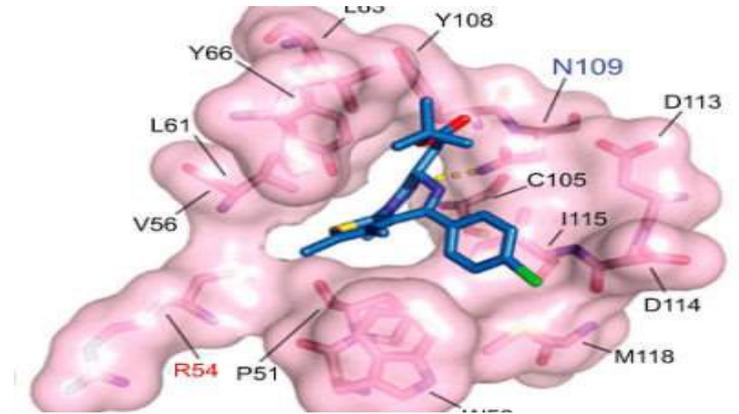
- **травма** ткани яичка
- **воспалительные** заболевания
- **нарушение проходимости** семявыносящих путей

Антиспермальные антитела связываются с мембраной сперматозоидов и вызывают **некрозооспермию** (отсутствие

Иммунологическое мужское бесплодие (3,1-17,5% случаев)

Сперматозоид состоит из более 2 000 различных антигенов, отвечающих за специфические реакции.

На любой из этих белков могут быть выявлены специфические **антиспермальные антитела (АСАТ)**

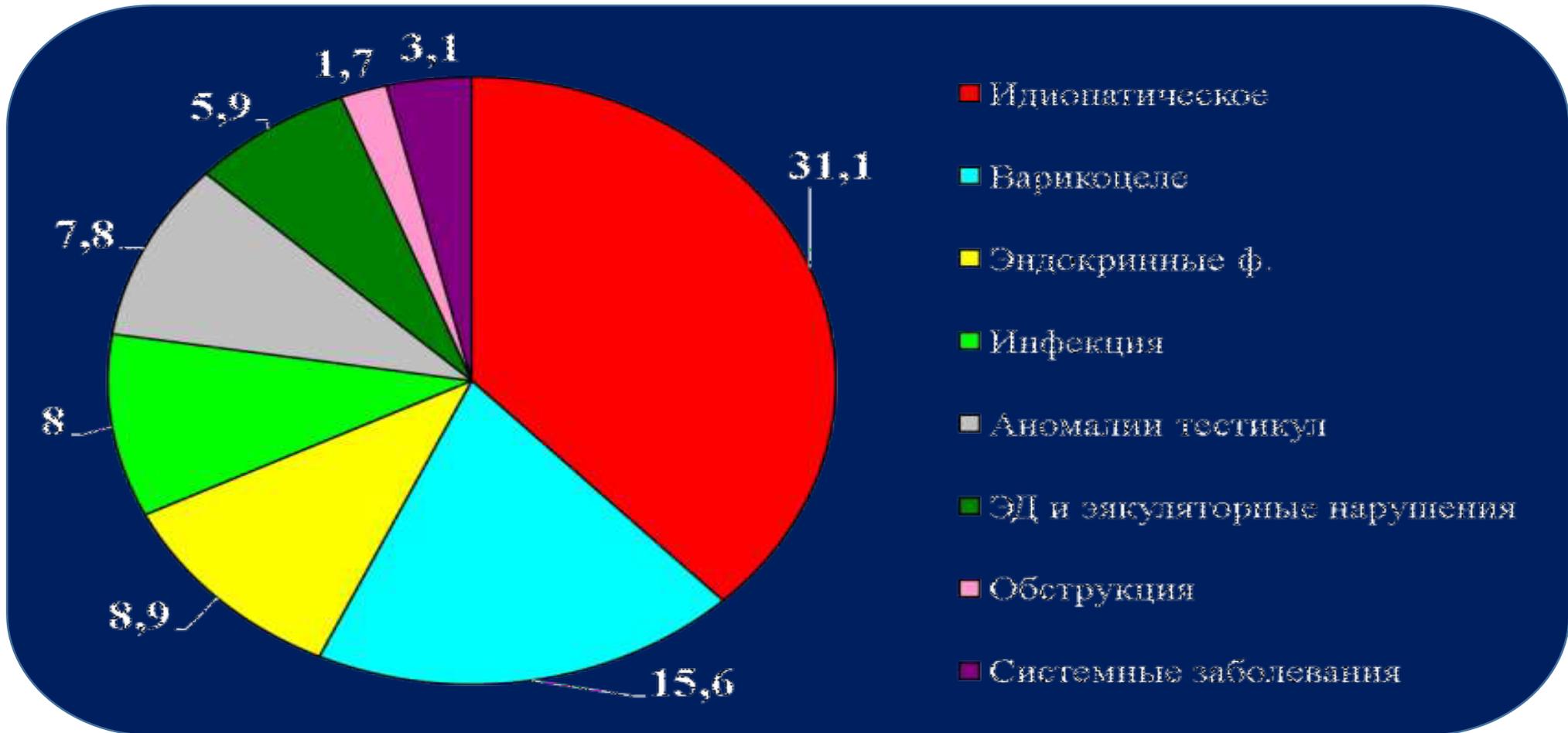


Лабораториями определяется только суммарный титр АСАТ

Попытки лечения гормонами очень условны (ВРТ:ТЕСЕ+ИКСИ)

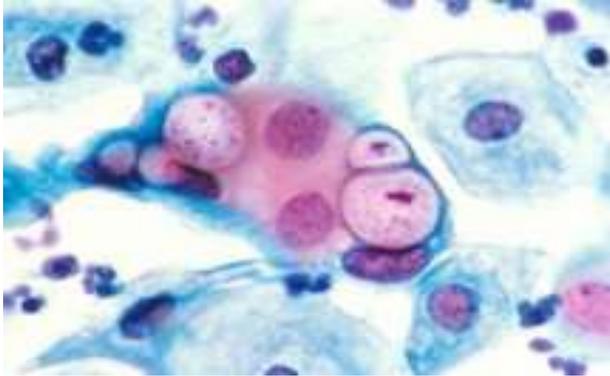
Эффекты клеточной терапии до конца не изучены

Причины нарушений репродуктивной функции у мужчин



По некоторым данным, частота идиопатических (неясного генеза) форм достигает **70,1%**

Инфекционные факторы мужского бесплодия (6,6- 48%)



Хламидии вызывают апоптоз (запрограммированную гибель) сперматозоидов.

Sellami H et al. // J Androl. 2010 Jun 10 [Epub ahead of print]

Действие других ИППП (уреаплазмы, микоплазмы) и вирусов (ЦМВ, Герпес II типа) на сперматогенез **не доказано!!!**

Считаются возможными несколько механизмов патологического действия микоплазм на сперматозоиды:

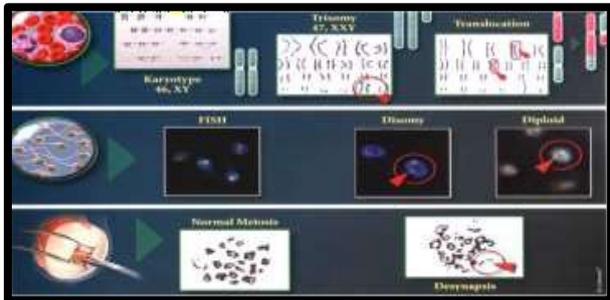
- **гипокинезия (снижение подвижности) сперматозоидов** из-за снижения содержания фруктозы и цитрата в секрете простаты
- **контаминация (прикрепление) микоплазм на поверхности спермиев**, что также приводит к утрате ими как подвижности, так и пенетрационной способности.
- **развитие специфического уретрита или простатита**

Системные заболевания, негативно влияющие на репродуктивную функцию

- **Эндокринопатии** (сахарный диабет, андрогенодефицит, гипотиреоз, болезнь Иценко – Кушинга, гиперкортицизм)
- **Болезни почек** (ХПН, гемодиализ)
- **Болезни печени** (хронический гепатит, цирроз)
- **Болезни органов дыхания** (хрон.пневмония, бронхиальная астма, эмфизема)
- **Болезни сердечно-сосудистой системы** (гипертоническая болезнь, атеросклероз, пороки сердца)
- **Инфекционно-воспалительные заболевания**
- **НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ !!!**



Генетическое бесплодие



Диагностика

- Исследование локуса AZF (локуса азооспермии)

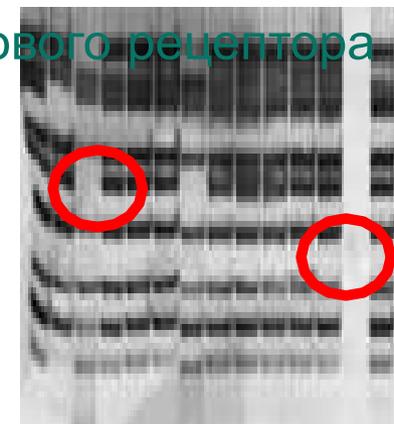
- Выявление гетерозиготного носительства гена муковисцидоза

- Исследование гена андрогенового рецептора

- У 5-20% от всех пациентов с нарушением сперматогенеза обнаруживаются хромосомные аномалии, в первую очередь половых хромосом
- При азооспермии аномалии хромосом выявляют в 20% случаев, а при олигозооспермии – около 7% случаев
- В 10-15% случаев идиопатической азооспермии и 5-10% случаев олигозооспермии тяжелой степени у мужчин обнаруживают микроделеции в локусе AZF (хромосома Y).

Клеточная терапия

привела у пациента с микроделецией AZFc (SY1192) к существенному улучшению (в ~5 раз) показателей спермограммы уже через 1 месяц



Анализ делеций локуса AZF

Варикоцеле



- Встречается у **15% всего мужского населения** и у **40 % бесплодных мужчин**
- Нарушение фертильности у больных варикоцеле встречается в **20–80%** случаев
- Во время призыва на военную службу варикоцеле выявляют у **1–7%** молодых людей
- Наибольшая частота варикоцеле (15 — 19,3%) приходится на 14–15-летний возраст
- У детей до 10 лет варикоцеле встречается в **0,7–5,7%** случаев
- В то же время только 13% мужчин, заболевших в подростковом возрасте становятся бесплодными



Beckmeur F., Sauvage P., 1999

Роль экзогенных факторов



Оксидативный стресс
приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим и репродуктивным нарушениям...



**Это основная причина
идиопатического бесплодия**



ROS (АФК) – активные формы кислорода в эякуляте



АФК в небольших количествах необходимы для нормальной регуляции функции сперматозоидов.

Зоркин С.Н., 2009

В больших количествах за счет окислительного стресса происходит повреждение мембраны сперматозоидов, снижение их активности и оплодотворяющей способности. АФК повреждают ДНК хромосом и индуцируют апоптоз.

Tremellen K., 2008, Сухих Г.Т., 2009

У **52,2%** на фоне высоких АФК выявлен высокий уровень **АСАТ**.

У пациентов с **варикоцеле** уровень АФК в спермоплазме **выше в 1,9 раз**.



