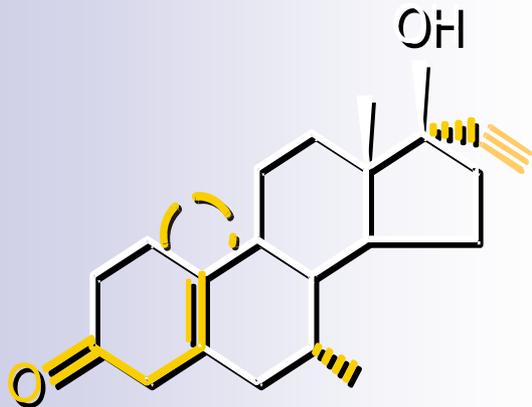
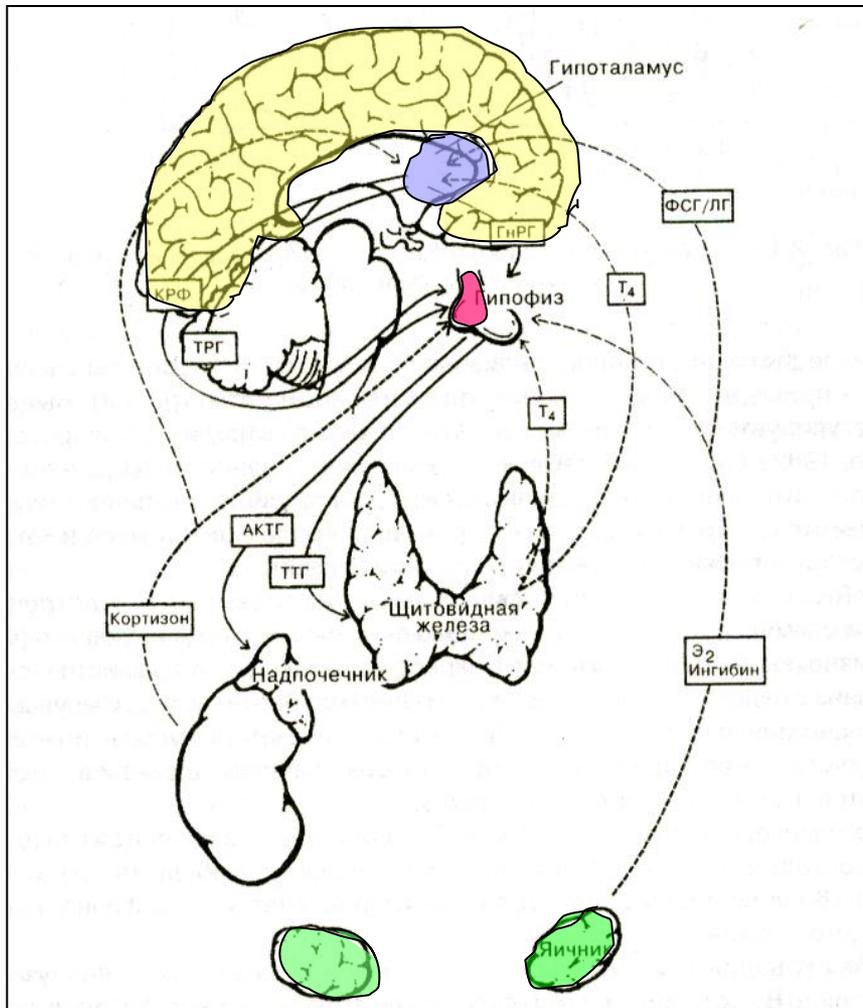


Гормональная терапия в гинекологии. Бесплодный брак



*Кафедра акушерства и гинекологии
с курсом ФПК и П*
Заведующий кафедрой к.м.н., доцент
Захаренкова Т.Н.

Нейро-эндокринная регуляция репродуктивной системы



1. Кора головного мозга (нейротрансмиттеры)
2. Гипоталамус (Гонадотропный рилизинг-гормон)
3. Гипофиз (Фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, пролактин)
4. Яичники (эстрогены, андрогены, прогестерон, релаксины, ингибины)
5. Органы мишени (матка, трубы, влагалище, молочные железы и др. органы, где есть рецепторы к половым стероидам)

История открытия



- **1929-1934**гг - открытие химической структуры эстрогенов и прогестерона
- **1939**г - Инхоффен синтезировал высоко-активный эстроген – этинилэстрадиол
- **1951**г - Розенкранц и Джерасси получили первый синтетический представитель прогестинов (гестагенов) – норэтистерон

Открывшиеся возможности в связи с внедрением гормонотерапии

- 📁 консервативное лечение тех заболеваний, которые ранее лечились только оперативно;
- 📁 разработка высокоэффективной контрацепции и тем самым уменьшение числа абортс и осложнений от них;
- 📁 улучшение качества жизни женщинам в постменопаузе и после удаления яичников;
- 📁 разработка новых репродуктивных технологий, таких как ЭКО и др.

