

**ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА
ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ
КАФЕДРА ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА І ДИТИНСТВА
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЗАКАРПАТСЬКОЇ
ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ**

«Сучасні методи діагностики та лікування безпліддя»

Методичні рекомендації

(для лікарів акушер-гінекологів, лікарів “Загальної практики-сімейної медицини”, курсантів, інтернів, а також студентів старших курсів медичних вузів).

Ужгород 2023

Методичні рекомендації «Сучасні методи діагностики та лікування безпліддя» підготовлено:

доцентом, к.м.н. Пацкань І.І., доцентом, к.м.н. Корсак В.В. – кафедра охорони материнства і дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Рецензенти:

д.м.н., професор Василь МАЛЯР – завідувач кафедри акушерства і гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д.мед.н. Оксана КОРЧИНСЬКА – проф. кафедри «Акушерства та гінекології» медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Затверджено і рекомендовано до друку методичною комісією ФПО УжНУ протокол №8 від 16.03.2023

Рекомендовано до друку вченою Радою ФПОДП ДВНЗ «УжНУ»
Голова вченої Ради, декан ФПО УжНУ професор Іван ЧОПЕЙ
Протокол № 8 від 16.03.2023

Список прийнятих скорочень

- АГС - адреногенітальний синдром
- АСАТ - антиспермальні антитіла
- АТ - антитіло
- БЕ - біопсія ендометрія
- ВІЛ - вірус імунодефіциту людини
- ГГЯС - гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система
- ГС - гістероскопія
- ДЕАС - дегідроепіандростерон сульфат
- ДЕА - дегідроепіандростерон
- ДМК - дисфункціональна маткова кровотеча
- ДРТ - допоміжні репродуктивні технології
- ЕКГ - електрокардіограма
- ЗАК - загальний аналіз крові
- ЗАС - загальний аналіз сечі
- ЗПСШ - захворювання, що передаються статевим шляхом
- Ig A,M,G- імуноглобуліни класів А,М, G
- ІМТ - індекс маси тіла (маса тіла/кг : ріст/м²)
- ІФА - імуноферментний аналіз (реакція)
- ІПСШ - інфекції, що передаються статевим шляхом
- ІР - інсулінорезистентність
- К - кортизон
- Ко - кольпоскопія
- КТГ - комп'ютерна томографія
- ЛГ - лютеїнізуючий гормон
- ЛС - лапароскопія
- МСГ - метросальпінгографія
- МЯР - магніто-ядерний резонанс
- НДІ - науково-дослідний інститут
- НФЖТ - недостатня функція жовтого тіла
- ОМТ - органи малого таза
- ПГД - патолого-гістологічне дослідження
- ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
- ПКТ - посткоітальний тест
- ПРЛ - пролактин
- Т - тестостерон
- Т3 - трийодтіронін
- Т4 - тіроксін
- ТКСЦ - тест контакту сперми і церві кального слизу
- ТТГ - тіреотропний гормон
- ТФД - тести функціональної діагностики
- УЗО - ультразвукове обстеження
- ФСГ - фолікулостимулюючий гормон
- ХПКЯ - хвороба полікістозних яєчників

ЦМВ - цитомегаловірус
ЦПС - Центр планування сім'ї
ЦС - цервікальний слиз
Е2 - естрадіол
17-КС - 17-кетостероїди
17-ОНП - 17-гідроксіпрогестерон
17-ОПК - 17-оксіпрогестерона капронат
СМV - цитомегаловірус
HSV - вірус простого герпесу
HbS - австралійський антиген
RW - реакція Вассермана
N - норма

Вступ

Безплідність - фактор, який негативно впливає на демографічні показники в країні і являє собою не тільки медичну, а і державну проблему. Тому, зменшення частоти безпліддя слід розглядати як резерв підвищення народжуваності.

Актуальність проблеми сприяє бурхливому розвитку репродуктивної ендокринології та допоміжних програм репродукції, а також обумовлює необхідність систематизованого підходу до вивчення причин, вибору оптимальних методів діагностики і лікування безпліддя.

Безплідний шлюб – відсутність бажаної вагітності у подружньої пари репродуктивного віку за умови регулярних статевих стосунків (два-три рази на тиждень) протягом 12 місяців без використання контрацепції. За даними ВООЗ 17% всіх шлюбів мають проблеми з заплідненням, що складає коло 200 млн. чоловік. Середній вік – 25-34 роки. Як правило, безплідність супроводжується поєднанням соціального, психологічного неблагополуччя та фізичного нездоров'я в сім'ї.

Організація медичної допомоги при безплідному шлюбі базується на стандартизованому алгоритмі діагностики (рекомендації ВООЗ), який дозволяє протягом 3-6 міс. від моменту звернення об'єктивно, за допомогою ендоскопічних методів обстеження, встановити причину безпліддя, а протягом 2-3 років провести максимально ефективний курс лікування з використанням сучасних технологій. Враховуючи, що частота жіночих і чоловічих факторів безпліддя приблизно однакова, а у кожній третій шлюбної пари виявляється їх поєднання, обстеження обох партнерів та пошук можливих варіантів лікування повинен бути одночасним. Гінеколог і андролог сумісно та одночасно обстежують і оцінюють стан їх репродуктивної системи, що дозволяє намітити план обстеження, послідовність діагностичних процедур та уникнути можливих помилок. По показанням проводяться консультації сексопатолога, окуліста, невропатолога, терапевта, ендокринолога, нейрохірурга, генетика, психоневролога, юриста. Обстеження та лікування безплідності потребує завзятості пацієнтів та спеціалістів, довіри один до другого, взаємної відповідальності. Робота лікаря з безплідною парою вимагає професіоналізму, максимальної уважності і такту. Пацієнти повинні бути обізнані з планом обстеження, необхідністю використання тих чи інших методів і не розраховувати на зачаття після 1-2 відвідувань.

Базою для проведення обстеження та лікування повинна бути клініка планування сім'ї і репродукції людини з диспансерним обліком шлюбної пари за місцем проживання.

Надання медичної допомоги при безплідності проводиться поетапно:

I – територіальні жіночі консультації, куди звертається пацієнтка і де проводиться попереднє обстеження з послідуочим направленням у спеціалізований заклад;

II – регіональні ЦПС, які забезпечують спеціалізований прийом з проведенням обстеження обох партнерів. При відсутності Центрів, відповідне обстеження жінки проводить кваліфікований гінеколог спеціалізованих кабінетів, а чоловіків – уролог- андролог - сексопатолог;

III – обстеження в умовах стаціонару (гінекологічне і урологічне відділення багатопрофільної лікарні), клінічні бази кафедр і НДІ, де пацієнтам проводяться за показаннями спеціальні методи обстеження.

Ефективність лікування залежить від форми безпліддя, віку пацієнтки (зниження можливості запліднення після 35 років в 3-4 рази), тривалості лікування. За даними літератури, навіть при самому ретельному обстеженні, вірно встановленому діагнозі, використанні всіх необхідних сучасних методів лікування, вона складає біля 40%, а при поєднанні декількох факторів – до 20%.

Визначення причин безплідності можливо лише на основі конкретного уявлення про фізіологічні процеси репродукції та відповідні умови проходження статевих клітин по половому тракту.

Умови, необхідні для запліднення та розвитку вагітності:

- сперматогенез (чоловічий фактор);
- запліднення (коітальний фактор);
- овуляція (яєчниковий фактор);
- взаємодія церві кального слизу та сперми (цервікальний фактор);
- нормальний рН середовища в порожнині матки, який забезпечує активний рух сперматозоїдів;
- цілісність ендометрія, нормальні розміри і форма порожнини матки (матковий фактор);
- прохідність маткових труб і анатомічні співвідношення їх з яєчниками (трубний фактор);
- необхідні умови для злиття клітин в фаллопієвій трубці.

Відповідно розрізняють **жіноче** (47-60%), **чоловіче** (6-40%, а за даними ВООЗ до 50-70%) та **поєднане** (16-47%) **безпліддя**. Безпліддя може бути **абсолютним** (нездібність одного або обох партнерів мати дітей в цьому або інших шлюбах) і **відносним** (здібність до запліднення поза цього шлюбу), **вродженим і придбаним, тимчасовим і постійним**. У 10-15% випадків виставляється діагноз **ідіопатичного безпліддя**, при якому не знайдено причин ні у одного партнера. Нездібність до запліднення, внаслідок зниження репродуктивної функції одного або двох партнері розцінюється як **субфертильність**.

Термін **первинне безпліддя** застосовується у випадках, коли в анамнезі не відбувалося зачаття, **вторинне безпліддя** – наявність зачаття у минулому. Первинне безпліддя зустрічається в 1,5-2 рази частіше, ніж вторинне.

В структурі причин жіночого безпліддя:

- ендокринні фактори – 35-40%;
- трубний і перитонеальний фактори – 20-30%;
- імунологічні фактори – 20%;

- шийковий фактор – 5% [А, В]