Методы диагностики мужского бесплодия

Клинические:

- **первичный опрос (сбор анамнеза)**
- **общее медицинское обследование**
- **урогенитальное обследование**
- **обследование терапевтом, генетиком (по показаниям)**



Методы диагностики мужского бесплодия

Лабораторно-диагностические:

- Спермограмма, определение АСАТ (МАР-тест)
- Гормональный скрининг (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, ТТГ, Т3, Т4)
- Инфекционный скрининг
- Клинический и биохимический анализы крови
- Простатспецифический антиген (ПСА)
- УЗИ органов малого таза и щитовидной железы
- Термография органов мошонки
- Медико-генетическое исследование
- Исследование черепа (Rg, МРТ или КТ)
- Тестикулярная биопсия
- Урофлоуметрия



Лечение мужского бесплодия:

- **1 этап:** устранение фактора, угнетающего сперматогенез



- **2 этап:** подбор стимулирующих препаратов, улучшающие общее количество и подвижность сперматозоидов, либо оперативное лечение
- **3 этап:** при неэффективности первых двух – применение ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий)

Современные методы лечения бесплодия у мужчин

- Хирургические методы
- Консервативные методы
- вспомогательные репродуктивные технологии
- Экспериментальные методы: клеточные технологии, нанотехнологии и генная инженерия

Консервативная терапия мужского бесплодия

Зависит от причины и типа мужского бесплодия, может включать:

1.Андрогены: пероральные, парентеральные, трансдермальные, транскротальные, подкожные имплантанты тестостерона

2.Антиэстрогены

3.Гонадотропины

4.Рилизинг-гормоны

5.Ингибиторы секреции пролактина: бромокриптин

6.Антибактериальные препараты

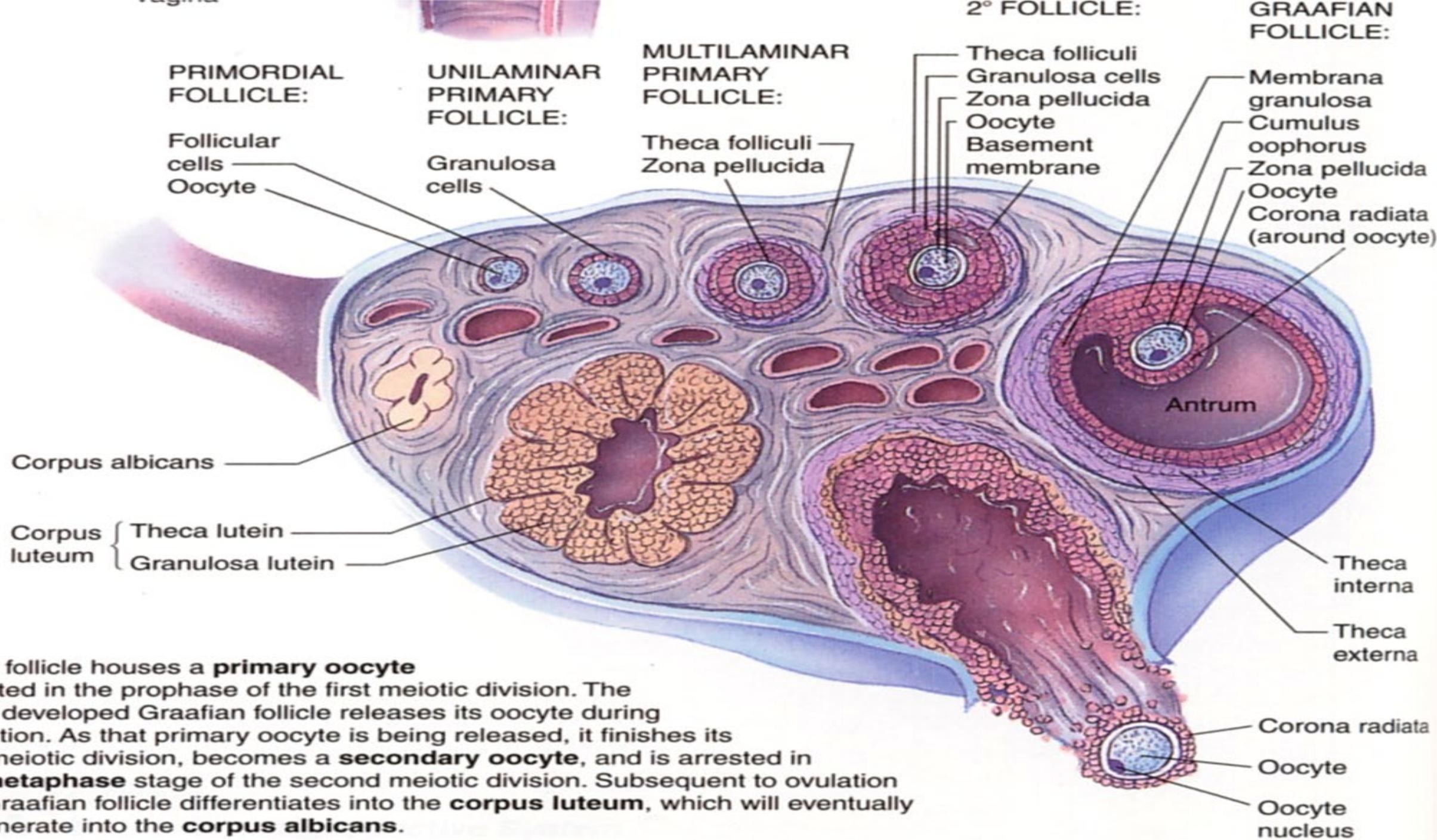
7.Иммуностимуляторы

8.Ангиопротекторы

9.Энзимные препараты

10.Витапрост, Андродоз

11.Средства коррекции половой функции



Each follicle houses a **primary oocyte** arrested in the prophase of the first meiotic division. The most developed Graafian follicle releases its oocyte during ovulation. As that primary oocyte is being released, it finishes its first meiotic division, becomes a **secondary oocyte**, and is arrested in the **metaphase** stage of the second meiotic division. Subsequent to ovulation the Graafian follicle differentiates into the **corpus luteum**, which will eventually degenerate into the **corpus albicans**.

ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

совокупность процессов фолликулогенеза, овуляции и образования желтого тела.

1. У взрослой женщины овариальный цикл начинается с развития нескольких первичных фолликулов (содержащих овоциты первого порядка) под действием ФСГ, выделяемого передней долей гипофиза. Из этих фолликулов только один продолжает расти, тогда как остальные разрушаются в результате дегенеративного процесса (атрезия фолликулов).

2. Клетки гранулезной оболочки растущего фолликула пролиферируют, образуя наружный волокнистый слой толщиной в несколько клеток, называемый *theca externa*, и внутренний слой, богатый кровеносными сосудами, - *theca interna*.

3. Клетки гранулезной оболочки секретируют фолликулярную жидкость, которая накапливается в полости фолликула (*antrum*).

ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

4. Лютеинизирующий гормон (ЛГ), выделяемый гипофизом, стимулирует клетки обеих thecae, побуждая их вырабатывать стероиды, главным образом 17В-эстрадиол. Возрастание уровня эстрадиола во время фолликулярной фазы действует на гипофиз по принципу отрицательной обратной связи, вызывая понижение уровней ФСГ в крови (4-й 11-й дни); уровень ЛГ остается неизменным. Уровень эстрогена достигает максимума примерно за три дня до овуляции и действует в это время на гипофиз по принципу положительной обратной связи, стимулируя выделение как ФСГ, так и ЛГ.
5. ФСГ необходим для стимуляции роста фолликулов, но дальнейшее развитие фолликулов контролируется главным образом ЛГ.
6. Зрелый фолликул, называемый Граафовым пузырьком, достигает примерно 1 см в диаметре и выступает над поверхностью яичника в виде бугорка.

ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

6. Во время овуляции овоцит второго порядка отделяется от стенки лопнувшего фолликула, выходит в брюшную полость и попадает в фаллопиеву трубу.
7. Обычно каждый месяц освобождается только один овоцит одним из яичников, так что овуляция происходит поочередно то в одном, то в другом яичнике.
8. Овулировавший овоцит представляет собой клетку, ядро которой находится в метафазе I мейоза; он окружен слоем клеток, называемым *zona pellucida*, и слоем гранулезных клеток (*corona radiata*), который создает защиту овоциту вплоть до оплодотворения.
9. После овуляции уровень ЛГ падает до уровня, характерного для фолликулярной фазы, и под действием другого гонадотропина – пролактина - клетки лопнувшего фолликула изменяются, образуя желтое тело.

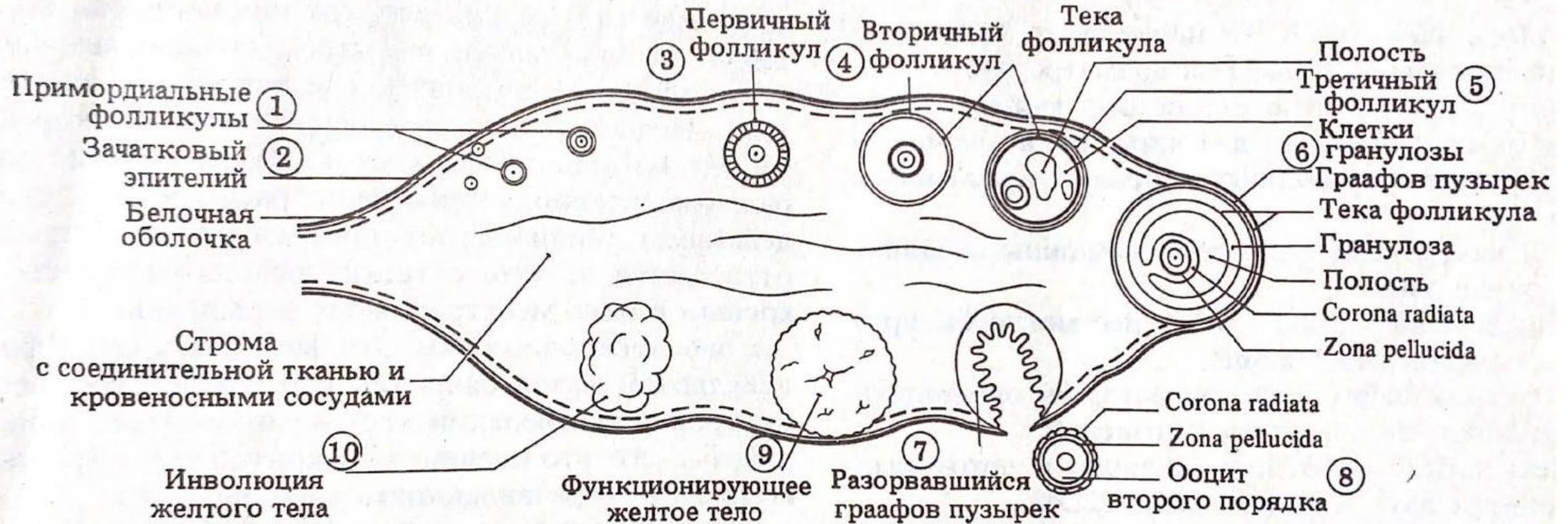
ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

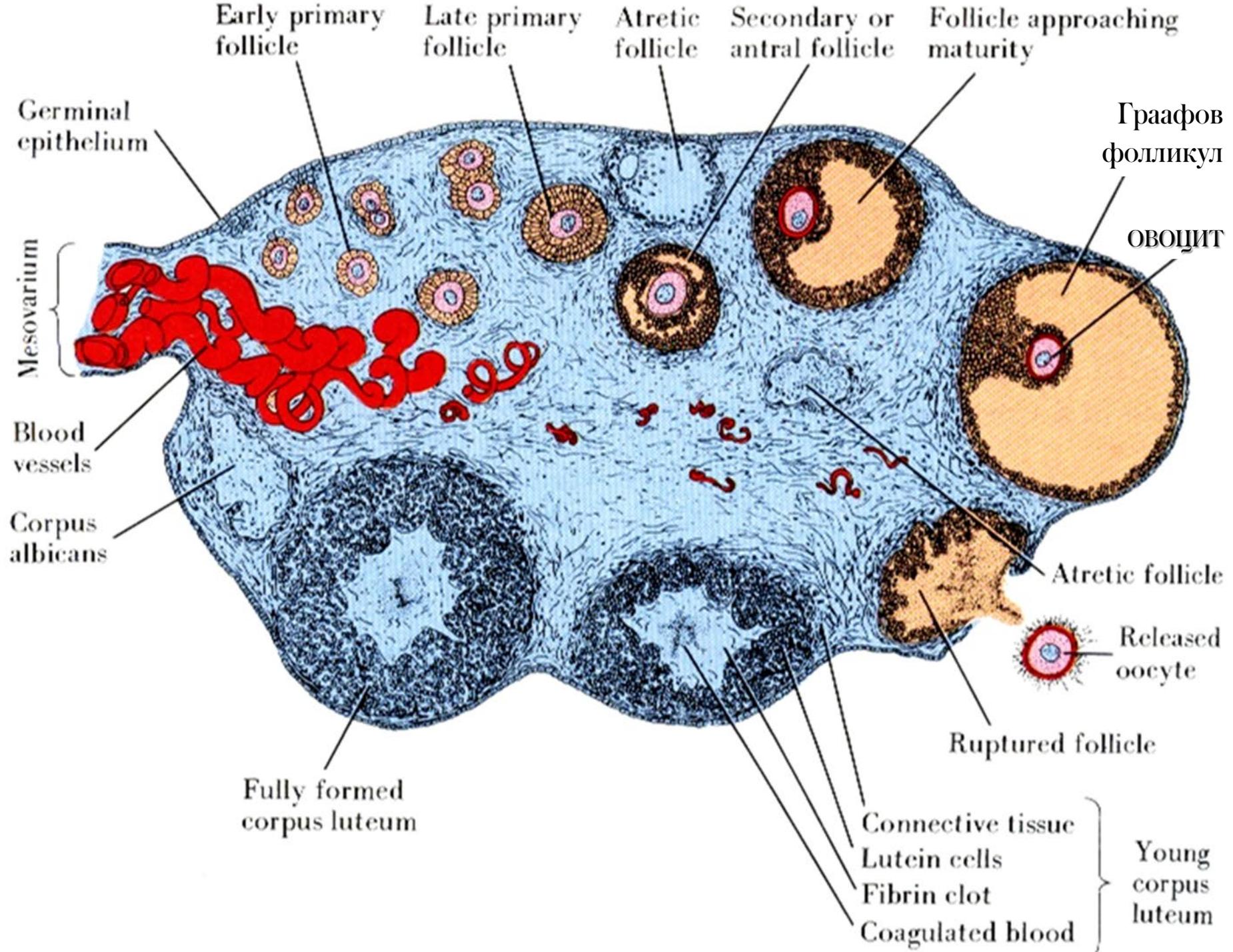
10. Желтое тело начинает секретировать еще один женский гормон – прогестерон и небольшие количества эстрогена. Эти два гормона поддерживают нормальное строение эндометрия, выстилающего матку, и ингибируют выделение ФСГ и ЛГ, воздействуя по принципу отрицательной обратной связи на гипоталамус.

