

АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра акушерства и гинекологии

Тема «Новые технологии в лечение бесплодного брака»

Подготовила: Бахторозова А. Б.

Группа: 463 ОМ

Проверила: Дудник Е.В.

Астана 2015 г.

Супружеская пара - это единое целое с точки зрения репродуктивного здоровья. Поэтому если мужчина обращается на прием к андрологу в связи с отсутствием беременности у полового партнера, оценка его репродуктивной функции должна производиться с учетом репродуктивной функции полового партнера.



Бесплодный брак важная и сложная медико-социальная проблема . По данным эпидемиологических исследований, представленных ВОЗ. в мире каждая седьмая пара бесплодна.

Частота бесплодных браков составляет 12-15%, а в некоторых регионах достигает 20% и имеет тенденцию к росту. В этих условиях реализация детородной функции теми парами, у которых она в силу различных причин нарушена, приобретает особое значение. В последние годы отмечается неуклонный рост доли мужского фактора в бесплодном браке, которая достигает 30-50%



Мужское бесплодие - это патологическое состояние, которое развивается вследствие ряда заболеваний или суммарных патологических воздействий на репродуктивную систему мужчин. Его патогенез, структура, диагностика продолжают оставаться предметом многих дискуссий



В конце XX века отмечается тенденция к снижению качества спермы у мужчин, проживающих в технологически развитых странах. Это явление, по всей вероятности, служит отражением возрастающего влияния на организм человека вредных факторов, встречающихся в окружающей среде, на производстве, в быту, стрессовых ситуаций.

Многообразие факторов, приводящих к мужскому бесплодию, возможность их сочетания затрудняют выбор необходимых методов диагностики и лечения. Восстановление репродуктивной функции растягивается во времени и негативно отражается на эффективности лечения



Вопросы диагностики и лечения мужского бесплодия динамически изменялись в зависимости от научно-технического прогресса» в результате которого разрабатывались и внедрялись в клиническую практику новейшие репродуктивные технологии.

Анализ данных литературы по проблеме мужского бесплодия в браке свидетельствует о том, что, несмотря на значительные успехи во внедрении в клиническую практику новых диагностических и лечебных репродуктивных технологий, она далека от окончательного разрешения.

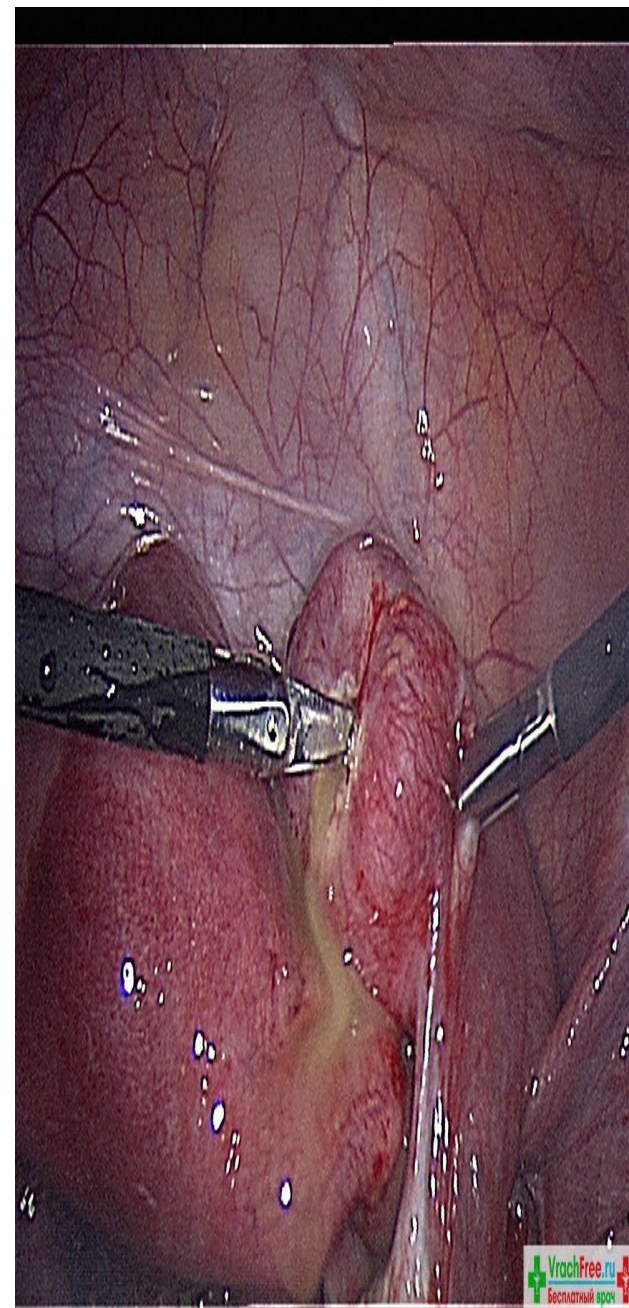
В зависимости от выявленных причин мужского бесплодия предусматриваются различные виды лечения, которые можно разделить на консервативные, хирургические и программы ВРТ,