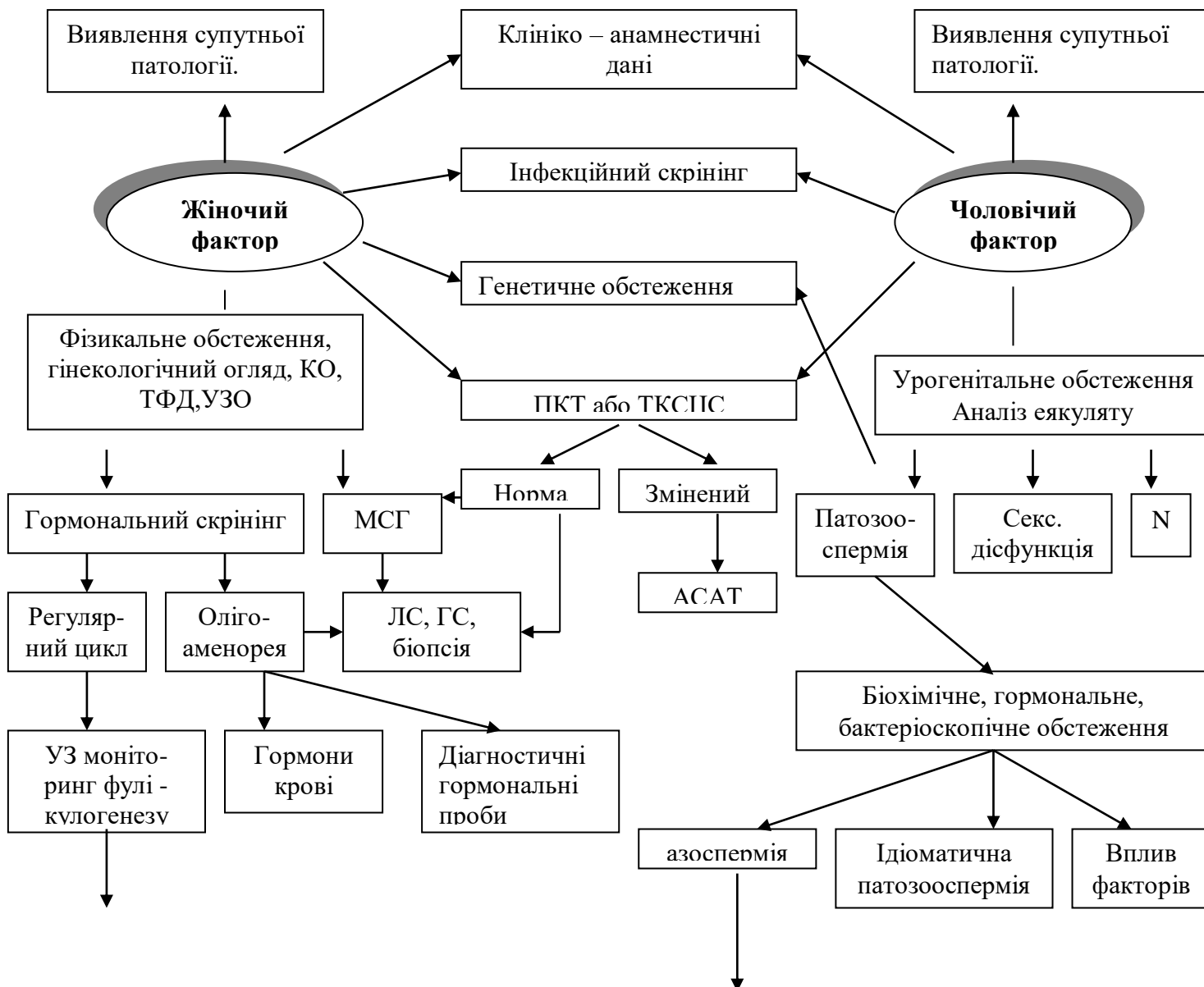
Чоловіче безпліддя визначається як первинне і вторинне; секреторне, пов'язане з порушенням процесу сперматогенезу (патозооспермія) і екскреторне, яке виникає при порушенні виділення сперми. Причини порушення статевої функції – фізіологічні фактори, деякі системні захворювання, вроджені аномалії, а неповноцінності сперми – ЗПСШ, генетичні фактори, вроджені та придбані гормональні розлади.

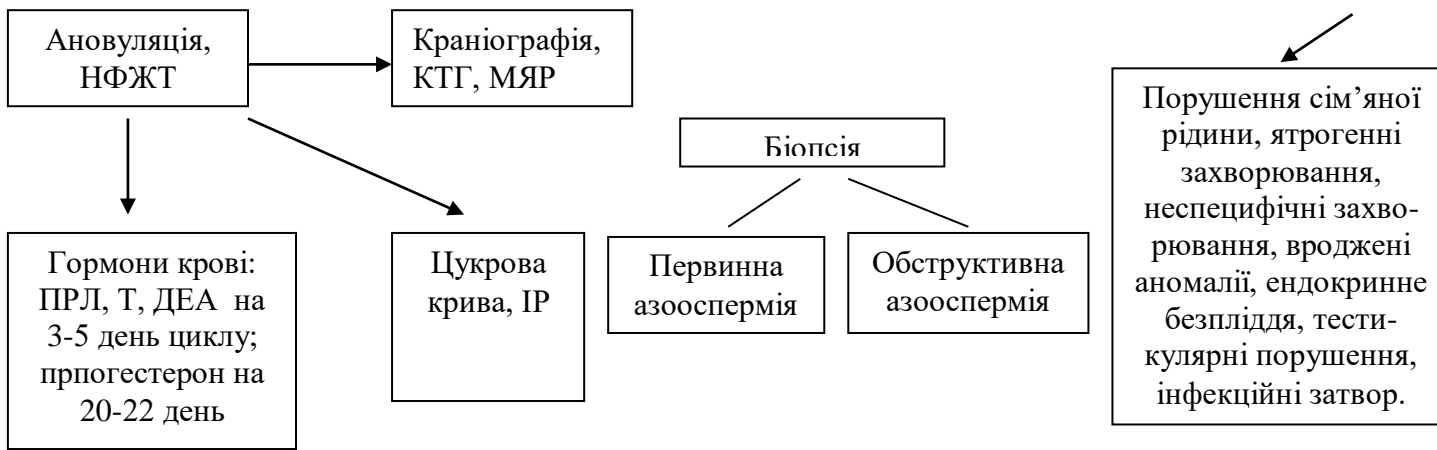
Діагностика безпліддя.

Чисельність факторів безплідності обумовлюють різноманітність патогенетичних механізмів порушення у репродуктивній системі, що ускладнює діагностику. Клініко-лабораторна діагностика багатогранна і базується на застосуванні сучасних методик дослідження для визначення не тільки анатомічних змін, а і функціонального стану статевих органів обох партнерів. Алгоритм обстеження безплідної пари, представлений на *схемі 1* будується на системних дослідженнях та об'єктивних даних і складається з 3 частин: I - історія захворювання шлюбної пари; II-III – результати обстеження жінки і чоловіка.

Алгоритм обстеження безплідної пари

Схема 1





Початкова оцінка фертильності починається бесідою з шлюбною парою та рекомендацій стосовно графіку візитів і необхідних спільних досліджень.

Візит 1. Під час бесіди і збору анамнезу у партнерів уточнюють умови, необхідні для виникнення вагітності залежно від частоти статевих зносин (від 1 до 4 в тиждень) та особливостей техніки статевого акту; виявляють специфічні і мікросимптоми різних захворювань, які можуть бути причиною безпліддя. Після повного збору анамнезу, проводиться об'єктивне обстеження чоловіка і жінки, УЗО ОМТ, інфекційний скринінг, консультація генетика, профільних спеціалістів за показаннями. Розробляється план наступних досліджень: аналіз сперми, початок контролю і запису базальної температури та застосування методів контролю фертильності.

Візит 2. Відвідування бажане в преовуляторний період (день 13-й 28-денного менструального циклу) через 2-4 години після статевих зносин для проведення ПКТ. На 22-й день 28-денного циклу - визначення сироваткового прогестерону та проведення інших лабораторних досліджень за призначенням.

Візит 3. Відвідування в II фазу циклу (26-й день 28-денного циклу) для біопсії ендометрія. Проведення МСГ (5-10 день циклу), краніографії за показаннями.

Візит 4. Консультування, оцінка отриманих результатів досліджень і розробка наступної тактики дій - поглиблення обстеження, яке може включати діагностично-лікувальну ЛС, гормональні та імунологічні дослідження, ГС або скерування пацієнтів в клініку ДРТ.

Фактори жіночого безпліддя .

За даними ВООЗ (1987) виділяється 22 фактора жіночого безпліддя, які на практиці зведені в 7 груп.

- **трубний фактор** – зміна прохідності і/або скоротливої активності труб;
- **перитонеальний фактор** – перитубарні спайки, які призводять до зміни співвідношення фімбріальних відділів труб і яєчників, що перешкоджає транспорту гамет;

- **ендокринний фактор** – ановуляція або овуляторна олігоменорея, гіперпролактинемія внаслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи або системних захворювань;
- **матковий фактор** – патологічні стани ендометрія, пороки розвитку матки;
- **шийковий фактор** – анатомічні та функціональні зміни шийки матки, які перешкоджають руху сперматозоїдів або призводять до їх загибелі;
- **імунологічний фактор** – виробка антиспермальних антитіл (АСАТ) у жінки до сперматозоїдів партнера;
- **не вияснений фактор безпліддя** при 5 нормальних показниках: овуляція, аналіз сперми, ПКТ, МСГ, ЛС.

У кожної другої пацієнтки з безпліддям спостерігається поєднання декількох факторів.

Патогенез порушень в залежності від фактору.

А. Ендокринний фактор (ановуляція або гіполютеїнізм).

1. Порушення гіпоталамо-гіпофізарного генезу:

- функціональні причини (гіперпролактинемія, нейрообмінно-ендокринний синдром, хронічна ановуляція / гіполютеїнізм з клінікою олігоменореї або ДМК;
- органічні причини (аденома гіпофіза, гіпофізарна гіпогонадотропна аменорея).

2. Порушення менструального циклу, пов'язані з гіперандрогенією.

3. Гіпофункція яєчників:

- вроджена (дизгенезія гонад, тестикулярна фемінізація);
- придбана (передчасне виснаження функції яєчників), включаючи вплив ятрогенних факторів.

Б. Анатомічний фактор (порушення транспорту гамет), який обумовлює безплідність трубного та маткового походження.

1. Спайковий процес:

- непрохідність маткових труб;
- злуковий процес в малому тазу внаслідок запального процесу, перенесених операцій, зовнішнього геніального ендометривозу.

2. Зовнішній геніальний ендометріоз без спайкового процесу.

3. Патологія матки та піхви:

- вроджені аномалії розвитку;
- придбана патологія (справжня та хибна маткова аменорея, патологічні стани ендометрія).

В. Шийковий фактор.

1. Імунне безпліддя.
2. Запальні процеси піхви і шийки матки з зміною характеру секрету.

3. Анатомічні та функціональні зміни шийки матки, які перешкоджають руху сперматозоїдів.

Г. Психогенне безпліддя.

1. Чисто емоційні порушення.
2. Нашарування органічної патології (гіперпролактинемія на фоні стресу).

Д. Безпліддя неясного походження (ідиопатичне), в виникненні якого певну роль відіграє стрес внаслідок посилення діяльності симпатичної нервової системи і функції кори наднирників, що проявляється підвищенням рівня адреналіну та норадреналіну і посиленням секреції АКТГ гіпофізом. Тому, ідиопатичне безпліддя тісно пов'язане з його психогенними формами і потребує послуг психолога, психотерапевта або психіатра.

Класифікація жіночого безпліддя за МКХ – 10 (N97.0 – N97.9)

N97 Жіноча безплідність

N97.0 Жіноча безплідність, пов'язана з відсутністю овуляції

N97.1 Жіноча безплідність трубного походження

Пов'язана з природженою аномалією маткових труб

Трубні:

- непрохідність
- закупорення
- стеноз

N97.2 Жіноча безплідність маткового походження

Пов'язана з природженою аномалією матки

Дефект імплантації яйцеклітини

N97.3 Жіноча безплідність шийкового походження

N97.4 Жіноча безплідність, пов'язана з чоловічими факторами

N97.8 Жіноча безплідність іншої природи

N97.9 Жіноча безплідність, неуточнена

Ускладнення, пов'язані із штучним заплідненням (МКХ – 10 (N98.0 – N98.9))

N98 Ускладнення, пов'язані зі штучним заплідненням

N98.0 Інфекції, пов'язані зі штучним заплідненням.

N98.1 Гіперстимуляція яєчників.