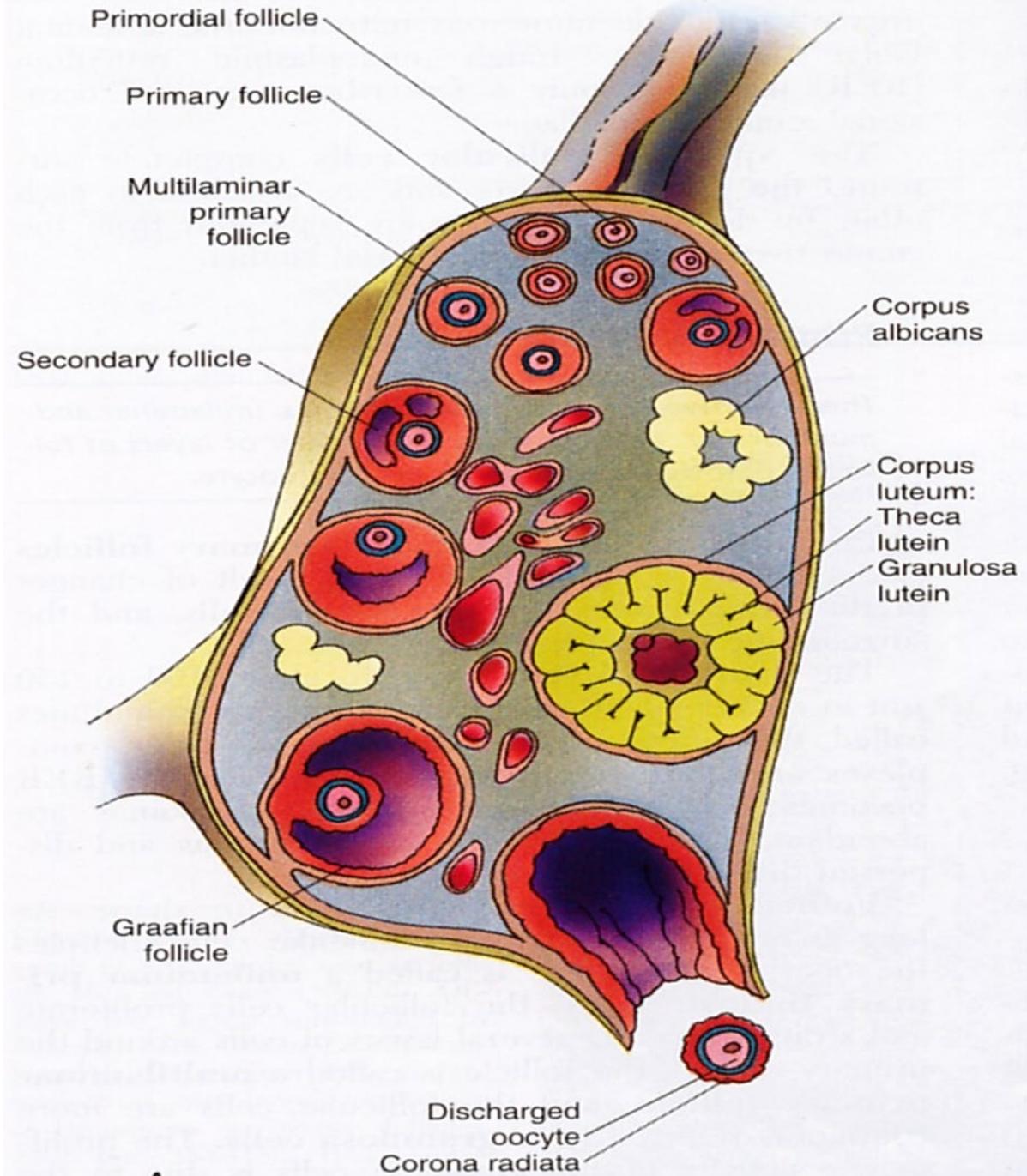
11. Если оплодотворения не произошло, то под действием факторов, желтое тело подвергается инволюции и от него остается лишь небольшой рубец-*corpus albicans*; это сопровождается снижением уровней прогестерона и эстрогена, в результате чего прекращается ингибирование секреции ФСГ, его уровень повышается и начинается новый цикл развития фолликула.

ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

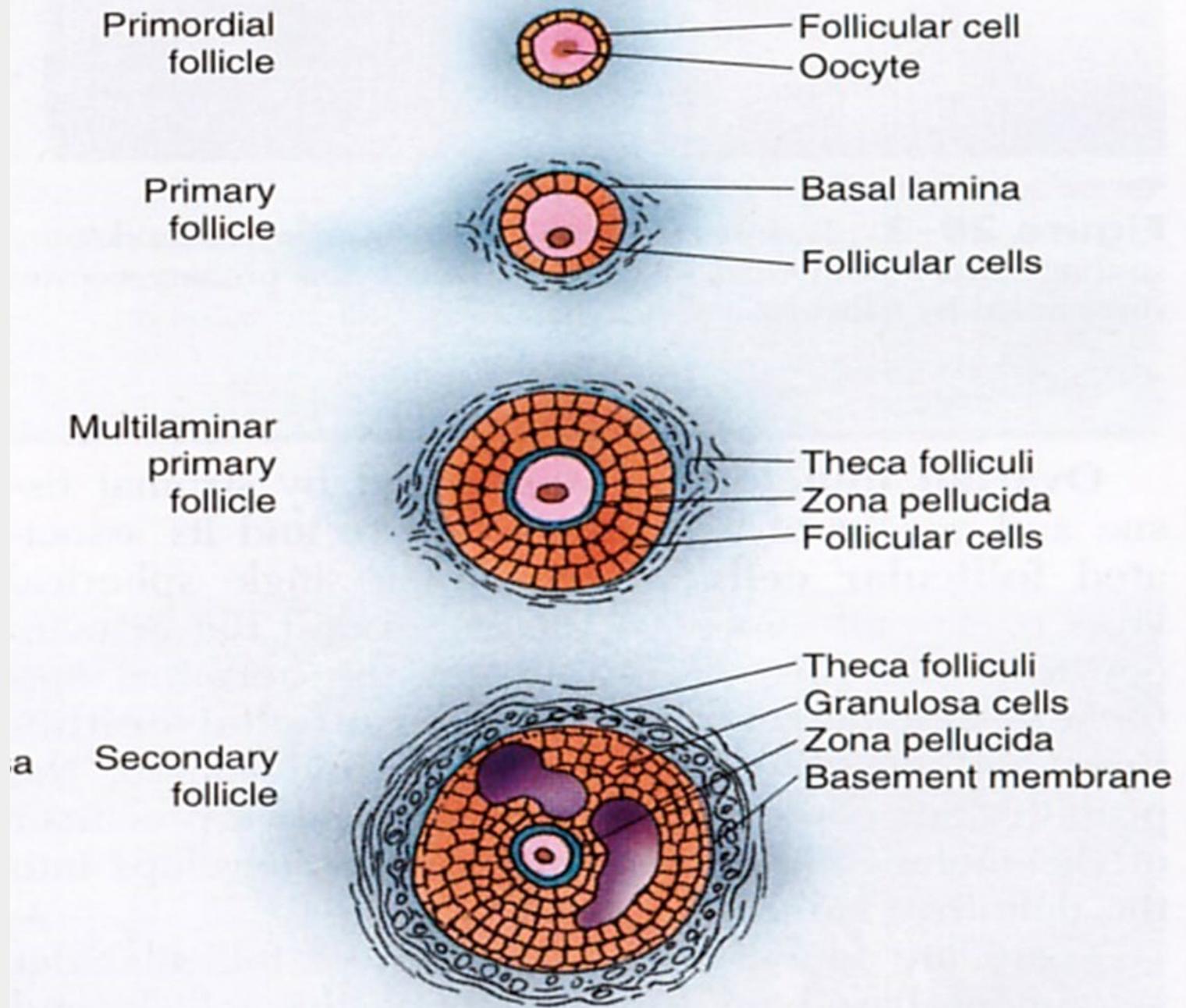
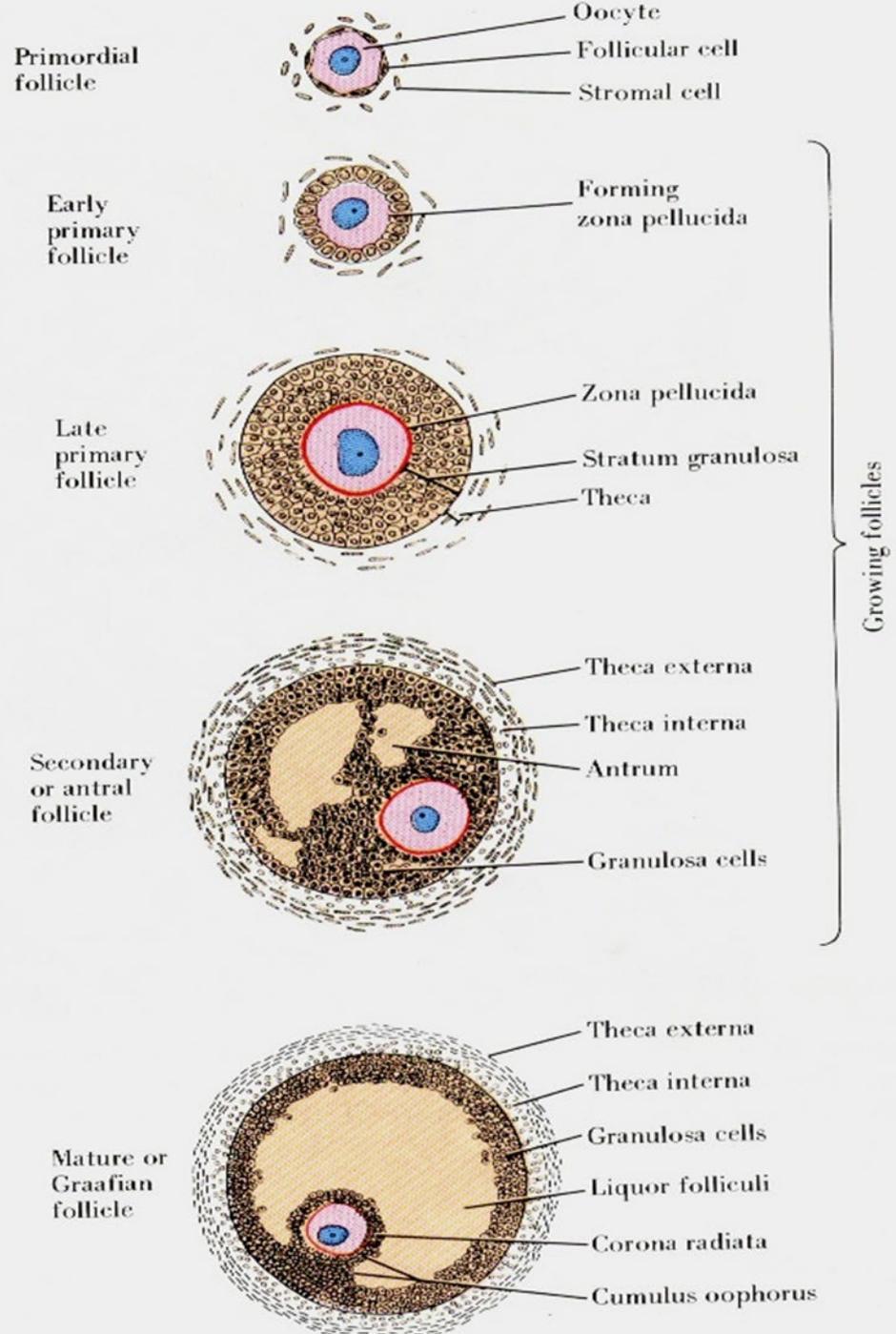
Схема яичника в разрезе. Последовательные стадии развития Граафова пузырька, овуляции, образования жёлтого тела и его инволюции (обозначены цифрами). Все эти стадии идут не одновременно.