Лечение мужского бесплодия позволяет восстановить естественную фертильность в тех случаях, когда оно обусловлено поддающимся устранению патологическим фактором, выявленным в ходе обследования. К таким факторам относятся урогенитальная инфекция, некоторые гормональные нарушения, например гиперпролактинемия или дефицит гонадотропинов. Но возможности медикаментозной терапии при различных нарушениях, обуславливающих патозооспермию, крайне ограничены. Хирургические методы лечения мужского бесплодия используются гораздо реже и показаны при крипторхизме, опухолях гипофиза или яичка.



Ряд авторов считают хирургическое лечение варикоцеле эффективным, поскольку улучшение показателей эякулята позволяет восстановить репродуктивную функцию. Согласно другим исследованиям, целесообразность проведения оперативного лечения ставится под сомнение, так как параметры сперматогенеза остаются без существенных изменений, и проблема бесплодия в браке продолжает оставаться нерешенной.

В связи с этим применение программ ВРТ в восстановлении фертильности у бесплодных пар с мужским фактором, позволяющих реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, которые ранее считались абсолютно бесперспективными, является одной из актуальных проблем репродуктивной медицины



- Вспомогательные репродуктивные технологии, дающие возможность абстрагироваться от анатомических и иммунологических причин фертильности мужчин, решают процесс оплодотворения на клеточном уровне, где можно выделить две основные причины неудач: недостаточное количество сперматозоидов или их отсутствие в эякуляте и их функциональная неполноценность. Для повышения прогноза фертильности важно использовать такую технологию обработки спермы, которая гарантированно позволит отобрать нормальные, функционально активные сперматозоиды из эякулята в достаточном количестве. К такой технологии, по данным ведущих эмбриологов в настоящее время относится методика центрифугирования спермы в градиенте плотности

Задачи исследования:

- 1. Изучить клинико-лабораторные особенности бесплодных пар с мужским фактором при реализации программ ВРТ.
- 2. Определить критерии показателей спермы, позволяющие проведение программы искусственной инсеминации спермой мужа (ИИСМ) и определить эффективность ее проведения.
- 3. Провести комплексный анализ эффективности реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в зависимости от основных дискриминационных показателей спермо-граммы.
- 4. Оценить эффективность проведения программы интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) в зависимости от характера нарушений сперматогенеза.
- 5. Определить показания и эффективность реализации программы искусственной инсеминации спермой донора (ИИСД) при мужском бесплодии.
- 6. Сравнить эффективность использования нативных и криоконсервированных экстрагированных сперматозоидов при азооспермии в программе ИКСИ.
- 7. Определить эффективность применения агонистов и антагонистов ГнРГ в схемах стимуляции суперовуляции у бесплодных пар с мужским фактором.
- 8. Разработать алгоритм восстановления фертильности с применением современных программ ВРТ при мужском бесплодии в зависимости от нарушений сперматогенеза.