Гіперстимуляція яєчників:

- БДВ
- пов'язана з індукованою овуляцією

N98.2 Ускладнення, пов'язані зі спробою імплантації яйцеклітини, заплідненої in vitro

N98.3 Ускладнення, пов'язані зі спробою імплантації ембріона.

N98.8 Інші ускладнення, пов'язані зі штучним заплідненням.

Ускладнення при штучному заплідненні:

- донорською спермою
- спермою чоловіка

N98.9 Ускладнення, пов'язані зі штучним заплідненням, неуточнені

Обстеження жінки з безпліддям повинно бути спрямовано не тільки на виявлення причин безпліддя, а і на отримання повної уяви про стан здоров'я з метою уникнути згодом невиношування вагітності або трагічної необхідності переривання бажаної вагітності за медичними показаннями.

Протокол обстеження безплідної жінки.

I. Анамнез та аналіз клініко-анамнестичних даних :

- скарги;
- особливості розвитку пацієнтки, вік батьків, перенесені захворювання в дитинстві;
- особливості сімейного анамнезу (туберкульоз, новоутворення, психічні захворювання) та спадковості (захворювання у родичів I-II ступеня споріднення);
- характер менструальної функції згідно класифікації ВООЗ : регулярність менструального циклу (21-35 днів), первинна і вторинна аменорея (відсутність менструації більше 6 місяців), олігоменорея (від 36 днів до 6 місяців), поліменорея (інтервал менше 21 дня), дісменорея (болючі менструації);
- особливості статевого життя (лібідо, оргазм, ритм, диспареунія поверхнева і глибока);
- дітородна функція (попередні вагітності, аборти, роди, подовження первинного або вторинного безпліддя);
- використання контрацепції після попередньої вагітності або при первинному безплідді;
- наявність системних захворювань (цукровий діабет, туберкульоз, захворювання щитовидної залози);
- використання медичних препаратів, які впливають на процеси овуляції (цитотоксичні, рентгенотерапія органів черевної порожнини, психофармакологічні препарати);
- операції, які сприяють виникненню безпліддя (апендектомія, резекція яєчників, операції на матці, кишечнику при виразковому коліті, пересадка нирок) та течія післяопераційного періоду;
- перенесені запальні процеси ОМТ та ЗПСШ (збудники, тривалість та характер лікування);
- характер піхвових виділень, обстеження та лікування (консервативне, кріо-лазерна терапія);
- наявність виділень з молочних залоз, зв'язок з лактацією, тривалість;
- виробничі та екологічні фактори, "соціальні хвороби" (алкоголізм, куріння, наркоманія).

II. Загальне фізикальне обстеження.

1. Оцінка особливостей статевого дозрівання:

- тип будови тіла (жіночий або естрогенний, чоловічий або вірільний гіперандрогенемії, евнухоїдний при недостатній функції яєчників);

- довжина і маса тіла; індекс маси тіла по Вчеу (ІМТ) або масо-ростовий коефіцієнт – норма в репродуктивному віці - 20-26 , середній – 23 (при ІМТ більше 30 – середня ступень, а при ІМТ більше 40 – висока ступень ризику метаболічних порушень); прибавка маси тіла після заміжжя, стреси, зміни клімату, тощо;
- характер та ступень оволосіння за шкалою Ferriman et Gallwey (гірсутне число – 4,5 бала);
- стан шкіри (суха, жирна, наявність асрае vilgaris, стрії, негроїдний акантоз в вигляді шорсткуватих, гіперпігментованих ділянок в місцях тертя і в складках як маркер інсулінозалежності);
- ступень розвитку молочних залоз за шкалою Tanner; наявність галактореї.

2. Обстеження систем організму, вимірювання артеріального тиску.

3. Дані гінекологічного обстеження:

- обстеження за допомогою дзеркал;
- онкоцитологічне дослідження мазків;
- кольпоскопія (при відсутності кольпоскопа – проба Шиллера);
- бімануальне гінекологічне обстеження;
- бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви, цервікального каналу, уретри;
- ректальне обстеження і глибока пальпація черева.

4. Клінічне обстеження молочних залоз.

5. Дослідження крові на сифіліс, ВІЛ. В випадку необхідності планових малих діагностичних і лікувальних втручань – група крові, Rh- резус, кров на Hbs-a/г, а для великих операцій (лапаротомія, вагінальні і гінекологічні операції, ГС,ЛС) – крім попередніх, ЗАК, ЗАС, цукор крові, біохімічні показники (загальний білок, креатинін, білірубін, печінкові проби, коагулограма), ЕКГ, огляд терапевта і профільних спеціалістів за показаннями, рентгенографія органів грудної клітини, УЗО ОМТ, кольпоскопія, результати онкоцитологічного дослідження або ПГД.

6. Скрінінгове УЗО ОМТ - на 5-7 день циклу з метою виявлення новоутворень, аномалій розвитку, внутрішньоматкової патології і застосування методів контролю фертильності (ТФД або фолікулометрія, М–ехо та визначення сивороткового прогестерону на 22 день циклу). За показаннями проводиться УЗО інших органів.

7. За показаннями: консультивання профільними фахівцями; туберкулінові проби при виражених анатомічних змінах маткових труб та характерному анамнезі (контакт з хворими туберкульозом, часті пневмонії); екскреторна урографія при аномаліях розвитку статевих органів.

III. Інфекційний скрінінг :

- визначення рН піхвового вмісту;
- проба з 10% КОН (“амінотест”);

- бактеріоскопічне дослідження мазків з уретри, цервікального каналу, прямої

кишки на трихомонди, гонококи, кандіда;

- визначення антигенів CMV, HSV, хламідій у матеріалі з цервікального каналу або уретри методом ІФА або ПЛР.

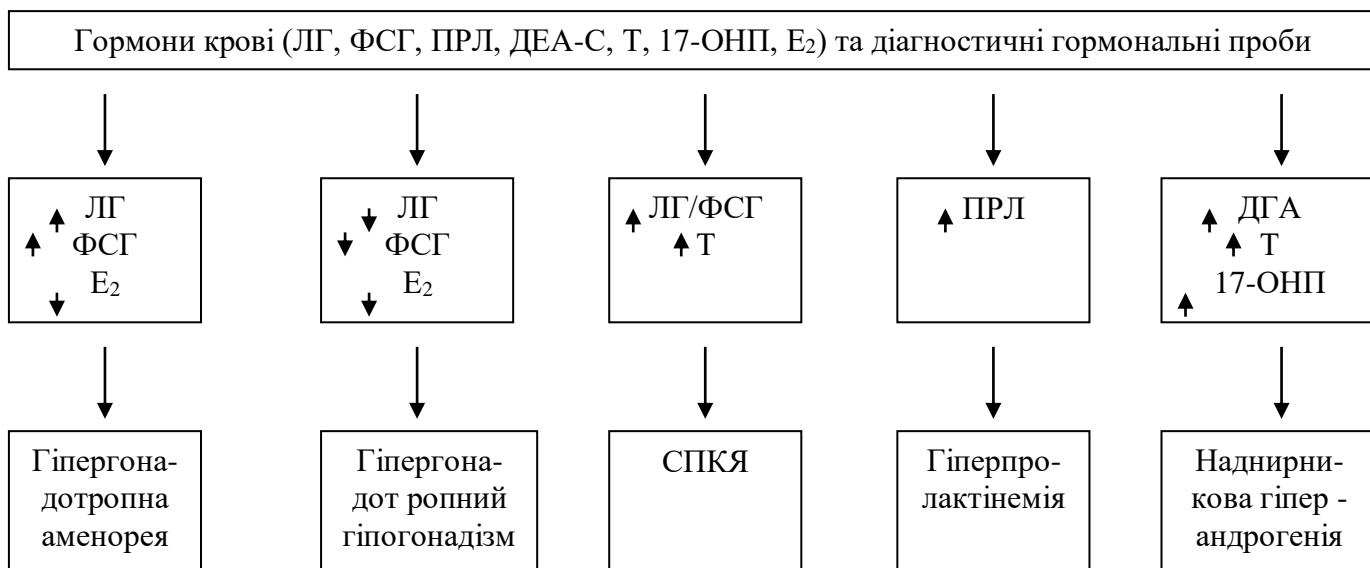
При виявленні інфекції - етіотропна терапія з контрольним обстеженням.

IV. Обстеження гормонального статусу показано всім пацієнткам з порушеним ритмом менструацій, а також з регулярним ритмом при ановуляції або гіполютеїзмі, при безплідді, пов'язаному з чоловічим фактором і невиясненого походження.

Визначення ендокринного фактору в розвитку безпліддя проводиться в два етапи: спочатку встановлюють факт ановуляції або гіполютеїзму при збереженому ритмі менструацій, далі – причину розладу овуляції (*схема 2*).

Схема 2

Виявлення причин ановуляції по результатам гормонального скринінгу.



При регулярному циклі гормональне обстеження обмежується визначенням секреції ПРЛ, Т, ДЕА-С, 17-ОНП, при порушенні менструальної функції – на 5-7 день спонтанної або індукованої менструації з збільшенням визначених параметрів, а при аменореї – в любий день циклу і крім вищевказаних показників, обов'язково оцінюється концентрація естрадіола з метою визначення можливих варіантів індукції овуляції і необхідних доз препаратів при гіпогонадотропній аменореї та СПКЯ.

З метою вибору найбільш інформативних методів діагностики доцільно, на основі клінічної симптоматики, виділяти 3 групи пацієнток:

1. Пацієнтки з регулярним менструальним циклом без ендокринопатії (безпліддя частіше вторинне, внаслідок запальних процесів або генітального ендометріоза).