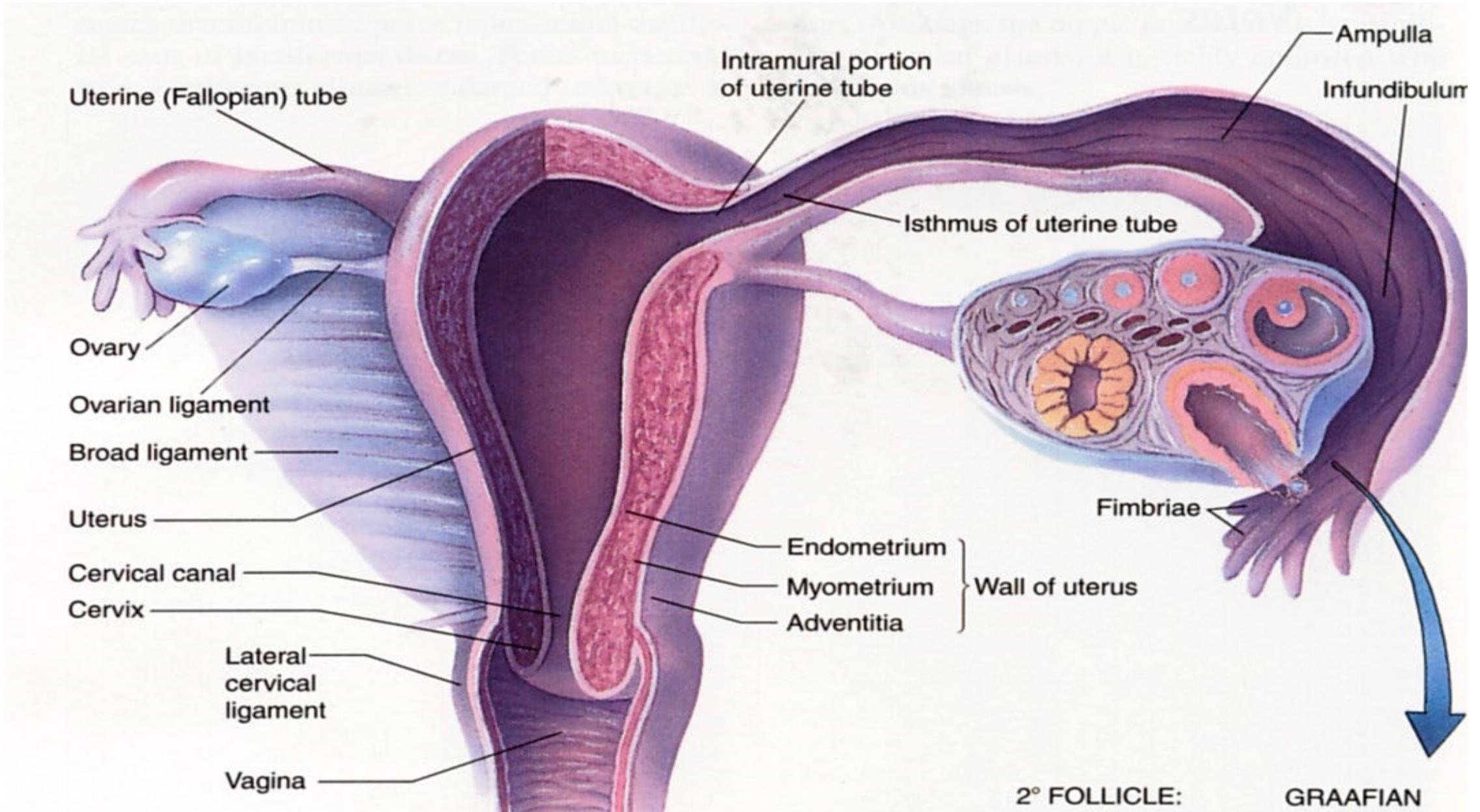




A.



ОВУЛЯЦІЯ



МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Менструальный цикл – это циклически повторяющиеся изменения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, вызывающие структурные и функциональные изменения органов-мишеней : матки, шейки, маточных труб, молочных желез, влагалища.

В событиях, происходящих во время менструального цикла, участвуют яичники (овариальный цикл) и матка (маточный цикл), и они регулируются гормонами яичников, секреция которых в свою очередь регулируется гипофизарными гонадотропинами.

***NB! Менструальный цикл условно определяют от дня начала предыдущей до первого дня следующей менструации.**

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Нормопонирующий – 21-35 дней

Антепонирующий – менее 21 дня

Постпонирующий – цикл более 35 дней

У подростков в течение 1,5-2 лет после менархе продолжительность цикла может быть более вариабельной – от 21 до 40-45 дней).

Длительность менструальных кровотечений в норме – 3-8 дней (менее 3 – олигоменорея, более 8 – полименорея).

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Уровни регуляции:

1 Уровень – экстрагипоталамические структуры головного мозга. Кора головного мозга (а именно лимбическая система и амигдалоидные ядра) воспринимает нервные импульсы из окружающей и внутренней среды через интеро- и экстрарецепторы = > передает эти импульсы в нейросекреторные ядра гипоталамуса при помощи нейротрансмиттеров (дофамин, НА, серотонин, индолы и тд.). Ее влияние на регуляцию менструального цикла подтверждает наличие рецепторов к эстрогену в ЦНС.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Уровни регуляции:

2 Уровень – гипофизарная зона гипоталамуса (вентро- и дорсолатеральные ядра). В гипоталамусе располагаются нервные центры, обеспечивающие регуляцию менструального цикла. Под его контролем находится гипофиз (в передней доле которого синтезируются гонадотропные гормоны), надпочечники и щитовидная железа. Контролирующее влияние гипоталамуса выражается путем стимулирующего действия гонадотропин-рилизинг факторов. Их секреция генетически запрограммирована и происходит один раз в час (цирхоральный ритм).

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Гипоталамус вырабатывает соматолиберин, кортиколиберин, тиреолиберин, меланолиберин, фоллиберин, люлиберин, пролактолиберин, которые через портальную систему и ножку гипофиза попадают в аденогипофиз и стимулируют высвобождение аналогичных гонадотропных гормонов, особенно важное значение в менструальной функции имеют ФСГ, ЛГ, ПРЛ.

Тиреолиберин стимулирует выделение ПРЛ, а дофамин тормозит выделение ПРЛ.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

3 Уровень – передняя доля гипофиза (ФСГ, ЛГ, ПРЛ).

Гипофиз – эндокринная железа, состоящая из передней доли (аденогипофиз) и задней доли (нейрогипофиз).

Аденогипофиз секретирует гонадотропные гормоны ФСГ, ЛГ, ПРЛ, а также помимо этого соматотропин, кортикотропин и тиреотропин (СТГ, АКТГ, ТТГ).

В гипофизарном цикле есть 2 функциональные фазы: фолликулиновая (с преобладанием влияния ФСГ) и лютеиновая (с доминирующей секрецией ЛГ и ПРЛ).

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

С 1 дня менструального цикла начинается увеличение уровня ФСГ (для роста антральных фолликулов) и достигает пика на 7 сутки.

Далее временное снижение ФСГ (по принципу отрицательной обратной связи) – для селективного отбора фолликула, который станет доминантным. Далее ФСГ опять повышается по принципу положительной обратной связи ближе к овуляции. Взрывной пик ЛГ на 14 день цикла (за 10-12 ч. До овуляции)

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

4 Уровень – яичники

Яичник – эндокринная железа, обеспечивающая генеративную функцию (созревание фолликула и овуляция) и эндокринную (синтез стероидных гормонов – эстроген, ПГ, в малом количестве андрогены).

Основной структурной единицей яичника является фолликул, содержащий яйцеклетку (ооцит).

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Яичниковый (овариальный) цикл состоит из 2 фаз:

1. Фолликулиновая фаза в яичниках.

В ответ на снижение прогестерона, ингибина В (при регрессе желтого тела), происходит повышение синтеза ФСГ (принцип отрицательной обратной связи). Под действием ФСГ продолжается рост антральных фолликулов. Максимального значения ФСГ достигает к 7-му дню менструального цикла.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Далее происходит снижение ФСГ (под действием увеличивающихся концентраций эстрадиола и ингибина В, синтезируемых гранулезой растущих антральных фолликулов по принципу отрицательной обратной связи).

В это время рост продолжает тот фолликул, который более жизнеспособен, в котором много рецепторов ФСГ = доминантный фолликул.

В остальных антральных фолликулах снижение сывороточного уровня ФСГ вызывает процессы атрезии (апоптоза) .

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Затем уровень ФСГ опять повышается одновременно с ЛГ к овуляторному пику на 14-й день цикла.

При достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле, который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный пиковый выброс ЛГ и ФСГ – происходит овуляция. Она происходит через 10-12 ч. после пика ЛГ или через 24-36 ч. после пика эстрадиола.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Лютеиновая фаза

На месте разорвавшегося фолликула образуется желтое тело, синтезирующее ПГ под влиянием ЛГ и ПРЛ.

В развитии желтого тела различают следующие стадии:

пролиферации – характеризуется активной лютеинизацией клеток гранулезы под воздействием ЛГ;

васкуляризации – прорастание капилляров в желтое тело;

расцвета – эта фаза приходится на 21-22 дни цикла, характеризует завершение структурного формирования желтого тела.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Это соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов; совместное действие прогестерона и эстрадиола способствует преимплантационной подготовке эндометрия (секреторной трансформации);

Если желтое тело не получило сигнал от хориона в виде подъема ХГЧ, то происходит стадия обратного развития (регресса) – снижение активности желтого тела, связанное с уменьшением количества рецепторов к ЛГ; лютеолитическое действие оказывают также повышенные концентрации эстрадиола и ПРЛ в конце менструального цикла;

регресс желтого тела приводит к снижению уровня прогестерона (спад гормонов), что вызывает десквамацию эндометрия в матке – цикл повторяется.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

5 Уровень – ткани-мишени.

Это точки приложения половых гормонов: матка, трубы, шейка, влагалище, молочные железы, волосы, ногти, кожа, кости, жировая ткань.

Наибольшие изменения происходят в матке (маточный цикл)

А) Фаза пролиферации с 8 (окончание менструальных кровотечений) - по 14 (день овуляции) день. Под действием эстрогена происходит образование артериол, рост и утолщение желез. К концу этой фазы эндометрий 4-5 мм.

Б) Фаза секреции. С 14 до 28 дня. В результате нарастания гормонов желтого тела происходит синтез секрета в железах, откладывается гликоген, артериолы резко извиваются, образуются клубки, вены расширяются.

Толщина функционального слоя 8-10 мм. Эндометрий готов к имплантации.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

В) Фаза десквамации. Под влиянием регресса желтого тела и снижения ПГ – происходит вазоконстрикция сосудов, их тромбирование, ишемия и некроз функционального слоя – он отторгается. Сопровождается менструальными выделениями и длится 3-8 дней.

Г) Фаза регенерации возникает почти одновременно с десквамацией и заканчивается до 4-5 суток менструального цикла. Под влиянием эстрогенов происходит уплотнение эпителиальных клеток желез эндометрия.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Биологическая роль ЛГ (гонадотропный гормон передней доли гипофиза):

1. вызывает овуляцию (совместно с ФСГ);
2. синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
3. синтез андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки) фолликула;
4. лютеинизация гранулезных клеток овулировавшего фолликула и формирование желтого тела;
5. стимулирует синтез прогестерона и других стероидов в лютеиновых клетках желтого тела.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