- Программы ВРТ являются методом выбора в восстановлении фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при отсутствии эффекта от медикаментозного и хирургического лечения. При использовании программ ВРТ частота наступления беременности на цикл стимуляции в исследуемой группе составила 20,9 %. 2. Программа ИИСМ является эффективным методом восстановления фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при определенных показателях спермы (количество сперматозоидов более 5 млн./мл, процент морфологически нормальных форм более 5%, процент быстро подвижных сперматозоидов более 5%) и проведении отработанного протокола, включающего обязательную стимуляцию овуляции, обработку спермы в градиенте плотности и технику внутриматочного введения спермы. 3. Программа ЭКО является эффективным методом восстановления фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при получении от 500 тыс. до 1 млн. быстро подвижных сперматозоидов и более 5 % их морфологически нормальных форм после обработки спермы в градиенте плотности, обеспечивающие оптимальный процесс оплодотворения. 4. При тяжелых формах патозооспермии программа ИКСИ является методом выбора, при получении единичных мужских гамет из эякулята, яичка и его придатка. Эффективность программы зависит от характера нарушений сперматогенеза: при ОАТ и необструктивной азооспермии процент беременности на перенос 1 эмбриона составили 30,7% и

- 30,5%, при обструктивной азооспермии - 23,9% ($p < 0,05$).5. Эффективность программы ИКСИ при азооспермии с использованием нативных и криоконсервированных сперматозоидов равноценна. Но высокий процент отмены циклов стимуляции в 13,8 раза за счет невозможности получения нативных сперматозоидов в день проведения процедуры ИКСИ отдаст предпочтение работе с криоконсервированными сперматозоидами.6. Применение агонистов ГнРГ в схеме стимуляции суперовуляции у женщин бесплодных пар с мужским фактором более эффективно, чем применение антагонистов ГнРГ вследствие развития более адекватного стероидогенеза, фолликулогенеза, эмбриогенеза. Частота наступления беременности на перенос 1 эмбриона в группе ЭКО равна 31,9%, в группе ИКСИ - 33,8% против 23,7% и 27,4% при назначении антагонистов ГнРГ ($p < 0,05$).7. Программа ИИСД является заключительным этапом в восстановлении фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при невозможности использования или получения собственных сперматозоидов мужа, позволяющая женщине иметь своего генетического ребенка. Максимально высокий кумулятивный процент беременности (73,2%) и родов (51,2%) обеспечивается применением спермы доноров с высокими показателями, хорошей криопереносимостью и проведением процедуры по протоколу идентичному в программе ИИСМ.

- Программа ИИСМ у бесплодных пар с мужским фактором при определенных показателях спермы должна находиться на первом этапе назначения ВРТ, как наиболее экономически эффективная и обеспечивающая получение адекватных репродуктивных показателей при проведении не менее 3-х попыток. Практические рекомендации
- 1. При мужском факторе бесплодия у пациентов, имеющих показатели спермы: количество сперматозоидов более 5 млн./мл, процент быстро подвижных форм более 5%, морфологически нормальных форм более 5%, и возрасте партнерш до 40 лет, рекомендуется проведение не менее 3-х попыток ИИСМ. При отрицательном результате 3-х попыток ИИСМ рекомендуется проведение программы ИКСИ.

-

- Программу ИИСМ следует проводить по отработанному протоколу, включающему: • проведение обязательной стимуляции овуляции с назначением антиэстрогенов и р-ФСГ для достижения оптимального числа доминантных фолликулов в количестве не менее 3-х; • назначение «овуляторной» дозы ХГЧ 5000 ЕД при достижении 1 доминантного фолликула до 21 мм или 3-х фолликулов до 18 мм и толщине эндометрия 8 мм; • обработку спермы в градиенте плотности, позволяющая получить не менее 1-5 млн. быстро подвижных сперматозоидов для инсеминации, • проведение процедуры ИИСМ через 35-36 часов после введения «овуляторной» дозы ХГЧ, внутриматочное введение спермы идентичное эмбриопереносу.3. При обработке спермы в градиенте плотности и получении от 500 тыс. до 1 млн. быстро подвижных сперматозоидов и более 5 % их морфологически нормальных форм можно рекомендовать проведение программы ЭКО у бесплодных пар с мужским фактором. При получении процента оплодотворения 70% и выше рекомендуется продолжить проведение программы до 4-х попыток. При наличии процента оплодотворения ниже 70% целесообразно перейти в программу ИКСИ.