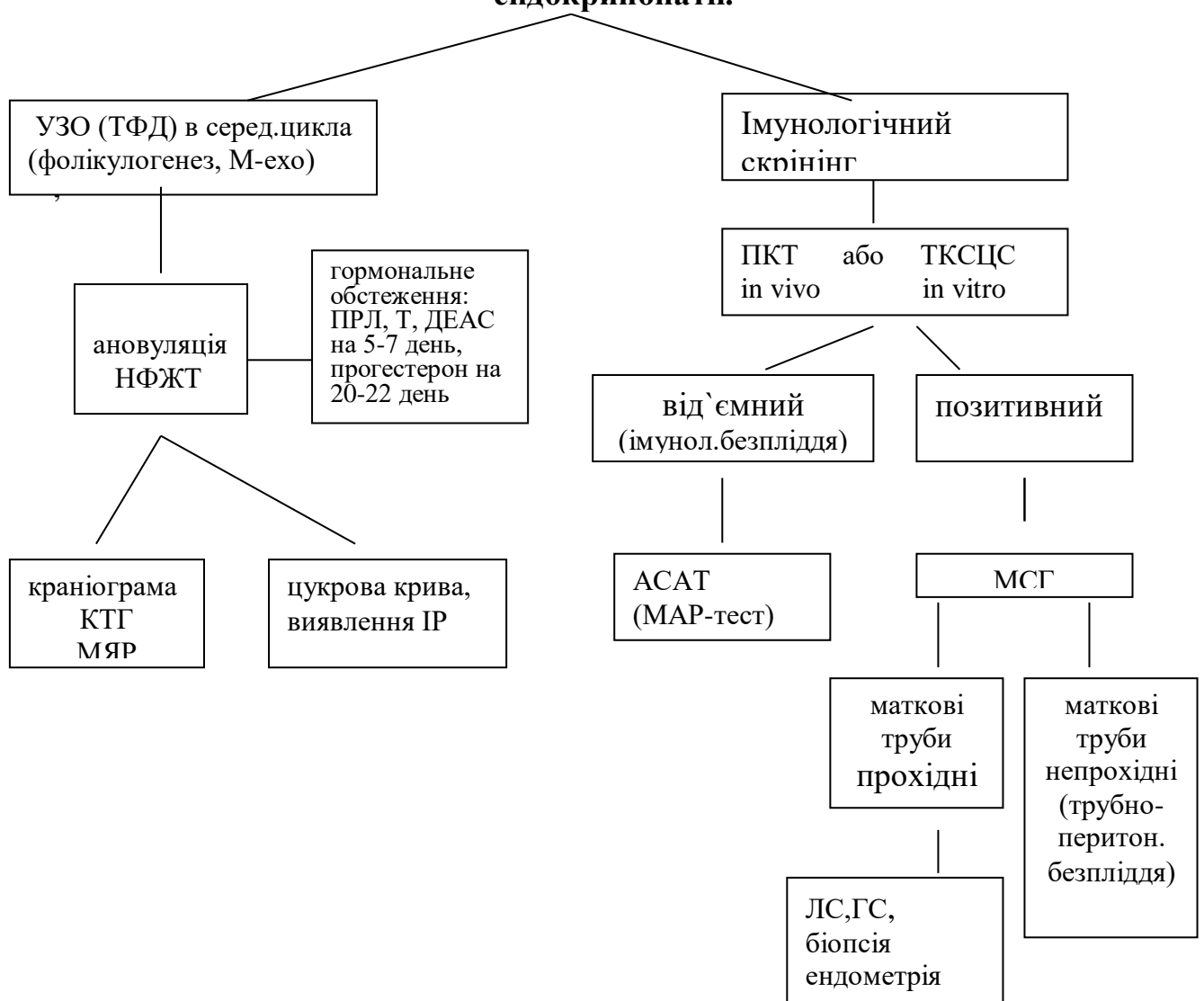
2. Пацієнтки з нерегулярним циклом (оліго- аменорея) без ендокринопатії (безпліддя частіше обумовлено ановуляцією різного генезу).

3. Пацієнтки з нерегулярним циклом з ендокринопатією (безпліддя обумовлено порушенням гормональної функції яєчників і / або наднирників).

План та вибір методів обстеження в групах представлені в *схемах 3,4,5*. Для оцінки гормональної активності ГГЯС використовують ТФД, функціональні проби, УЗО, визначення кількісного вмісту гормонів в крові та їх метаболітів в сечі. Враховуючи недостатню інформативність, суб'єктивний характер та незручності для пацієнтки ТФД (графік базальної температури, визначення цервікального числа по Insler, кольпоцитологія), перевага надається гормональному обстеженню крові та УЗО. У жінок з нерегулярним циклом обов'язковим є визначення рівня ПРЛ, ФСГ,ЛГ, ТТГ, естрадіола (Е2), Т, кортизола (К), ДЕАС, Т3, Т4 при олігоменорії на 5-7 день особистого або індукованого гестагенами циклу, а при аменореї – в любий день. Рівень прогестерону визначають тільки в циклах індукції овуляції (на 6-7 день після підтвердження овуляції).

СХЕМА 3

Обстеження безплідних жінок з регулярним циклом без ендокринопатії.



*Підвищення рівня ПРЛ носить транзиторний характер при наявності патології ОМТ, особливо при зовнішньому генітальному ендометріозі. Тому, діагноз гіперпролактинемії ставиться при підвищенні рівня гормону в двох пробах крові.

Підвищення рівня Т свідчить про гіперандрогенію неуточненого походження, а ДЕА - наднирникового.

СХЕМА 4.

Обстеження безплідних жінок з нерегулярним циклом без ендокринопатії.

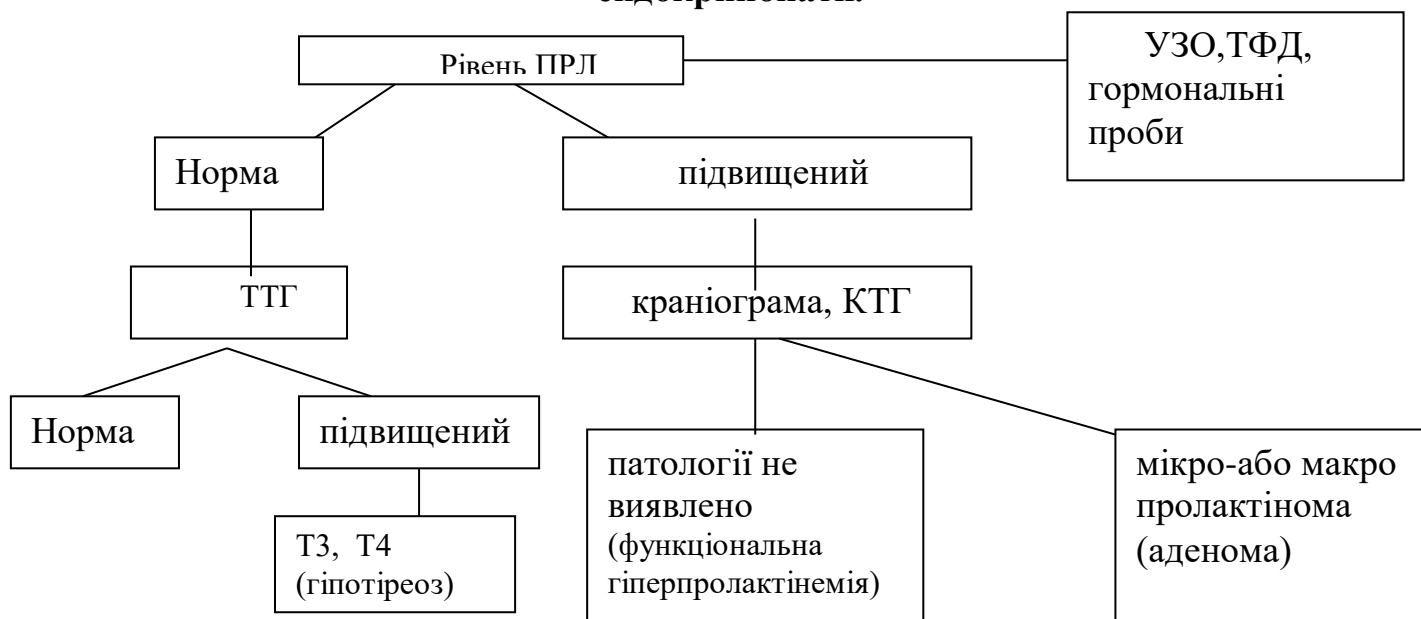
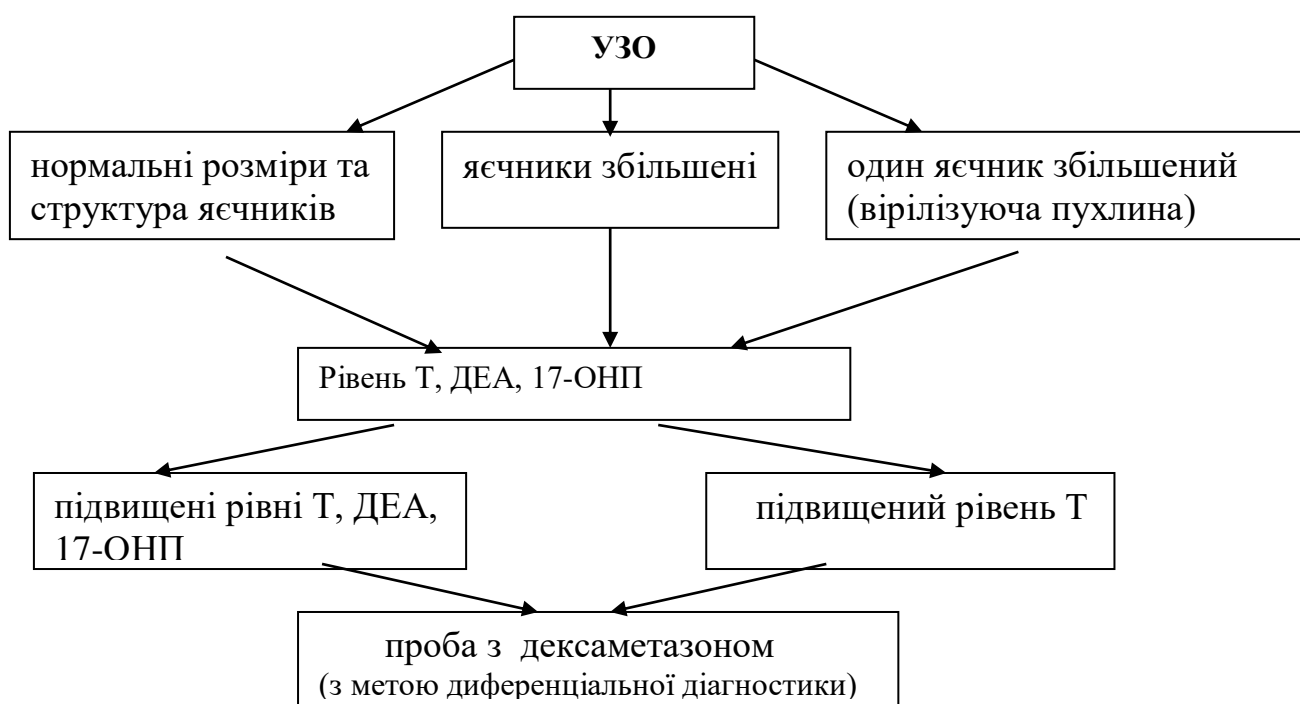
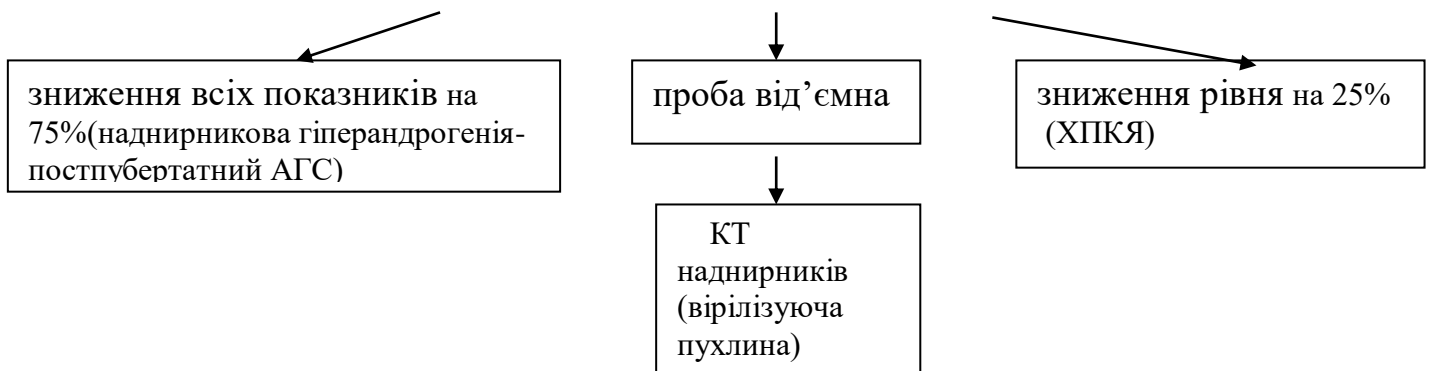


Схема 5.