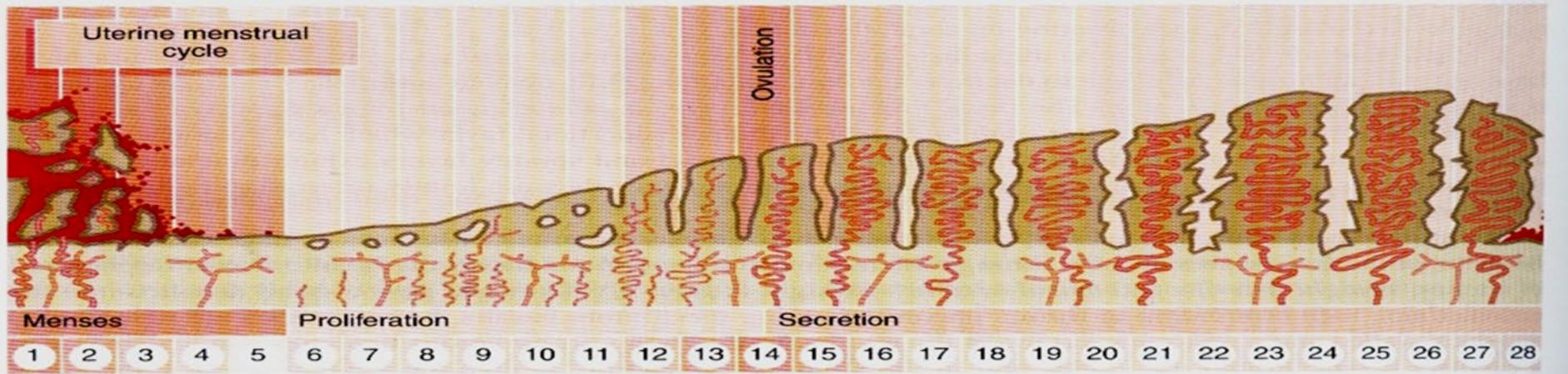
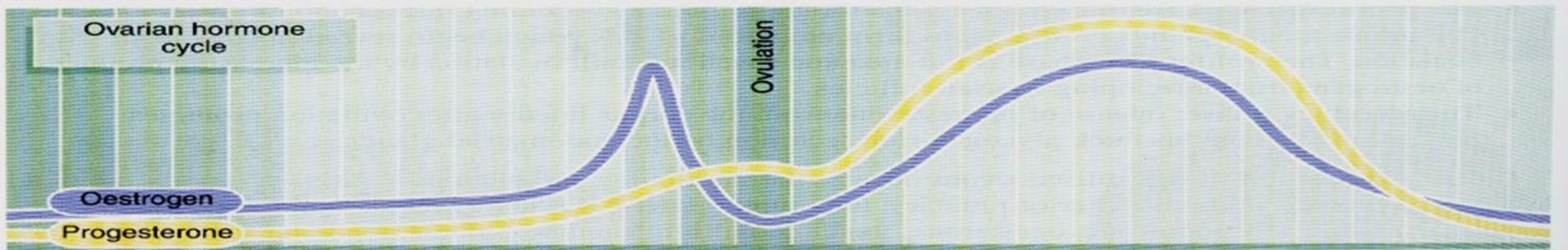
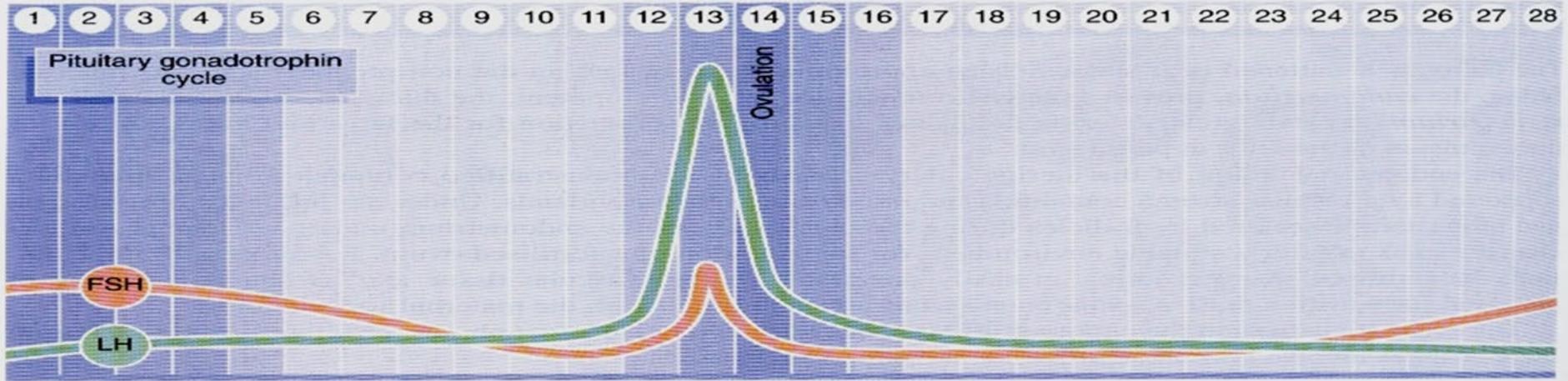
Биологическая роль ФСГ (гонадотропный гормон передней доли гипофиза):

1. рост фолликулов в яичниках,
2. пролиферация клеток гранулёзы в фолликулах;
3. синтез ароматаз – ферментов, метаболизирующих андрогены в эстрогены (продукция эстрадиола);
4. синтез рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках фолликула (подготовка к овуляции);
5. стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), играющих важную роль в фолликулогенезе и синтезе половых стероидов.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Биологическая роль пролактина (лактотропный гормон передней доли гипофиза):

1. контролирует лактацию,
2. стимулирует рост протоков молочных желез,
3. поддерживает функцию желтого тела и синтез прогестерона,
4. снижает минеральную плотность костной ткани,
5. повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к инсулинорезистентности (диабетогенное действие),
6. участвует в регуляции обмена веществ, пищевого поведения, циклов сна и бодрствования, либидо



МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

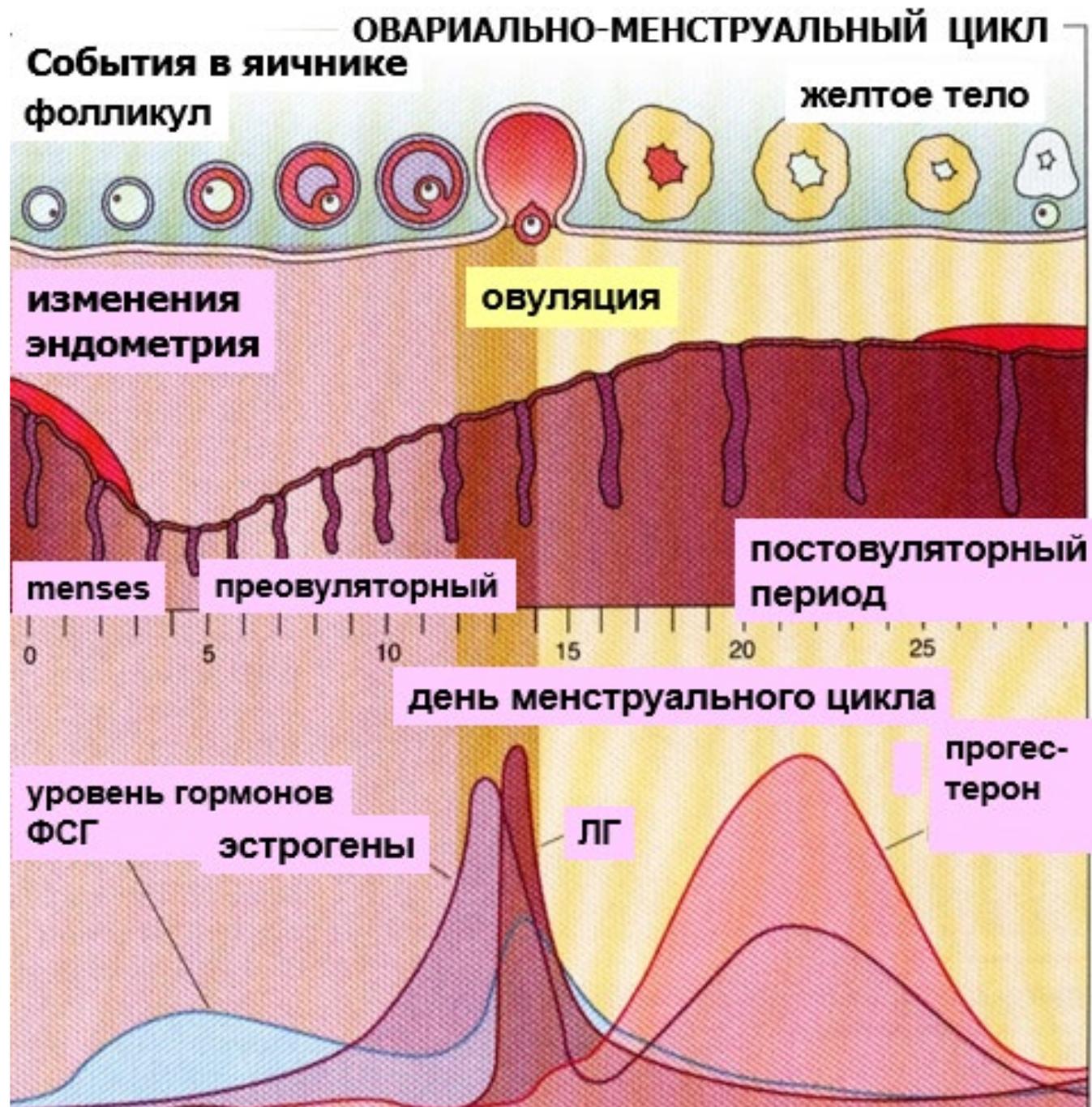
Изменения во влагалище: к овуляции происходит разрыхление и утолщение поверхностного слоя эпителия, увеличение пикноза ядер.

Изменения в молочных железах под влиянием эстрогенов в первой половине менструального цикла идет пролиферация эпителия млечных ходов, а во вторую фазу под влиянием прогестерона – пролиферация секреторного эпителия в ацинусах (дольках).

Менструальная фаза (день 1-4) характеризуется десквамацией функционального слоя эндометрия.

Фолликулярная фаза (день 4-14) характеризуется реэпителизацией выстилки эндометрия и обновлением функционального слоя.

Лютеиновая фаза (дни 15-28) характеризуется утолщением эндометрия в результате отека и накоплением гликогена в сильно закрученных маточных железах.



МАТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Маточный цикл делится на три фазы, связанные с определенными структурными и функциональными изменениями эндометрия.

1. менструальная фаза. В этой фазе происходит отторжение эпителиального слоя эндометрия. Перед самой менструацией кровоснабжение этой области уменьшается в результате сужения спиральных артериол в стенке матки, вызываемого падением уровня прогестерона в крови после инволюции желтого тела. Недостаточное кровоснабжение приводит к гибели эпителиальных клеток. Затем сужение спиральных артериол сменяется их расширением, и под действием усилившегося притока крови эпителий отторгается и его остатки выводятся вместе с кровью в виде менструальных выделений.

МАТОЧНЫЙ ЦИКЛ

2. пролиферативная фаза.

Эта фаза совпадает с фолликулярной фазой овариального цикла и состоит в быстрой пролиферации клеток эндометрия, приводящей к его утолщению под контролем эстрогена, выделяемого развивающимся фолликулом.

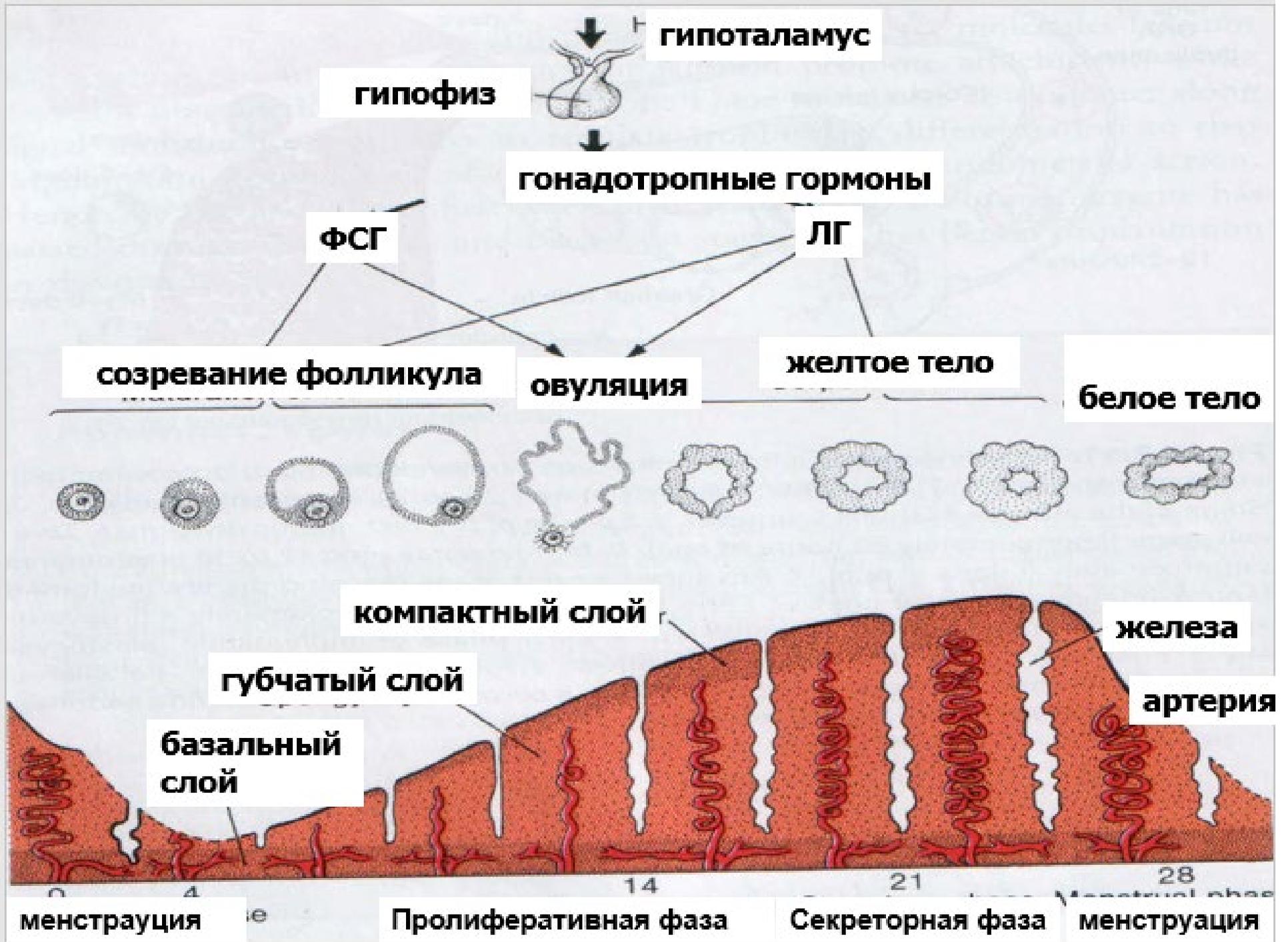
3. секреторная фаза.