- При тяжелых форм патозооспермии (менее 5% морфологически нормальных форм, менее 500 тыс. быстро подвижных сперматозоидов в 1 мл после обработки спермы в градиенте плотности) показано проведение программы ИКСИ.
- 5- При проведении программы ИКСИ при азооспермии рекомендовано отдавать предпочтение предварительному забору сперматозоидов из яичка и придатка яичка с последующей криоконсервацией, более надежно обеспечивающему наличие мужских гамет в день проведения процедуры ИКСИ, чем забору сперматозоидов в день пункции яичников. 6. Схема стимуляции суперовуляции с применением агонистов ГнРГ может быть рекомендована пациенткам бесплодных пар с мужским фактором, так как является более эффективной по показателям наступления беременности и родов, по сравнению со схемой с использованием антагонистов ГнРГ.

-

- Программа ИИСД показана при невозможности использования или получения собственных сперматозоидов при отсутствии эффекта от проведения программы ИКСИ при ОАТ и азооспермии. В программе должна использоваться сперма доноров с высокими дискриминационными показателями и хорошей криопереносимостью.

Алгоритм обследования бесплодия в супружеской паре

- Это необходимо делать по двум причинам:
 1. Велика вероятность наличия при первичном бесплодии факторов супружеской несовместимости.
 2. Для оценки «формулы бесплодия» данной супружеской пары, что поможет предложить оптимальные варианты лечения и дать их реальный прогноз. Необходимо помнить, что назначая мужчине лечение в связи с бесплодием в браке, конечной целью этого лечения является достижение беременности у полового партнера, а улучшение показателей семенной жидкости только этап на пути к достижению этой цели.
- Учитывая все вышеуказанное, весь диагностический алгоритм и лечебный план мужского фактора бесплодия должен постоянно увязываться с лечебно-диагностическим планом полового партнера, исходя из текущей «формулы бесплодия».
- Диагностический алгоритм обследования мужчины должен состоять из трех этапов. Целью первого этапа обследования является оценка состояния фертильности мужчины и супружеской пары в целом.
- Целью второго этапа обследования является назначение лечения по поводу бесплодия. На этом этапе производится диагностика причин снижения или отсутствия фертильности и оценивается степень снижения фертильности полового партнера. Все это позволяет уточнить «формулу бесплодного брака» и составить план лечения.
- Третий этап обследования проводится после каждого проведенного курса лечения. При этом заново оценивается состояние фертильности в супружеской паре, снова уточняется «формула бесплодия», при необходимости меняется программа лечения.

- **Первый этап обследования включает:**

- оценку данных анамнеза, в том числе анамнеза беременностей от данного мужчины и перенесенных заболеваний, имеющих отношение к фертильности
- физикальное обследование пациента
- исключение воспалительной патологии половых органов (исследование мазка со слизистой мочеиспускательного канала и исследование секрета предстательной железы)
- исследование семенной жидкости с анализом спермограммы, физико-химических свойств семенной жидкости, маркеров добавочных половых желез)
- исследование семенной жидкости на наличие антиспермальных антител (МАР-тест).

Этот этап обследования должен проводиться всем пациентам, обратившимся к специалисту по поводу бесплодного брака. Для выполнения всего комплекса обследования достаточно 2 посещения клиники с интервалом в 24 часа. Это обследование отвечает на ряд принципиальных вопросов.

- Позволяет оценить степень фертильности данного мужчины.
- Позволяет составить диагностическую программу и наметить лечебный план при выявлении любой степени инфертильности у мужчины.
- При отсутствии признаков инфертильности дает значение «Фертильный мужчина» в формулу бесплодного брака.

«Фертильным мужчиной» можно считать индивида, который показывает удовлетворительные параметры спермограммы, при отсутствии признаков воспаления в половых органах и низких значениях антиспермальных антител.

«Субфертильным мужчиной» можно считать индивида при наличии следующих параметров:

- показатели спермограммы удовлетворительные, но имеет место воспалительная патология половых органов и/или урогенитальная инфекция или значительно повышен уровень антиспермальных антител
- хотя бы один показатель спермограммы находится близко к нижней границе референсного значения по результатам двух и более исследований

«Инфертильным мужчиной» можно считать индивида у которого хотя бы один показатель спермограмм находится ниже референсного значения по результатам двух и более исследований при условии отсутствия беременности у постоянного полового партнера при регулярной половой жизни без контрацепции более 1 года.