Обстеження безплідних жінок з нерегулярним циклом та ендокринопатією (гіпертріхоз, вірілізація, ожиріння)





Для диференціальної діагностики гормональних порушень проводяться функціональні проби.

Проба з гестагенами (17-ОПК, прогестерон, норколут) при аменореї з метою уточнення ступеня дефіцита естрогенів і прогестерона. Позитивна проба (поява менструальноподібних виділень після відміни препарату через 2-4-10-14 днів) свідчить про помірний дефіцит естрогенів та зниження гестагенів. Від'ємна проба (відсутність виділень) - значна недостатність естрогенів або органічні зміни ендометрії.

Проба з естрогенами та гестагенами – для виявлення пошкодження ендометрія (маткова форма аменореї) та визначення ступеня дефіциту естрогенів. Позитивна проба (поява кров'янистих виділень) – дефіцит естрогенів, а від'ємна – значні зміни ендометрії.

Проба з кломіфеном (кlostілбегітом) при оліго-аменореї, хронічній ановуляції для визначення рівня пошкодження гіпофізарної системи при виключення органічних захворювань або пухлин гіпофіза та яєчників, функціональної гіперпролактинемії, дизгенезії гонад на фоні нормального або підвищеного вмісту гонадотропінів в крові. Від'ємна реакція – відсутність збільшення концентрації E2, гонадотронів або динамічних змін по ТФД та менструальноподібної реакції - свідчить про порушення функціональних можливостей гіпофізарної зони гіпоталамуса до виділення люліберіна та функціональної можливості гіпофіза до виділення гонадотропінів.

Проба з дексаметазоном проводиться з метою установлення джерела гіперандрогенії у жінок з клінічними ознаками вірілізації. Мала дексаметазонова проба – протягом 3 діб надається препарат в загальній дозі 6 мг. За 2 доби до проби та на наступний день після відміни визначається вміст 17-КС в добовій сечі, Т, ДЕА в крові. При зниженні показників на 50-75% в зрівнянні з початковим – проба позитивна, що свідчить про наднирниковий характер гіперандрогенії. Зниження показників після проби менше ніж на 25-30% вказує на яєникове походження андрогенів. При від'ємній пробі – незначне зниження показників або без зниження – проводиться велика проба. Протягом 3 діб пацієнтка отримує дексаметазон в загальній дозі 24 мг з контролем як і в попередній пробі. Від'ємний результат вказує на наявність вірілізуючої пухлини наднирників.

V. Імунологічне обстеження проводиться з метою виключення маткового і шийкового факторів безплідності. Імунний фактор безпліддя обумовлений

локально продукуючими антиспермальними антитілами (АСАТ) в цервікальному слизу (ЦС), які блокують поступальний рух сперматозоїдів і викликають “ феномен качання”. АСАТ в жіночій репродуктивній системі викликають локальну імуну відповідь в шийці матки, вагіні, ендометрія і маткових трубах за рахунок великої кількості плазматичних клітин, які синтезують секреторні компоненти Ig А. Підтримувати імунну реакцію можуть запальні процеси, зовнішній генітальний ендометріоз, обтяжений алергічний анамнез та інші, поки невідомі фактори.

Взаємодія сперми та ЦС має велике значення для оцінки виживання та функціональних можливостей сперміїв. Оцінка ЦС та здібності сперміїв пенетрувати її, проводиться за допомогою посткоїтального тесту (ПКТ) *in vivo* та тесту контакту сперми і цервікального слизу (ТКСЦС) *in vitro*.

ПКТ (проба Шуварського-Гуннера) дозволяє оцінити біологічну сумісність сперми і ЦС, здібність сперматозоїдів виживати в ЦС, техніку коїтуса, якість сперми, кількість та особливості ЦС. Якість ЦС оцінюється по 5 параметрам: об’єм, в’язкість, розтяжність, кристалізація та клітинність.

Тест проводиться в день очікуваної овуляції, яка визначається по базальній температурі, подовженості попередніх циклів, стану ЦС (цервікальне число не менше 10 балів), а також даним УЗД і гормональних обстежень. Обстеження проводять через 2-4 години (до 8 год.) після статевого акту після попереднього 48-годинного утримання. Туберкуліновим шприцом без голки (піпеткою, внутрішнім катетером) аспірують вагінальний вміст із заднього склепіння

(підтвердження інтравагінальної еяколяції), далі окремими шприцями отримують слиз з зовнішньої та внутрішньої частин цервікального каналу шийки матки (не менше 1 мл). Визначають рН вмісту, а матеріал (3 зразка) розміщують між підігрітими покривними скельцями і негайно обстежують під мікроскопом при 400 –кратному збільшенні в 5 полях зору.

Оцінка ПКТ:

- **позитивний** – наявність 10 і більше рухомих сперматозоїдів в полі зору з активним поступальним рухом сперміїв з “ феноменом качання” менше 25%;
- **сумнівний** – менше 10 рухливих сперматозоїдів з рухом вперед, а сперміїв з “ феноменом качання” більше 25%;
- **від’ємний** - сперматозоїдів немає або вони нерухомі або мають маятникоподібний рух.

Враховуючи вплив стану ЦС на рухомість сперматозоїдів, при від’ємних результатах тесту, необхідно виключити запальний процес (цервіцит), гіпоестрогенемію та нормалізувати кислу реакцію піхви і шийки матки. Повторний від’ємний ПКТ при нормозооспермії не виключає можливості запліднення і є показанням для проведення ТКСЦС в умовах **in vitro**. Тест не замінює спермограму, але дає можливість оцінити якість сперми, пенетрантну можливість сперміїв і імунну агресію ЦС.

Краплі ЦС та сперми на скельці приводять в контакт покривним скельцем. Препарат розміщують на зволжених фізіологічним розчином ватних валіах в чашку Петрі та інкубують в термостаті при температурі 37

градусів Цельсія протягом 1 години. На границі двох середовищ утворюються пальцеподібні виступи, на верхівках яких спермії пенетрують ЦС або один з них робить доріжку, по якій проходить певне число сперматозоїдів.

Оцінка ТКЦС:

- **позитивний** – в двох поряд розташованих полях зору при 200-кратному збільшенні більше 25 сперматозоїдів з активними поступальними рухами і менше 25% з “феноменом качання”, або в 1 полі зору більше 10, а в другому – більше 5 активно рухомих сперміїв;
- **сумнівний** – “феномен качання” більше 25 %;
- **від’ємний** - в одному полі зору менше 10, а в другому – менше 5 сперміїв.

Для підтвердження імунного безпліддя, при наявності в полі зору більше 25% сперміїв з “феноменом качання”, необхідно провести МАР-тест ЦС та спермальної плазми на наявність АСАТ. **MAR - тест** - основний метод обстеження, рекомендований ВООЗ для практичного використання для виявлення імунного фактору безпліддя. На предметному скельці сперму послідовно змішують з суспензією латексних шариків, вкритих імуноглобуліном людини, а далі з моно специфічною антисывороткою до імуноглобуліну. Норма < 30%. Тест рахується позитивним і свідчить про імунну форму безпліддя у партнера, якщо більше 30% рухомих сперматозоїдів вкриті латексними шариками. Виявлення АСАТ у жінки не має значної клінічної ваги і зустрічається в 5-65%.

VI. Цитогенетичне обстеження включає консультацію генетика і визначення статевого Х- та У- хроматину методом вивчення ядер клітин, отриманих при зішкрібі слизової внутрішньої поверхні щоки. При відхиленні кількості хроматину від норми, обстежують каріотип. Обстеження є обов’язковим при наявності низького росту, множинних стертих соматичних аномаліях розвитку, дисплазіях, пороках розвитку в родині, множинних вадах розвитку та самовільних абортах в ранніх строках вагітності.

VII. Інструментальні та ендоскопічні методи обстеження.

МСГ проводиться на I етапі обстеження всім без виключення пацієнткам з безпліддям після скрінінгового УЗО ОМТ і виключення можливості загострення або розвитку запального процесу, і особливо при підозрі на анатомічні зміни порожнини матки і маткових труб. При підтвердженні овуляторної дисфункції і відсутності інших показань МСГ здійснюють після 3 невдалих циклів стимуляції овуляції кломіфеном, або перед виконанням прямої індукції овуляції. МСГ можна проводити як в I фазу циклу, через 2-5 днів після менструації, так і в II фазу, на 16-20 день, а при оліго-аменореї – в любий день. При проведенні обстеження використовують водорозчинні контрастні препарати (верографін, урографін), які вміщують йод. Метод дозволяє оцінити прохідність труб, просвіт, діагностувати пороки розвитку, підслизову міому матки, внутрішньоматкові синехії, генітальний туберкульоз, виявити непрямі ознаки злукового процесу в малому тазу. Результати МСГ дозволяють

розробити подальшу тактику ведення, визначити мету та завдання ендоскопічного обстеження.

Біопсія ендометрія (БЕ) дозволяє оцінити повноцінність овуляції в кінці лютеїнової фази (10-12 днів ендометрія дозволяє оцінити після овуляції). Виявлення гістологічних ознак затримки розвитку ендометрія більше чим на 2 дні (по відношенню до початку наступного менструального циклу) свідчить про зменшення продукції або недостатню біологічну активність прогестерону в лютеїнової фазі. Показом до БЕ є ановуляція при підозрі на гіперпластичний процес за даними УЗО або наявність гіперандрогенної ановуляції..

По показанням проводиться **рентгенографія черепа та турецького сідла (краніограма)** при порушенні ритму менструацій для діагностики нейроендокринної патології, а визначення форми, розмірів та контурів турецького сідла дозволяє запідозрити пухлину гіпофіза. Ендокраніоз, який рентгенологічно проявляється як гіперостоз кісток черепа (лобної, потиличної) іноді з кальцинатами в тканини мозку свідчить про метаболічні зміни, характерні для функціональних порушень гіпоталамічних структур. Наявність пальцеподібних вдавлень свідчить про підвищений внутрічерепний тиск – характерна ознака порушень функції діенцефальних структур мозку.