Во время этой фазы прогестерон, выделяемый желтым телом, стимулирует секрецию слизи трубчатыми железами; это поддерживает эндометрий матки в состоянии, при котором возможна имплантация в нее оплодотворенного яйца.

Что происходит, если оплодотворение не состоялось?

Если в течение суток после овуляции оплодотворения не произойдет, то овоцит второго порядка претерпевает автолиз в фаллопиевой трубе; то же самое происходит со сперматозоидами, оставшимися в половых путях женщины.

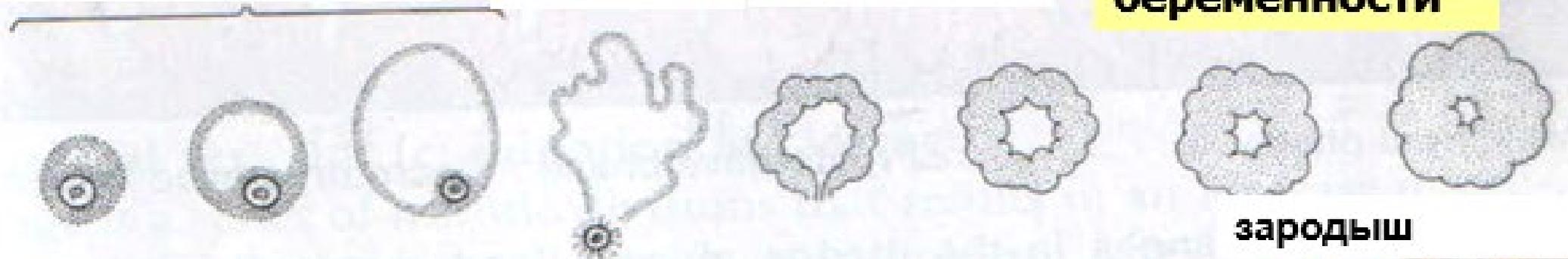
Желтое тело сохраняется в течение 10-14 дней после овуляции (обычно до 26-го дня цикла), но затем перестает секретировать прогестерон и эстроген из-за недостаточного уровня ЛГ в крови и подвергается автолизу (аутолизу).



созревание фолликулов

овуляция желтое тело

желтое тело
беременности



зародыш

начало имплантации

железа

компактный слой

губчатый слой

базальный
слой



28

menses

фолликулярная фаза

секреторная
фаза

гравидная фаза

ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ



Цифры в скобках – дни, на которые приходится данная фаза

Бесплодный брак

15 - 20 %

Мужской
фактор 45 %

Женский
фактор 55 %

Частота в
зависимости
от возраста:

20-29 лет 38,2 %

30-34 лет 34,4 %

35- 39 лет 16,5 %

40- 49 лет 10,6 %



Снижение
репродуктивных
потерь

27,1%

Современные технологии, позволившие решить проблему бесплодия:

- Изучение механизмов эндокринного контроля репродуктивной функции
- Совершенствование и широкое внедрение:

**эндоскопических
методов лечения**

**вспомогательных
репродуктивных
технологий**

Абсолютное бесплодие

- бесплодие связано с необратимыми патологическими изменениями в половых органах, которые исключают возможность зачатия

- ✓ аномалии развития половых органов,
- ✓ отсутствие матки, яичников, труб (хирургические вмешательства),
- ✓ двусторонняя окклюзия маточных труб

Первичное - когда беременностей не было вообще

Вторичное - возникает после одной или нескольких беременностей (роды, аборт, внематочная беременность)

Обследование

Обследование мужчины и женщины проводят одновременно

При обследовании мужчины обязательно проведения анализа спермограммы

Обследование женщин

Анамнез:

- ✓ возраст
- ✓ профессия
- ✓ перенесенные заболевания, операции
- ✓ медикаментозная терапия
- ✓ менструальный анамнез
- ✓ время нахождения в браке
- ✓ использование контрацептивов
- ✓ наличие аборт, патологических родов, осложнений после абортов и родов
- ✓ наследственность

Объективное обследование

- ✓ оценка роста и массы тела с вычислением индекса массы тела;
- ✓ оценка фенотипа (женский, мужской);
- ✓ оценка состояния кожи (акне, себорея);
- ✓ распределение подкожно-жировой клетчатки (верхний или нижний тип);
- ✓ характер оволосения;
- ✓ оценка степени развития молочных желез и характер выделений из них;
- ✓ гинекологическое бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах

Лабораторно-инструментальные методы исследования

- ✓ Оценка овуляции
- ✓ Оценка состояния маточных труб
- ✓ Оценка состояния эндометрия
- ✓ Оценка параметров спермы мужчины

Женское бесплодие

Старше 30 лет
6 мес!



наружный эндометриоз 34,2 %

трубно-перитонеальное 28,4 %

эндокринное 26 %

другие гинекологические
заболевания 8,3 %

иммунологическое 2,1 %

неустановленные причины 1 %

26,4 % сочетание нескольких факторов

Предположительная причина бесплодия устанавливается при первичном осмотре пациентки:



Обследование женщин с бесплодием:

Регулярный цикл, женский морфотип, оволосение, нормальный ИМТ

Спермограмма, тест пенетрации
обследование на урогенитальную инфекцию

ТФД, УЗИ
тесты на овуляцию

Овуляторный цикл, яичники N
желтое тело

Гормоны крови

на 2-3 д.ц. – ФСГ, АМГ
20-22 д.ц. П, Прл, ТТГ

Прходимость
маточных труб

ГСГ, Эхогистерография, ТВЛ

Лапароскопия

Диагностика и лечение
перитонеального бесплодия

Овариальный резерв

определяет функциональное состояние РС, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, ооцита, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки

Методы определения овариального резерва

- Анамнез: возраст, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, укорочение длительности цикла, химио- и лучевая терапия.
- **АМГ синтезируется в преантральных и малых антральных фолликулах (диаметром менее 4 мм) и не зависит от других показателей и дня цикла**
 - Уровень ФСГ на 2-3 день цикла менее 10 МЕ/л
 - Объем яичников на 2-3 день цикла не менее 5 мл
 - Количество фолликулов в яичнике на 2-3 день цикла не менее 5
 - Уровень Ингибина В обратно пропорционален уровню ФСГ

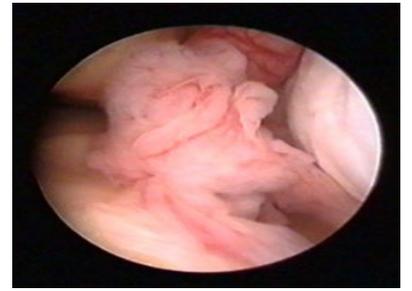
Гистеросальпингография



Гистеросальпингография



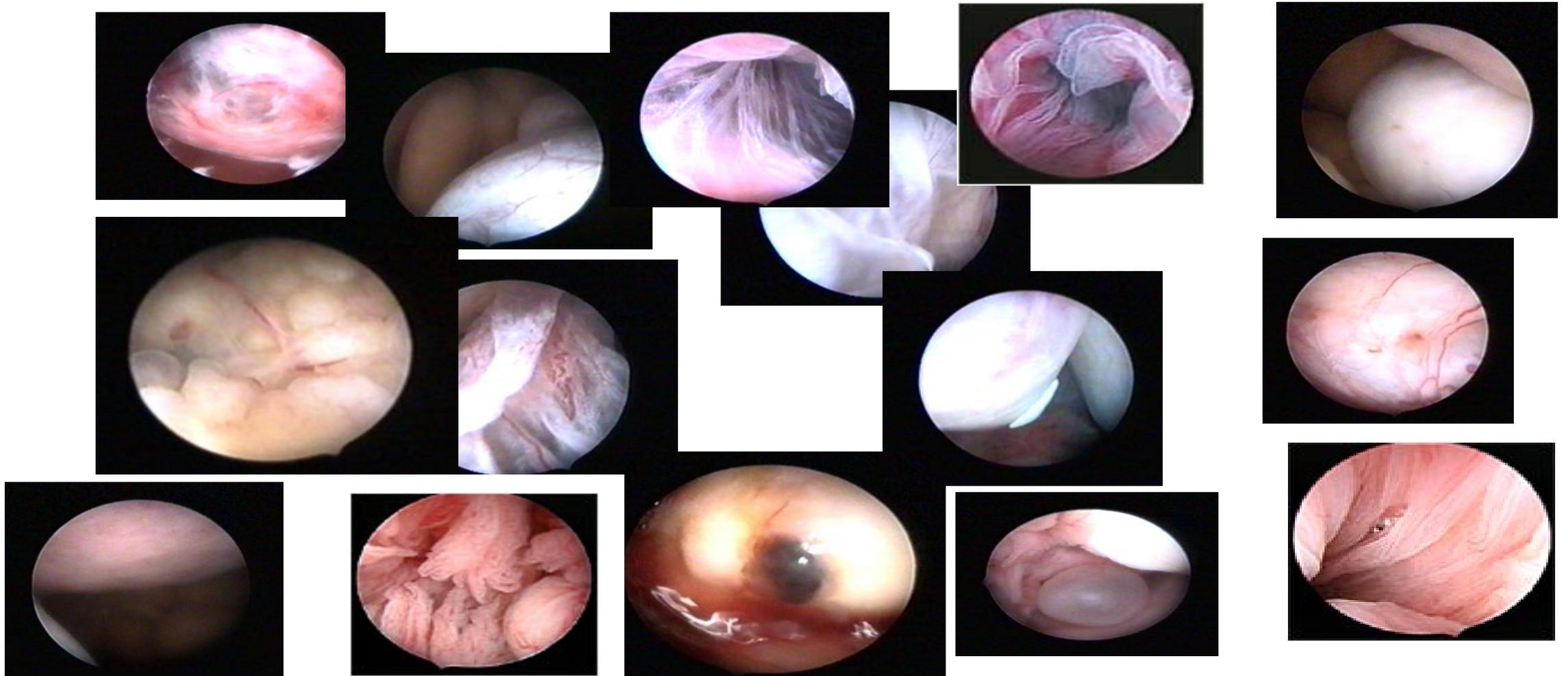
Трансвагинальная гидролапароскопия



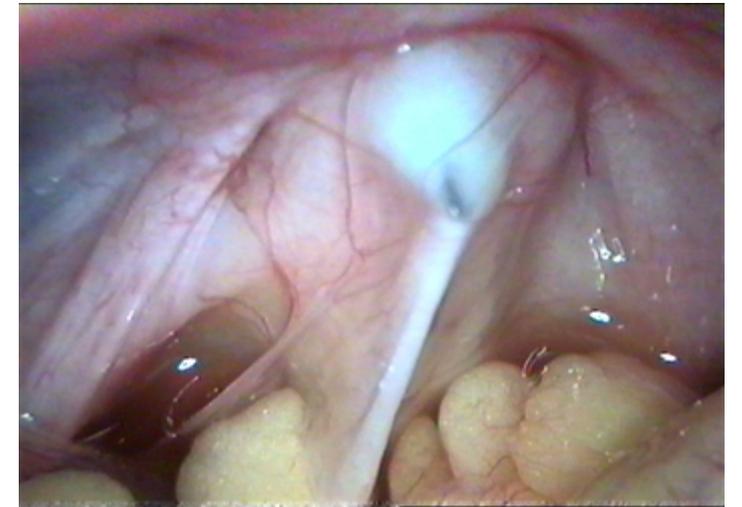
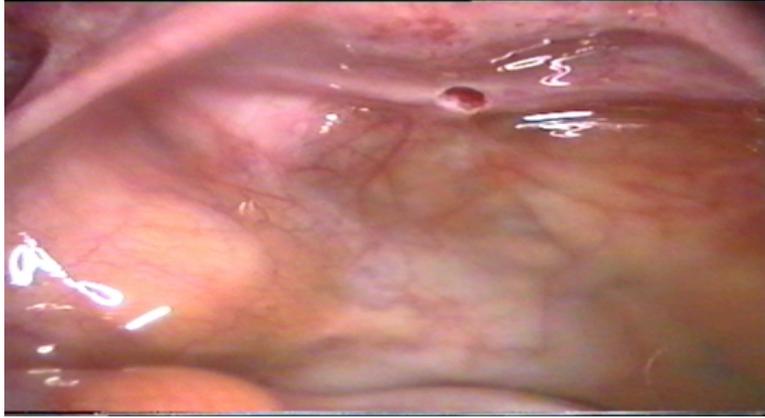
Gordz S., Watrelot A., 1997