- **Второй этап обследования** включает диагностический поиск причин сниженной фертильности и прогнозирование вероятности улучшения фертильности при устранении этих причин. На этом этапе обследования пациенту проводится полный спектр диагностических мероприятий - определение гормонального статуса, УЗИ органов мошонки и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), определение возбудителей урогенитальных инфекций, генетические исследования, исследование функций сперматозоидов, посторгазменной мочи, необходимые общеклинические исследования, по показаниям биопсия яичек. Исследование фракций тестостерона, ТТГ и пролактина мы назначаем всем пациентам с пониженной фертильностью. Исследование гормонов гипофиза назначается при наличии признаков гипогонадизма. Определение пролактина целесообразно проводить при подозрении на опухоль гипофиза. При высоких уровнях ФСГ целесообразно исследование уровня ингибина и антимюллеровского гормона. При наличии признаков воспаления в половых органах и при подозрении на экскреторную форму мужского бесплодия назначается УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ. При ультразвуковом исследовании определяются структурные изменения и патологические образования в яичках и их придатках. Абсолютным показанием для проведения ТРУЗИ является малообъемная азооспермия. Данный метод позволяет обнаружить изменения в семенных пузырьках при обструкции дистальных отделов семявыносящих путей или их отсутствие при врожденной агенезии семявыносящего протока. Посев эякулята и диагностика ИППП производится при олиоспермии, когда концентрация лейкоцитов составляет более 1 млн/мл, а также при любых воспалительных заболеваниях половых органов. Такие инфекции как вирус простого герпеса человека или хламидии могут поражать сперматозоиды, приводя к их иммобилизации, образованию антиспермальных антител к ним и невынашиванию беременности, а также к врожденным аномалиям плода. Необходимо отметить, что диагностику инфекций, передающихся половым путем следует проводить методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сочетании с ПЦР.

- Генетические исследования следует предпринимать при азооспермии и выраженной патоспермии. Кроме диагностической ценности генетические исследования могут дать информацию о возможности передачи генетического заболевания потомству мужского пола, о чем необходимо информировать пациентов.

Исследование посторгазменной мочи проводится при ретроградной эякуляции.

Биопсию яичка недопустимо выполнять только с диагностической целью, она должна применяться только при одновременном получении ткани яичка для криоконсервации с целью дальнейшего его использования в циклах экстракорпорального оплодотворения.

Итогом второго этапа обследования является:

- При выявлении значимых причин снижения фертильности и при благоприятном прогнозе, назначается лечение. Целью лечения является достижение беременности у полового партнера или улучшение параметров семенной жидкости, что позволит провести более «простой» способ искусственного оплодотворения или улучшит его результативность.
- При неблагоприятном прогнозе лечения пониженной фертильности – решение вопроса об оптимальной программе вспомогательных методов репродукции.
- В случае отсутствия значимых причин ненаступления беременности у обоих партнеров – обследование на несовместимость.

- **Третий этап обследования** проводится после каждого курса лечения infertility. Выполняются контрольные исследования по результатам проведенного лечения (контроли излеченности инфекций, воспалительных заболеваний, антиспермальных антител, контрольные уровни тестостерона крови, пролактина и т.д). Обязательно выполняется контрольное исследование семенной жидкости. Все это позволяет заново оценить ситуацию, уточнить «формулу бесплодия» и провести коррекцию плана лечения.

Литература

1. Адамян Л.В., Осипова А.А., Носова М.М. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 2007. — С. 220-221.
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. — М.: МИА, 2005. — С. 7.
3. Боголюбов С.В., Рубин П.М. Эректильная дисфункция у молодых мужчин // Андрология и генитальная хирургия. — 2008. — № 2. — С. 114.
4. Захаренко А.Г. Характеристика состояния ДНК генеративных клеток мужчин при использовании доксициклина и макролидов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 3. — Прил. 1. — С. 15.
5. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции // Проблемы репродукции. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 55-56.
6. Калинина Е.А. Стимуляция суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении: Автореф. дисс.. канд. мед. наук. — М., 1989. — 24 с.