КТГ та МЯР показані пацієнткам з підвищеним рівнем ПРЛ для виявлення мікроаденоми гіпофіза, які не діагностуються рентгенологічно, а також для виявлення аномалій матки.

УЗО молочних залоз проводиться при мастопатії у жінок з безпліддям до 35 років до проведення гормональної терапії з метою виключення пухлинних утворень.

Маммографія – по показанням в залежності від клінічного та УЗО молочних залоз, а також після 35 років.

УЗО щитовидної залози показано при порушенні менструального циклу по типу оліго- аменореї з метою оцінки анатомічних особливостей та структури залози.

На заключному етапі обстеження проводиться **лапаро- та гістероскопія**.

Лапароскопія є першим патогенетично обґрунтованим етапом терапії жіночого безпліддя. Методика дозволяє проводити хірургічну корекцію виявлених змін (розділення злук, поновлення прохідності маткових труб, коагуляція вогнищ ендометріозу, видалення кіст яєчників, консервативна міомектомія) з мінімальним ризиком розвитку злукового процесу.

При регулярному ритмі менструацій лапароскопія показана всім безплідним (в 30% виявляється патологія ОМТ). Пацієнткам, з ендокринними формами безпліддя, лапароскопія проводиться через 6-12 місяців після неефективної гормональної терапії (поєднання декілька факторів безпліддя).

Показання до діагностичної лапароскопії.

I. В плановому порядку:

- трубне та перитонеальне безпліддя (уточнення прохідності труб та виявлення рівня оклюзії при хромопертубації, наявність перитубарних спайок);
- уточнення діагнозу при синдромі полікістозних яєчників, кломіфенрезистентні форми ПКЯ;
- трубна стерилізація;
- генітальні пролапси;
- підозра на перфорацію;
- уточнення характеру аномалій розвитку матки;
- пухлини та пухлиноподібні процеси матки і додатків;
- підозра на ендометріоз при хронічній тазовій болі;
- уточнення причин безпліддя при прохідних трубах та наявної овуляції;
- ендокринний моніторинг;
- забір ооцитів, перенос гамет до маткових труб;
- симультанна патологія (апендицит, хронічний калькульозний холецистит та інші.).

II. Екстрені показання:

- диференційна. діагностика гострого апендициту та аднекситу;
- підозра на розрив або мікроперфорацію піосальпінкса;
- диференційна діагностика між запаленням додатків та прогресуючою (порушеною) позаматковою вагітністю або апоплексією яєчника.

Консервативні малі оперативні втручання:

- роз'єднання злук та відновлення прохідності маткових труб;
- термодеструкція вогнищ ендометріозу;;
- резекція або декапсуляція яєчників;
- консервативна міомектомія;
- термокаутерізація полікістозних яєчників, біопсія;
- видалення кіст та кістом яєчників;
- корекція аномалій розвитку.

Протипокази до лапароскопії:

- гіповолемічний шок
- екстрагенітальні захворювання: серцево-судинна або легенева патологія в стадії декомпенсації, важкий гепатит та печінкова недостатність з наявністю судинних коллатералів, некомпенсований цукровий діабет;
- інфекційні захворювання, включаючи ангіну, грип;
- порушення зворотньої системи крові (геморрагічний діатез);
- попередні операції з післяопераційними ускладненнями (перитоніт);
- наявність грижи (пупочна, діафрагмальна, післяопераційна) та кишкової непрохідності;
- порушення жирового обміну III ст.

Ускладнення.

1. Інтраопераційні:

- ускладнення анестезії;

- емфізема, емболія;
- електрохірургічні та лазерні пошкодження судин та органів черевної порожнини.

2. Постопераційні:

- больовий синдром;
- запальний процес, перитоніт;
- персистуюча трубна вагітність;
- неповна трубна стерилізація;
- “Post – tubal syndrome”.

Переваги лапароскопії над лапаротомією:

- мала тривалість операції та наркозу;
- менша крововтрата;
- менший ризик післяопераційного спайкового процесу (частота утворення спайок при лапаротомії залежно від об’єму операції від 67% до 93%, а при лапароскопії – 11%-27% незалежно від об’єму);
- скорочення ліжко-дня;
- косметичний ефект за рахунок відсутності післяопераційного рубця при лапароскопії.

Гістероскопія (ГС) газова або рідинна виконується самостійно при порушеннях менструального циклу або в комплексі з лапароскопією всім пацієнткам для виявлення внутрішньоматкової патології та забору біопсії під контролем зору в ранню фолікулярну фазу циклу. Метод дозволяє оцінити стан порожнини матки і ендометрія, провести оперативні втручання та маніпуляції: При відсутності гістероскопа проводиться інструментальна біопсія.

Показання до ГС:

- внутрішньоматкова патологія: підслизова міома, поліпи, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, внутрішньо маткові сінехії, аномалії розвитку матки, патологічні маткові кровотечі;
- безпліддя та невиношування;
- втрата фрагментів ВМС;
- контроль за терапією гіперпластичних процесів.

Противокази до ГС (абсолютні та відносні):

- гострі запальні процеси статевих органів;
- соматичні захворювання (гострий тромбофлебіт, пієлонефрит, грип, ангіна);
- важкі форми серцево-судинних захворювань, печінки, нирок;
- III-IV ступінь чистоти піхви;
- профузні маткові кровотечі;
- вагітність;
- підозра на перфорацію;
- рак ендометрія.

Ускладнення ГС:

- анестезіологічні ускладнення;

- біль, кровотечі;
- емболія, емфізема;
- перитоніт, загострення хронічних запальних процесів;
- перфорація матки, пошкодження сечевого міхура та кішківника.

Переваги метода:

- діагностика;
- прицільне вишкрібання;
- лікування: видалення поліпів, невеликих субмукозних міоматозних вузлів, розсічення перегородки, метропластика, абляція ендометрія, сінехіолізіс, реканалізація проксимальних ділянок маткових труб при їх оклюзії.

Фактори чоловічого безпліддя.

Фактори порушення репродуктивної функції чоловіків (гормональні, біохімічні, імунологічні, судинні, токсичні, механічні, сексологічний асперматизм, психологічні) виникають внаслідок зростання частоти захворювань статевих органів, аномалій розвитку, впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища, алергізації населення, широкого та неконтрольованого використання ліків, поширення куріння, алкоголізму, наркоманії. В структурі причин, які призводять до чоловічого безпліддя переважають простатити (40-60%), варікоцеле (8,3-21,8%), первинний гіпогонадізм (20,3%), ідіопатична оліго-астено-тератозооспермія (15%), епідіміт (10,5%).

Причини порушення сперматогенезу:

1.Первинний гіпергонадотропний гіпогонадізм:

- вроджений (хромосомні аномалії, моно генні захворювання, анархія, гіпоплазія клітин Лейдига, крипторхізм, спадкові порушення стероїдогенезу);
- придбаний (травми, кастрація, варікоцеле, орбіт, соматичні захворювання, лікувальні і токсичні речовини);

11.Вторинний гіпергонадотропний гіпогонадізм:

- захворювання гіпоталамуса (вроджені та придбані);
- гіпофізарний гіпопітуїтарізм;
- порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (нервова анорексія, стрес, гіперпролактинемія, ятрогенні)..

111.Дискореляційний гіпогонадізм

Причини порушення рухомості сперматозоїдів:

1.Порушення біохімічних процесів в спермі:

- запальні,
- гіпогонадізм.

11.Аутоімунні:

- запальні,
- варікоцеле,
- крипторхізм.

Поліетіологія чоловічого безпліддя, складний патогенез розвитку та різноманітна клінічна картина захворювання, функціональний взаємозв'язок

чоловічих гонад з другими органами та системами організму складають значні труднощі в виборі адекватних методів обстеження і лікування.

Класифікація чоловічого безпліддя

I. Секреторне безпліддя (22%), обумовлене вродженою або придбаною патологією:

- секреторно-ендокринне (гіпогонадізм) - 18%,
- секреторно-токсичне (токсична дія)- 4%.

II. Екскреторне безпліддя (40%), пов'язане з порушенням транспорту сперматозоїдів по сім'явивідним шляхам:

- екскреторно-токсичне (запальний фактор) – 30%,
- екскреторно-обтураційне (травма, вроджена патологія) – 10%.

III. Поєднане безпліддя (33%), коли секреторна недостатність статевих залоз поєднується з обструктивним, імунологічним або запальним процесом, з перевагою секреторного або екскреторного компонента.

IV. Інші форми безпліддя (5%):

- відносне (імунологічне, відсутність явної патології),
- аутоімунологічне,
- асперматизм,
- ретроградна еякуляція - при малій кількості або відсутності еякуляту (аспермія), часто після операції на сечевих шляхах, діабеті або травмах спинного мозку;
- психогенні фактори.

Поєднання двох і більше факторів виявляється в 32% випадках.

Протокол обстеження безплідного чоловіка.

I. Клініко – анамнестичні дані:

1. **Скарги:** відсутність дітей, погіршення загального стану, зміна маси тіла, порушення росту бороди та усів, зниження потенції, болі внизу черева, попереку та промежині утруднення і болюче сечовиділення.

2. **Анамнез:** особливості перебігу вагітності і родів у матері, характер перебігу пубертатного віку, перенесені захворювання та травми, вплив токсичних і променевих факторів, порушення генеративної функції та онкозахворювання у родичів..

3. **Статеве життя:** початок, методи контрацепції, сексуальна та еякуляторна функції, кількість шлюбів.

II. Лабораторно-діагностичні методи:

1. Загальне та уrogenітальне обстеження (огляд, пальпація).

2. По показанням – обстеження у терапевта, генетика, сексопатолога.

3. Спермограма.

4. Скрінінг на ЗПСШ.

5. Цитологічне, біохімічне та генетичне обстеження секрету простати та яєчних міхурців.

6. Бактеріологічне і бактеріоскопічне обстеження виділень з уретри, секрету передміхурової залози і сім'яних протоків, сперми.

7. Визначення АСАТ.

8.УЗО ОМТ.

9.УЗО щитовидної залози.

10.Термографія органів калитки (субклінічні стадії варікоцеле, гідроцеле, запальні процеси органів калитки).

11.Гормональне обстеження (Т, Е 1-3, П, ЛГ,ФСГ, ПРЛ).

12.Медико-генетичне обстеження (оліго-, терато- і азооспермії).

13.Рентгенограма черепа при гіперпролактинемії або при гіпоталамо-гіпофізарній недостатності.

14.Тестикулярна біопсія.

В клінічній практиці першочерговим завданням гінеколога є оцінка якості сперми. При виявленні патології сперми подальше обстеження та лікування проводиться андрологом (урологом, сексопатологом) при співпраці з гінекологом.