- Трансвагинальный доступ
- Режим гидрофлотации
- Микроэндоскопическая техника
- Метод визуальной оценки
- Амбулаторная процедура

Трансвагинальная гидролапароскопия

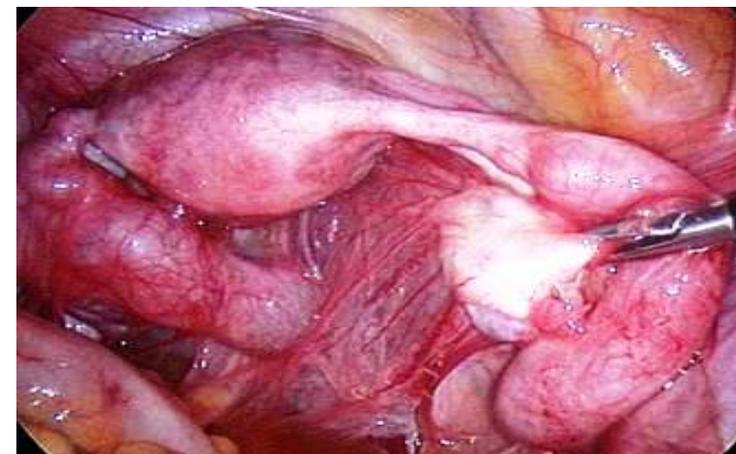
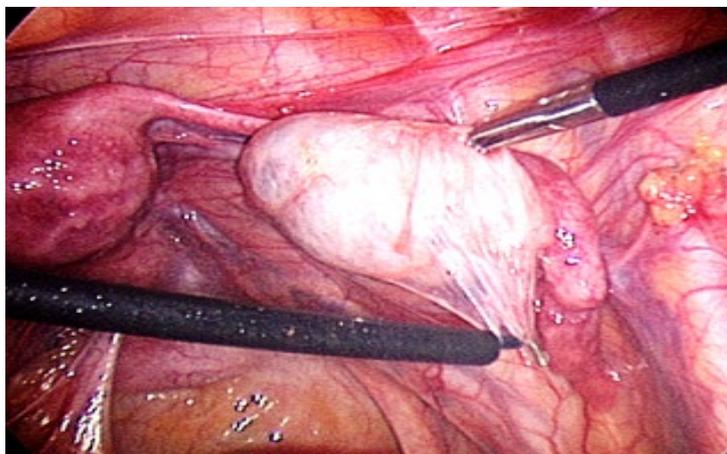


Трансвагинальная гидролапароскопия



Каппушева Л.М.2007

Женское бесплодие: Трубно-перитонеальное



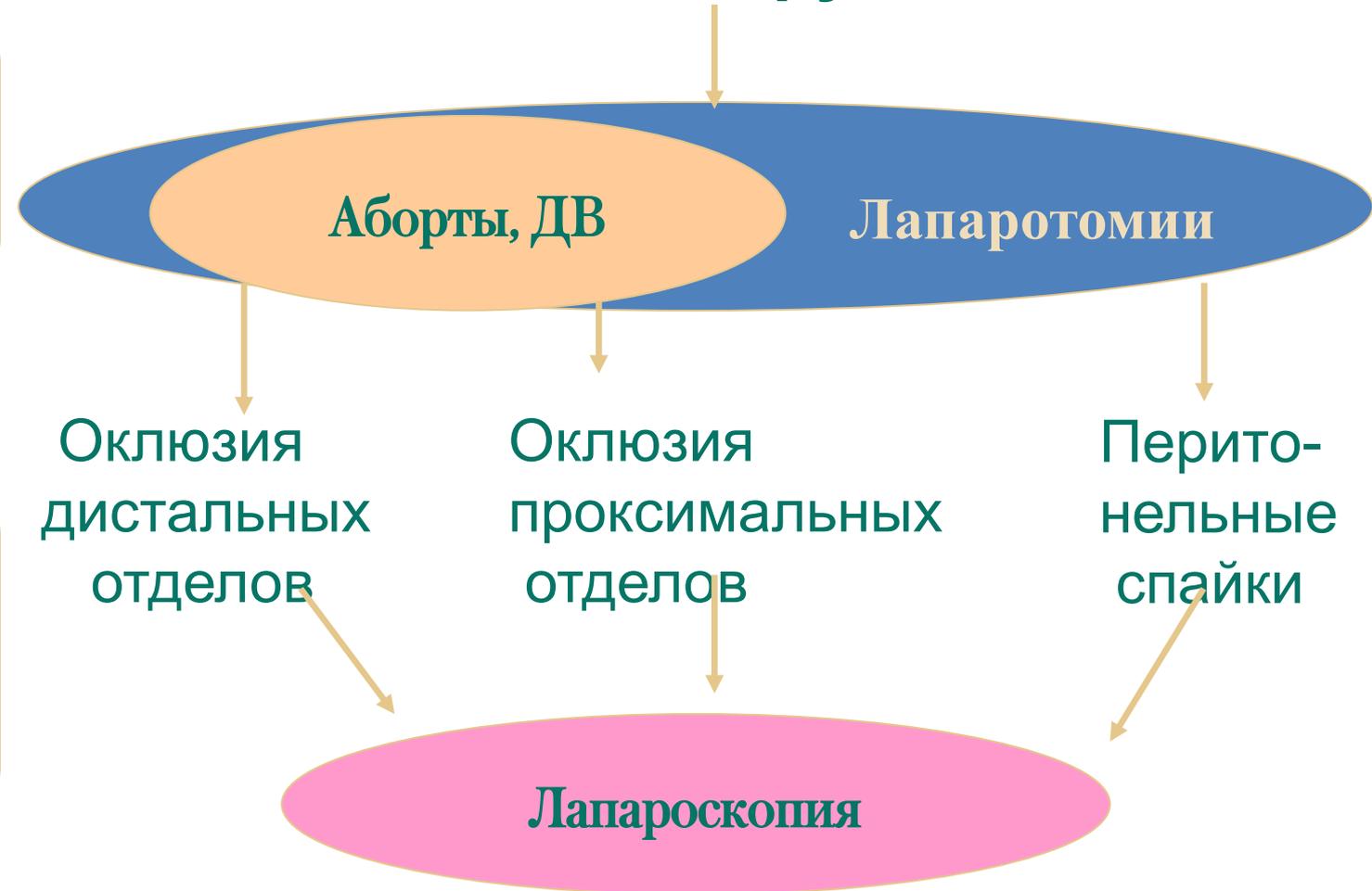
Причины трубно-перитонеального бесплодия

Функциональные нарушения реснитчатого эпителия



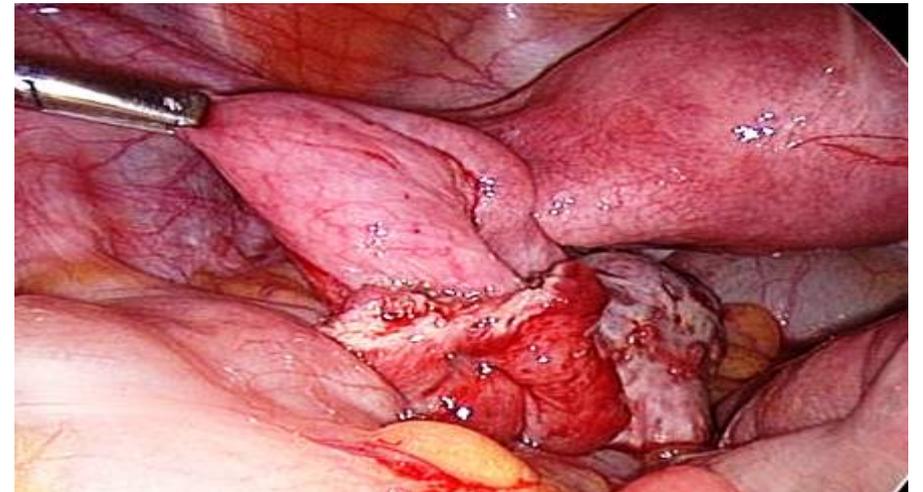
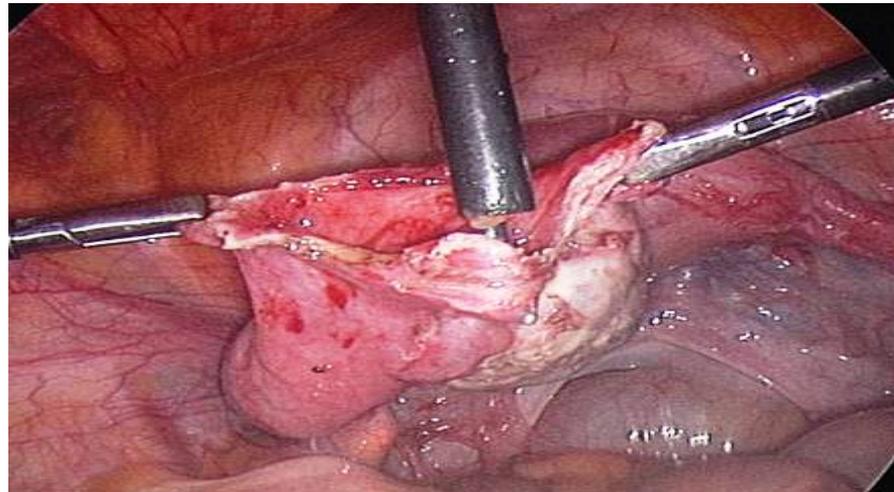
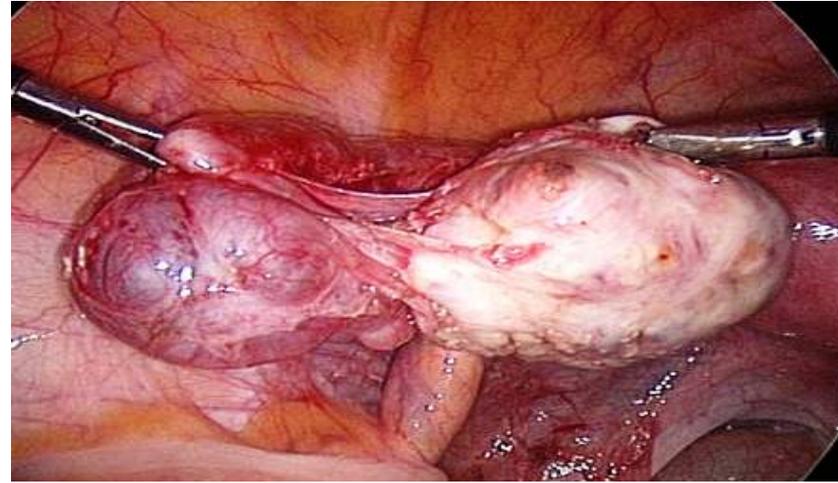
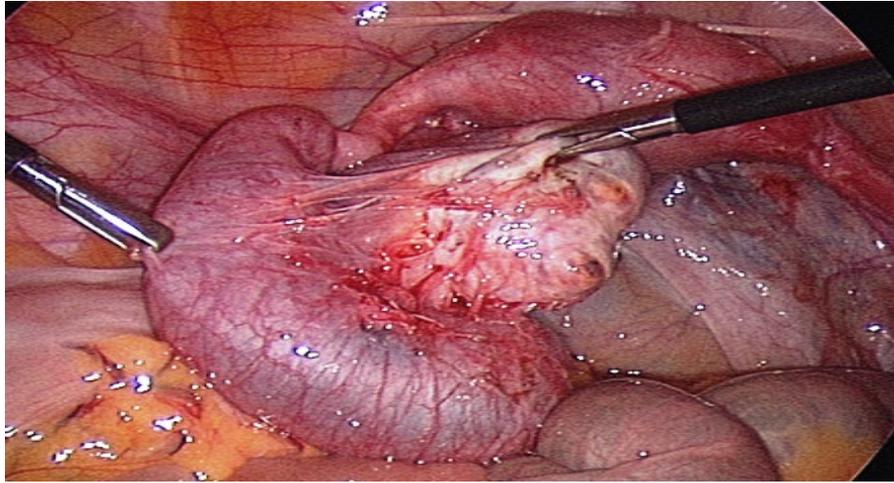
Гиперандрогения
психогенные факторы
инфекция
паракринные факторы

Анатомические нарушения



Лапароскопия –

основной метод лечения трубно-перитонеального бесплодия



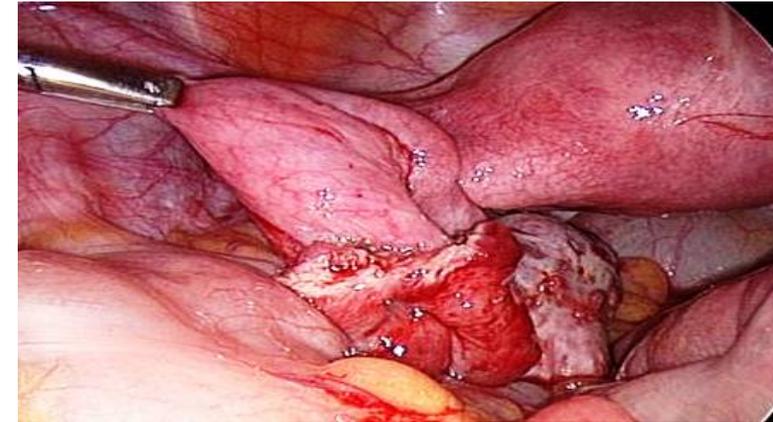
Удалять ли гидросальпинксы ? (интраоперационная диагностика)

- Возраст до 30 лет, ФСГ менее 10, при сохраненном эндосальпинксе – нет
- Возраст старше 30 лет и/или ФСГ более 10.
Отсутствие эндосальпинкса – да

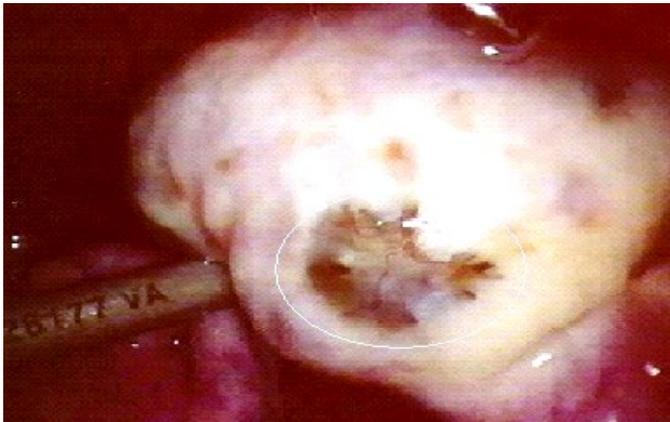
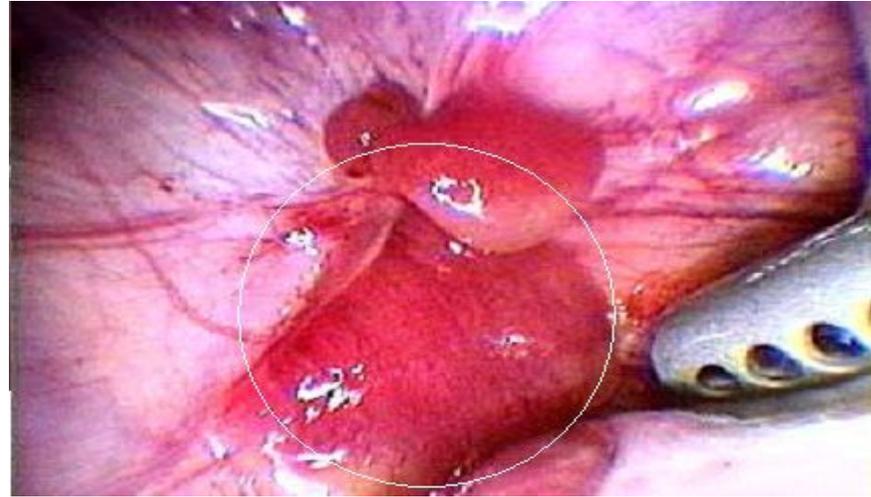
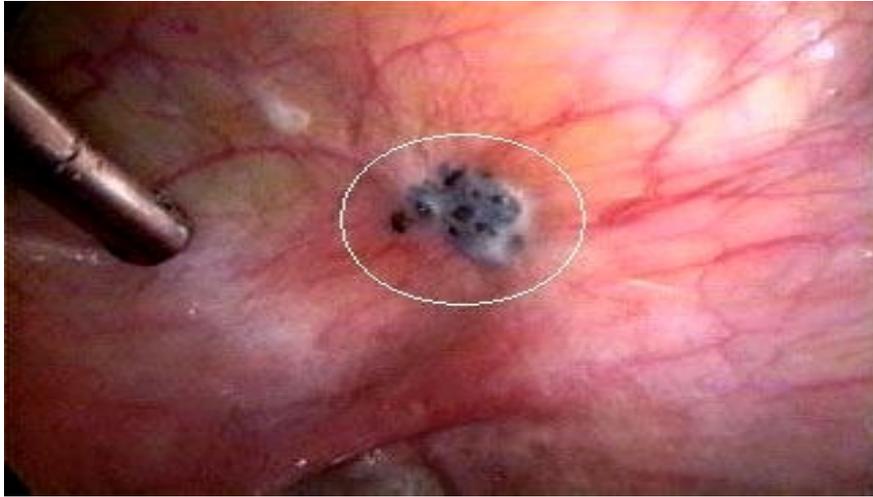
**Предоперационная диагностика
(ГСГ, гидросонография, УЗИ)**



**Грамотное консультирование для получения
информированного согласия пациентки
удалить гидросальпинксы**



Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) и бесплодие

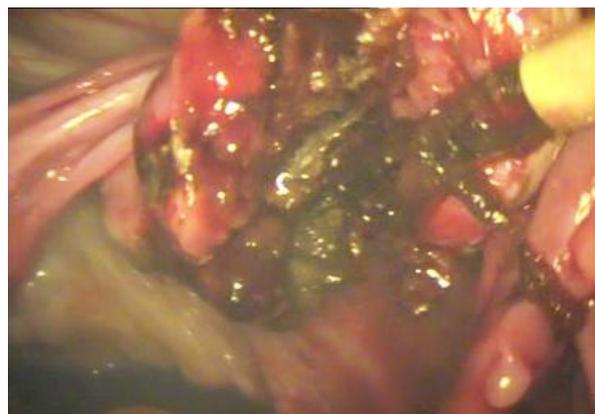
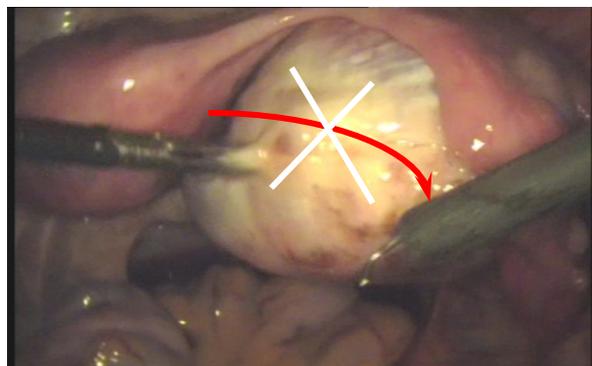


Ни одна пациентка до планирования беременности не пользовалась гормональной контрацепцией !

Лечение пациенток с НГЭ

- I этап - хирургическое лечение

Лапароскопия: деструкция очагов, вылушивание и удаление кист с максимальным сохранением здоровой ткани яичника



Механизм формирования
эндометриомы –
инвагинация первичного
очага в толщу яичника

Риск снижения
овариальных
резервов,

Лечение бесплодия при НГЭ (II этап):

- Пациенткам с II-IV степенью НГЭ : аГнРГ-Люкрин-депо 4-6 инъекций, далее Дюфастон с 18 по 27 день цикла 20 мг/с
- Пациенткам с I ст НГЭ сразу после операции планирование беременности на фоне Дюфастона с 18 по 27 день цикла 20 мг/с
- При отсутствии беременности в теч 8-12 мес после лапароскопии у пациенток с НГЭ I ст. контролируемая индукция овуляции повышает восстановление фертильности на 17,6%.

**Частота
беременностей –**

76,4 %



Лечение бесплодия при НГЭ (III этап):

- Пациенткам с эндометриоидными кистами больших размеров при отсутствии беременности в течение 8-10 мес после комбинированной терапии целесообразно проведение «Second look» лапароскопии или ЭКО с учетом возраста и

резервов фертильности (уровень ФСГ на 2-3 д. цикла)

- При рецидиве ЭКЯ в течение 12-18 мес планирования беременности:



Эндокринное, ановуляторное бесплодие

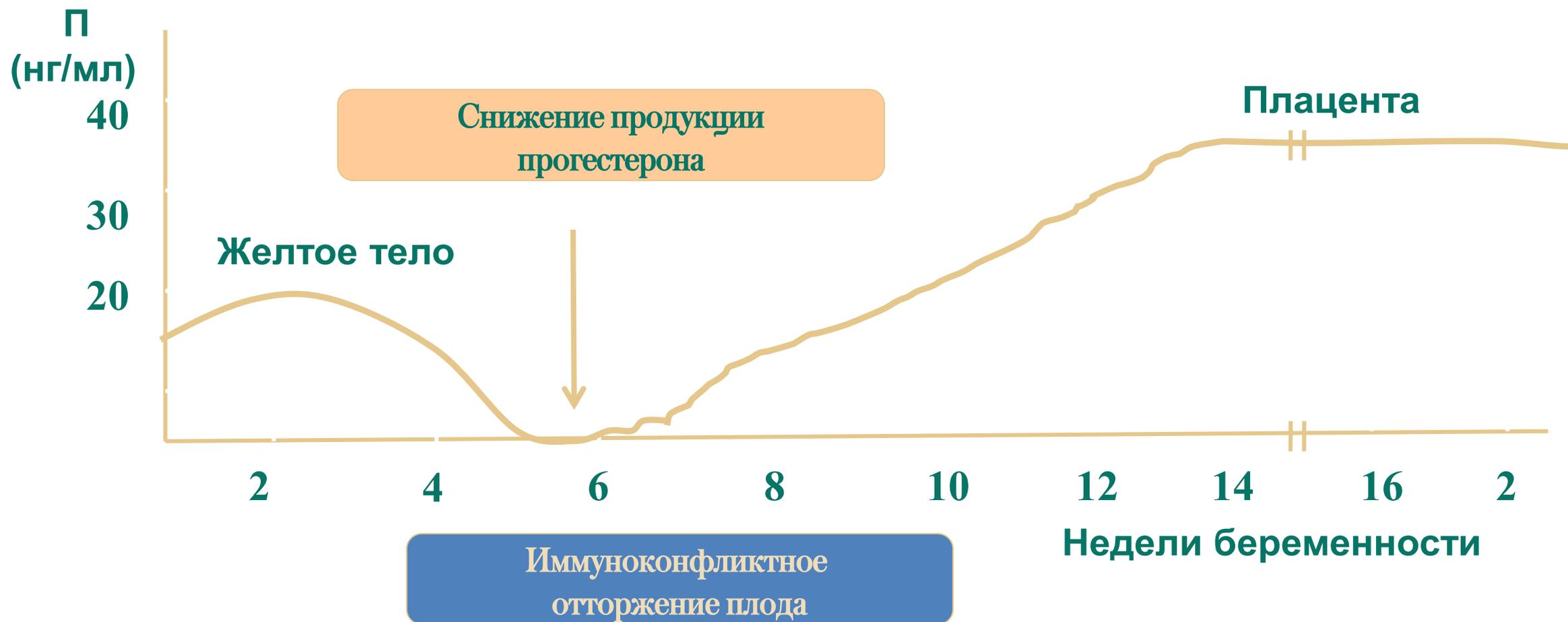


Миома и реализация генеративной функции

1. Планирование беременности при миомах
размером до 3-5 см (не было бесплодия)
аГнРГ - 6 и более мес при регрессе узлов → беременность
2. Бесплодие и миома небольших размеров
аГнРГ – 3 мес → ЛСК (НГЭ) → аГнРГ 3-6 мес → берем.
3. Миома 6-8 см как правило один узел, чаще по задней стенке матки, не поддающиеся
регрессу на фоне аГнРГ → миомэктомия при лапаротомии ! → аГнРГ
4-6 мес → беременность



Переход продукции прогестерона от желтого тела к плаценте



(Сидельникова В.М., 2007)

Прогестерон (Дюфастон, Утрожестан)[®] - профилактика иммуноконфликтного прерывания беременности

Стимуляция рецепторов прогестерона

PIBF



Сохранение беременности

Терапевтические эффекты аналогов натурального Прогестерона (Дюфастон, Утрожестан) при беременности

- Обеспечение морфофункциональной полноценности эндометрия
- Обеспечение адекватной цитотрофобластической инвазии
- Снижение тонуса миометрия
- **Иммунологическая защита**



Конец эпохи глюкокортикоидной терапии !

- Не влияют на АД
- Не влияют на свертывающую систему крови
- Метаболически инертны



Особенности ведения пациенток с бесплодием

Возраст старше 30-35 лет

Прежде чем принять решение о тактике лечения

Резервы фертильности - уровень ФСГ на 2-3 д. цикла, АМГ

ФСГ < 10 МЕ/л, АМГ > 1 нг/мл

Лапароскопия
для повышения
эффективности ЭКО

ФСГ > 10 МЕ/л, АМГ < 1 нг/мл

ЭКО возможно
с донацией яйцеклеток