Стандартна методика аналізу сперми затверджена ВООЗ в 1992р. Сперму отримують шляхом мастурбації після 3-7 днів статевого утримання на чашку Петрі або в пластмасові контейнери в лікувальному закладі, де буде проводитись обстеження. Аналіз бажано провести протягом 1 години з моменту еяколяції. Враховуючи непостійність складу сперми, рекомендується провести обстеження 3-6 зразків з 10 – денною перервою.

Характеристика фертильної сперми.

- спермія (об'єм сперми) –2 - 5 мл.;
- запах специфічний (сирий каштан);
- рН-7,2-8,0;
- час розрідження – 15-30-60 хв.;
- концентрація сперми – більше 20 млн./мл.,
- загальна кількість сперми в еякуляті – більше 40 млн.,
- рухомість: з швидким рухом – 70% і більше (по ВООЗ – більше 50%); з прискореним рухом – 50% і більше (по ВООЗ- більше 25%);
- морфологія: нормальних форм – більше 39%, патологічних – 30-35% (по ВООЗ – 50%);
- вітальність (живі форми) – більше 75%;
- аглютинація – відсутня;
- еритроцити – відсутні;
- лейкоцити в 6-8 в полі зору;
- лецитинові зерна – в великій кількості;
- мікрофлора відсутня.

При наявності патології у жінки ,часто поєднаної, нормативи ВООЗ, не можуть бути розцінені однозначно, як фертильні.

Оцінка сперми

Параметри сперми визначають після її розрідження при кімнатній температурі протягом 20 – 30 хвилин. Рухомість сперматозоїдів оцінюють через 2 години після еяколяції по 4 категоріям:

а – швидкий лінійний прогресивний рух;

б – повільний лінійний і нелінійний прогресивний рух;

c – відсутність прогресивного руху або рух на місці;

d – сперматозоїди не рухомі.

Нормозооспермія – нормальні показники сперми;

Патозооспермія – зниження рухомості сперматозоїдів, зменшення їх кількості, дефекти розвитку і відсутність сперматозоїдів в спермі.

Олігоспермія - малий об'єм секрету, що свідчить про дефіцит андрогенів або недостатній збір, а великий (гіперспермія) – про наявність запального процесу або порушення в додаткових залозах.

Зрушення рН реакції в кислу сторону (до 6,5) - підозра на закупорку вивідних протоків обох сім'яних міхурців, а в лужну - запальний процес в передміхуровій залозі з зниженням плідної функції.

Збільшення часу розрідження характерно для недостатності ферментів (фібрінолізін, фіброгеназа) в секреті передміхурової залози. Зменшення в'язкості вказує на недостатній вміст секрету сім'яних міхурців, який забезпечує енергетичний потенціал сперматозоїдів, а відсутність розрідження – про порушення функції додаткових статевих залоз.

Збільшення клітинних елементів сперматогенезу вище 5 % свідчить про патологію сперматогенезу.

Олігозооспермія – концентрація сперматозоїдів менше 20 млн/мл.

Астенозооспермія - зниження кількості форм з активним поступним рухом при нормальних показниках кількості і морфологічних форм.

Некрозооспермія - наявність в еякуляті 70-80% мертвих форм.

Тератозооспермія – сперматозоїдів нормальних форм менше 50% при відсутності змін їх кількості і рухомості.

Азооспермія – сперматозоїдів в спермі немає.

Аспермія – відсутність сперми.

Поява мікрофлори, підвищення кількості лейкоцитів (більше $10 \cdot 10^6$ /мл) є підтвердженням запального процесу, розцінюється як **піоспермія** і потребує посіву.

Мала кількість лецитинових зерен – зниження функціонального стану передміхурової залози.

Спермоаглотинація в еякуляті свідчить про аутоімунну реакцію (наявність АСАТ до власних сперматозоїдів) або про інфекцію і оцінюється в залежності від кількості скупчень (+, ++, +++).

При виявленні аномальних властивостей сперми необхідно повторити обстеження через 3-4 тижня та звернути увагу на:

- травми яєчок, перенесені операції на них;
- підвищення температури калитки;
- важкі алергічні реакції;
- вплив радіації, медикаментів (нітрофурані);
- частоту статевих зносин;
- куріння, алкоголь, важка робота.

З метою оцінки патології сперматогенезу проводиться **біохімічне обстеження сперми**: секреторна функція передміхурової залози по вмісту лимонної кислоти (10,0 ммоль/л і більше), кислоти фосфатази, іонів цинку

(загальний-2,4 мкмоль і більше); функція сім'яних міхурців - фруктози (13,0 ммоль/л і більше). Відсутність останньої в зразку свідчить про вроджену аплазію протоків.

При наявності непрямих ознак інфекції – зміна об'єму сперми, порушення рухомості і аглютинація сперматозоїдів, відхилення в біохімічних показниках сперми і секреті статевих залоз – показано **бактеріоскопічне і бактеріологічне обстеження**.

Показаннями до **гормонального обстеження** (ЛГ,ФСГ, Т, ПРЛ) крові у чоловіків є: кількість сперматозоїдів менше 5млн/мл, тератозооспермія, сексуальні порушення. При клінічних ознаках андрогенної недостатності (анатомічні зміни статевих органів, недостатньо вираженні вторинні ознаки, зниження лібідо та ерекції) лабораторна діагностика включає прості тести (порушення кристалізації секрету, зменшення об'єму еякуляту та низький рівень фруктози) та визначення гормонів крові (вільний Т, ФСГ). Для диференційної діагностики I і II гіпогонадізму проводяться проби з ХГ та 17-КС.

При наявності факторів, які передують аспермії (вроджений гіпогонадізм, вроджена аплазія сім'яної протоки, запальні процеси, операції або травми яєчок, травми кісток таза, кіста середньої долі простати, поєднані фактори) з метою вирішення питання біопсії визначають рівень ФСГ і Т: підвищений ФСГ – тестикулярна аспермія, нормальний рівень ФСГ при зниженому або нормальному Т – обтураційна .

Для диференціації обтураційної та необтураційної форм азооспермії при нормальних об'ємі яєчок і концентрації ФСГ крові проводиться **тестикулярна біопсія**. Азооспермія при наявності сперматогенезу свідчить про непрохідність протоків. При повній гіалінізації і фіброзі сім'яних каналців в біопсійному матеріалі фертильність виключена.

При олігоспермії, зниженні лібідо та потенції, клінічних ознаках гіпоандрогенії, низькій концентрації Т необхідно визначати ПРЛ, а при гіперпролактинемії – виключати аденому гіпофізу.

Імунологічне обстеження проводиться при патозооспермії і при безплідді не ясного походження шляхом визначення АСАТ в сироватці крові і спермі..

В залежності від класу імуноглобулінів (Ig G,Ig A,Ig M), місця локалізації і кількості АСАТ, зв'язаних з поверхнею сперматозоїдів (тіло, хвіст) виявляються різні порушення:

- олігозооспермія;
- гальмування рухомості сперматозоїдів від астено- до некроспермії;
- порушення транспорту сперматозоїдів в жіночій репродуктивній системі;
- гальмування процесу запліднення яйцеклітини сперматозоїдом;
- відсутність процесу імплантації ембріона.

Поява АСАТ (спермоімобілізуючі, спермоаглютинуючі і спермолізуючі) обумовлена порушеннями гематотестикулярного бар'єру, який в нормі перешкоджає взаємодії сперматозоїдів з імунокомпетентними клітинами.

Факторами пошкодження є :

- запальні захворювання яєчка та додаткових залоз (орхіт, простатит);
- травма та хірургічні втручання (герніотомія, вазектомія);
- порушення кровообігу в статевих органах (варікоцеле);
- деякі вірусні захворювання (епідемічний паротит);
- вплив на органи калитки високих та низьких температур.

Діагностичне значення мають аглютинуючі антитіла, які знижують рухомість сперматозоїдів і їх здібність до запліднення, а також не аглютинуючі антитіла, які є індикатором аутоімунного пошкодження сперматогенного епітелія. Найбільш інформативним є MAR- тест , рекомендований ВООЗ для практичного використання (методика див. вище).

Алгоритм лікування різних форм безпліддя у шлюбі

Нозологічна форма	Лікування	Терміни лікування
1. Безпліддя, пов'язане з порушенням овуляції Група I. Гіпоталамо-гіпофізарна недостатність (ГГН) ЛГ < 5 МЕ/л ФСГ < 3 МЕ/л E ₂ < 70 нмоль/л	<u>1 етап.</u> Підготовча, замісна, циклічна терапія естрогенами і гестагенами.	3–12 міс.
	<u>2 етап.</u> Індукція овуляції з використанням прямих стимуляторів яєчників — менопаузальних і рекомбінантних гонадотропинів (пурегон або гонал F, профазі або прегніл).	3–6 міс. в залежності від віку жінки
	Якщо індукція моноовуляції без ефекту, ЕКО з ПЕ на фоні індукції суперовуляції.	до 6 міс.
Група II. Гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція (ГГД) – яєчникова форма	Підготовча терапія синтетичними прогестинами (Діане–35, марвелон та ін.).	3–6 міс.
– надниркова форма	Підготовча терапія глюкокортикоїдами (преднізолон та ін. - 2–3 г на добу у залежності від рівня андрогенів). При нормалізації рівня андрогенів - стимуляція овуляції за допомогою кломіфен-цитрата (кlostильбегіт) під	3–6 міс.

	контролем УЗД і рівня E ₂ у крові. Профазі (прегніл) 5-10 тис. ОД в/м одноразово при наявності фолікула 18–20 мм.	
	При відсутності ефекту від використання кломіфен-цитрата — стимуляція овуляції гонадотропінами (гонал F, пурегон).	3–6 міс.
	Неефективність гормональної терапії при яєчникової формі — оперативна лапароскопія.	
	При відсутності ефекту від операції протягом 3–6 міс. — ЕКО з ПЕ.	
Група III. Яєчникова недостатність, пов'язана з гіперфункцією аденогіпофізу (гіпергонадотропний гіпогонадизм (ФСГ > 20 МЕ/л и ЛГ > 30 МЕ/л)	ЕКО з донацією ооцитів або усиновлення.	до 6 міс.
Група IV. Порушення функції статевих органів	Хірургічна корекція.	1 менстру. цикл
Група V-VII. Гіперпролактинемія	При відсутності показань до нейрохірургічного лікування — препарати бромкріптину у залежності від рівня пролактину під контролем пролактину, базальної температури та рівня прогестерону на 21 день менструального циклу.	6-24 міс.
	При нормалізації рівня пролактину - стимуляція овуляції кломіфен-цитратом.	3 міс.
	За відсутності ефекту — використання гонадотропінів (гонал F, пурегон).	до 6 міс.
2. Жіноче безпліддя трубного генезу	Оперативна лапароскопія для відновлення прохідності маткових труб. Якщо вагітність після операції протягом 6-12 міс. не настає, показано ЕКО з ПЕ. При відсутності маткових труб або неможливості відновлення їх проходження - ЕКО з ПЕ.	до 6-12 менстру. цикл. до 6-12 менстру. цикл.
3. Жіноче безпліддя		

<p>маткового генезу: а) відсутність матки б) аномалії розвитку матки в) синехії у порожнині матки</p>	<p>Сурогатне материнство. За умови наявних можливостей – оперативне, реконструктивне лікування.</p>	
<p>4. Жіноче безпліддя шийкового генезу</p>	<p>ІСЧ (інсемінація спермою чоловіка) у фізіологічному або індукованому циклі. При відсутності ефекту - ЕКО з ПЕ.</p>	<p>до 6 міс. до 6 менстр. цикл.</p>
<p>5. Імунологічне безпліддя: а) з наявністю антиспермових антитіл тільки у цервікальному слизі</p>	<p>Внутрішньоматкова інсемінація спермою чоловіка.</p>	<p>до 4 менстр. цикл.</p>
<p>б) з наявністю антиспермальних антитіл у крові жінки, яйцеклітині, фолікулярній рідині</p>	<p>Внутрішньоматкова інсемінація спермою донора на фоні стимуляції овуляції.</p>	<p>до 4-6 менстр. цикл.</p>
<p>6. Інші форми жіночого безпліддя:</p>		
<p>а) жіноче безпліддя, обумовлене урогенітальною інфекцією</p>	<p>Антибактеріальна терапія відповідно до виявленого збудника інфекції у чоловіка та жінки.</p>	<p>до 3 міс.</p>
<p>б) ендометріоз і безпліддя</p>	<p>Оперативна лапароскопія, гормональна терапія, у післяопераційному періоді ГнРГ або антигонадотропні препарати (даназол).</p>	<p>до 6 міс.</p>
<p>в) міома матки і безпліддя</p>	<p>У залежності від розмірів та розташування фіброматозних вузлів — оперативне лікування (консервативна міомектомія) або консервативна терапія з використанням агоністів ГнРГ рилізінг-гормонів (золдекс, діферелін), прогестагенів.</p>	<p>3–6 міс.</p>
	<p>Далі індукція овуляції у залежності від гормонального фону. При відсутності ефекту від лікування — сурогатне материнство.</p>	
<p>7. Безпліддя, обумовлене</p>	<p>При олігоастеноспермії 1–2 ступеня -</p>	<p>3–4 міс.</p>

чоловічим фактором	лікування у андролога та ІСЧ.		
	При олігоастеноспермії 3 ступеня та азооспермії - ІСД (інсемінація спермою донора) або ICSI.	до 6	менстр. цикл.
	При відсутності ефекту - ЕКЗ з ПЕ з донорською спермою.		
8. Безпліддя неясного генезу (при використанні всіх попередніх тестів)	ІСЧ. При відсутності ефекту – ЕКЗ з ПЕ.	3 міс. до 6	менстр. циклу

Висновки та рекомендації.

Безплідний шлюб - унікальна ситуація для сім'ї і причина його часто пов'язана з двома членами подружжя. Ця проблема запишається актуальною не тільки з медичних, медико-генетичних позицій, але і в соціальному, біологічному і психологічному плані. Частота безпліддя з кожним роком невинно зростає.

Провідною причиною безплідності є запальні процеси внутрішніх статевих органів, які пов'язані з ЗПСШ, абортами (26%), патологічними родами, перенесеними операціями, у тому числі з приводу позаматкової вагітності. У 26,6% пацієнтів виявляються зміни загального і місцевого імунного статусу, а у кожної третьої – ендокринні порушення. В 50% випадків безпліддя зустрічається зовнішньо-внутрішній ендометріоз. Суттєвий негативний вплив мають забруднення зовнішнього середовища, хімізація сільського господарства та екологічні катастрофи.

Клініко-лабораторна діагностика базується на застосуванні сучасних методик дослідження для визначення не тільки анатомічних змін, а і функціонального стану статевих органів обох партнерів.

Алгоритм обстеження подружніх пар при безплідді.

	Об'єм обстеження	міни онання
1.Обстеження жінок	- збір соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, загальний і гінекологічний огляд; - RW, ВІЛ; - графік базальної температури за 2 місяці; - кольпоскопія; - аналіз виділень, обстеження на уrogenітальну інфекцію, цитологічне обстеження; - УЗД органів малого тазу;	при постановці на облік 7–28 день менстр. циклу 1–14 день менстр. циклу 7 – 11 день менстр. циклу

<p>2.Обстеження чоловіків (проводиться спільно і одночасно з обстеженням жінки)</p>	<p>- гістросальпінгоскопія;</p> <p>Гормональне обстеження:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, тестостерон; - прогестерон. <p>- імунологічні тести (Шуварського-Хунера, Курцрокка-Міллера, Мар-тест);</p> <p>- гістроскопія, лапороскопія;</p> <p>Додаткові дослідження за ознаками:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гормональне обстеження (кортизол, ДГЕА-с, інсулін, Т₃, Т₄, ТТГ, СТГ, антитіла до тиреоглобуліну), та проби; - обстеження мамолога, мамографія; - R – графія турецького сідла, ЯМР. <p>- RW, ВІЛ;</p> <p>- обстеження на уrogenітальну інфекцію;</p> <p>- обстеження еякуляту за класифікацією ВООЗ;</p> <p>При наявності патології у спермограмі додатково проводиться:</p> <ul style="list-style-type: none"> - бак. посів сперми на стерильність; - гормональне обстеження (ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон); - пробна капациація; - УЗД передміхурової залози та мошонки. 	<p>3 – 7 день менстр. циклу</p> <p>20 – 22 день менстр. циклу</p> <p>12 – 16 день менстр. циклу</p> <p>7 – 14 день менстр. циклу</p> <p>7 – 28 день менстр. циклу</p> <p>7 – 10 день менстр. циклу</p> <p>при постановці на облік</p> <p>3 – 4 дні статевого покою</p> <p>за ознаками</p>
---	---	---

Гормональне обстеження показане всім пацієнткам з регулярним і порушеним ритмом менструацій, що дозволяє встановити причини порушення ендокринної функції яєчників.

Ендоскопічні методи обстеження – ведучі в визначенні анатомічного фактору в розвитку безпліддя і вносять суттєві корективи в заключний діагноз і план лікування при домінуючому ендокринному факторі. При ендокринному безплідді ЛС проводять з лікувальною метою після повного гормонального обстеження і підтвердженні наявності стійкої ановуляції.

Діагностика **імунного безпліддя** актуальна більш у чоловіків, тому як підтвердженням цього факту є наявність АСАТ в еякуляті.

При виявленні патозооспермії або сексуальної і еякуляторної дисфункції у чоловіка, наступне обстеження проводиться андрологом-урологом згідно вищевказаному алгоритму при співпраці з гінекологом.

При встановленні нозологічної форми безпліддя проводиться лікування відповідно регламентованим протоколам.

Література.

1. Диагностика женского бесплодия. Мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE,ASRM) // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 3. – С.45-51.
2. Lytvyn N. V. Immunological interaction of organisms of the women with infertility included in the IVF program / N. V. Lytvyn // Здоровье женщины. – 2017. – № 6. – С.132-135.
3. Адамов М. М. Роль возраста пациенток в оценке эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при сочетанных формах бесплодия Здоровье женщины. – 2015. – № 7. – С.166-168.
4. Бакун О. В. Концентрація гіпофізарних гормонів у крові жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям / О. В. Бакун, О. М. Юзько // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – т.2, № 2. – С.52-55.
5. Бендас В. В. Вульвовагінальний кандидомікоз і неплідність / Буковинський медичний вісник. – 2017. – т.21, № 1. – С.21-22.
6. Сучасні аспекти діагностики патологічних процесів шийки матки в жінок із ендокринним непліддям / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, В. В. Сопель, В. О. Худобяк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – №2. – С.31-35.
7. Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю. // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 6 – С.64-68.
8. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок із ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій / О. В. Булавенко, І. Ю. Коцюбська //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1. – С.37-41.
9. Быстрица Р. А. Социальные аспекты бесплодия / Р. А. Быстрица, Д. Ф. Тучин // Здоровье мужчины. – 2016. – № 3. – С.168-169. 60. 2012. – № 9. – С.89-91.
10. Венцківський Б. М. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Б. М. Венцківський, І. В. Поладич // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С.173-176. 72 .
10. Вигівська Л. М. Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Здоровье женщины. – 2017. – № 4. – С.98-101.
11. Воробій В. Д. Особливості патогенезу безплідності у жінок з ендометріозом / Здоровье женщины. – 2016. – № 7. – С.163-165.

12. Данкович Н. О. Терапевтичні можливості підготовки жінок із безпліддям до ЕКЗ / Репродуктивная эндокринология. – 2017. – № 2. – С.53-56.
13. Оваріальний резерв у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріомами яєчників / В. Г. Дубініна, О. М. Носенко, О. І. Чужик, Г. С. Гриценко // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С.165-168.
14. Особливості оваріального резерву у жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на органах малого таза / А. Є. Дубчак, О. Д. Дубенко, О. В. Мілевський, Н. М. Обейд // Здоровье женщины. – 2017. – № 3. – С.46-49.
15. Капустін Е. В. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності / Е. В. Капустін, Г. Й. Геревич // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – т.2, № 2. – С.30-33.
16. Кіндратів Е. О. Імуноморфологічні особливості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, що асоційована з папілоломавірусною інфекцією, залежно від виду безпліддя / Е. О. Кіндратів // Патологія. – 2016. – № 3. – С.52-58.
17. Стрессовое бесплодие / Н. В. Косей, С. И. Регеда, Н. В. Яроцкая, А. А. Горохова // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 5. – С.12-21.
18. Романенко Т. Г. Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози / Т. Г. Романенко, О. І. Чайка // Здоровье женщины. – 2017. – № 6. – С.40-44.
19. Юзько А. М. Женское бесплодие трубного происхождения (Обзор литературы) // Здоровье женщины. – 2017.
20. Дахно Ф. В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя / Ф. В. Дахно, А. В. Мусієнко // Здоров'я України. – 201507. – № 148.
21. Пиріг Л. Здоров'я населення України та його охорона : мат. XI Конгресу світової федерації лікарських товариств, 28–30.08.2006 р. в м. Полтава // КПП «Друкар», 2006. – С. 5–13.
22. Астахов В. М., Бацилева О. В., Пузь І. В. Психодіагностика в репродуктивній медицині. – Вінниця: ООО «НиланЛТД», 2017. – 412 с.
23. Бендас В. В., Міхеєв А. О. Вплив психосоматичних розладів на розвиток психологічного безпліддя (огляд літератури) // Клін. та експерим. патологія. – 2018. – Т. 17, № 1, Вып. 63. – С. 122136. – DOI:10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.89