Основные направления в гормонотерапии

1. Стимуляция
2. Торможение
3. Замещение
гормональной функции
яичников

Показания к стимуляции овуляции и суперовуляции

- ✓ Ановуляторное бесплодие
- ✓ Ановуляторные АМК
- ✓ НЭС с ановуляцией: СПКЯ, ВДКН, гиперпролактинемия
- ✓ Программы ЭКО

Стимуляторы овуляции

1. Непрямая стимуляция функции яичников посредством «**ребаунд-эффекта**» - усиление выделения эндогенных гонадотропинов в ответ на отмену подавления их:
 - препаратами половых гормонов (КОК),
 - антиэстрогенами (кlostилбегитом по 100мг с 5 по 9-й день цикла);
 - ингибиторами ароматазы (летрозол 2 мг, фемара 2,5 мг с 5 по 9 день цикла).

Стимуляторы овуляции

2. Прямая стимуляция применением гонадотропных гормонов:

Меногон = ФСГ+ ЛГ по 75 ЕД со 2-3 дня до

Пурегон=ФСГ 300-600 ЕД

Профази, прегнил, овитрель = ХГ – хорионический гонадотропин (по действию похож на ЛГ вводится при наличии доминантного фолликула 17-20 мм) -овуляторная доза: 7500-

Показания к торможению функции яичников

- лечение гормональнозависимых заболеваний (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, миома матки)
- основной принцип гормональной контрацепции
- в протоколах ЭКО для подавления собственных гонадотропинов

Тормозящее действие на функцию яичников оказывают:

- КОК
- Синтетические гестагены (непрерывный режим приема: Визанна, Оргаметрил, Норколут)
- Антагонисты гонадотропинов (Даназол 200мг 2-4 раза в день, Дановал, Гестринон 2,5 мг 1 раз в нед.)
- Аналоги гонадотропного рилизинг-гормона (Золадекс, Диферелин, Бусерелин, Луприд депо 3,75 мг в/м 1 раз в мес.)
- Ингибитор прогестероновых рецепторов: мифепристон (гинестрил)
- Селективный модулятор прогестероновых рецепторов: улипристала ацетат (эсмия)

Заместительная (менопаузальная) гормональная терапия (ЗГТ, МГТ)

- Основу ЗГТ составляют натуральные эстрогены (эстрадиол валерат, эстрадиол).
- Так как у эстрогенов выражено пролиферативное действие на эндометрий, чтобы избежать гиперпластических процессов к эстрогенам добавляют гестагены.

Показания к заместительной гормональной терапии

- 
- Лечение климактерического и посткастрационного синдромов
 - Задержка полового созревания или отсутствие полового развития, первичная яичниковая аменорея

Традиционная заместительная гормональная терапия:

Чистые эстрогены – при удаленной матке:

- Таблетированные формы:
«Прогинова» 21 таб. (эстрадиол валерат)
- Трансдермальные гели: «Дивигель»,
«Эстражель»
- Пластырь : «Климара»
- Свечи и крем «Эстринорм» «Овестин» с
эстриолом

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты

1. Циклическая гормональная терапия:

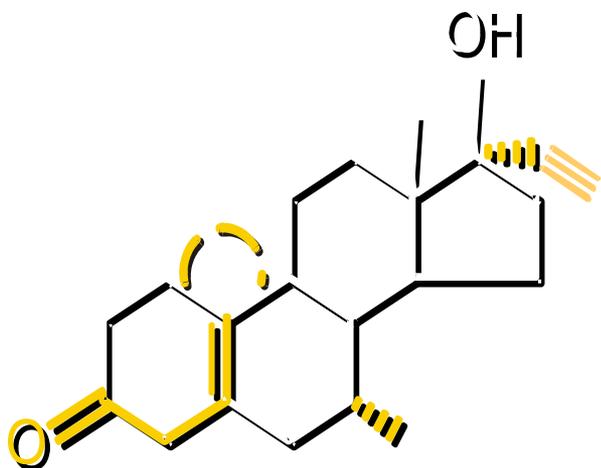
2-х фазные:

- ❖ «Цикло-прогинова», «Климанорм»,
- ❖ «Фемостон 2/10», «Фемостон 1/10»: 14 таб. эв и 14 таб. эв+дюфастон - есть менструальноподобная реакция;

2. Непрерывная терапия: «Анжелик»,

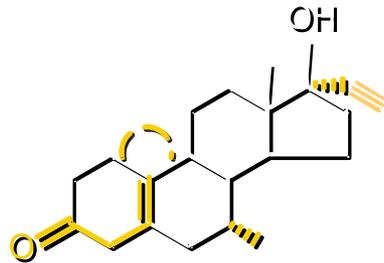
«Фемостон 1/5»: 28 таб эв+дюфастон - отсутствие менструальноподобной реакции.

*Ткане-селективный
регулятор эстрогенной
активности:*



«Ливиал»
(тиболон)

Ткане – селективный регулятор эстрогенной активности



Тиболон

Активные метаболиты

Активация рецепторов

Ингибция сульфатазы

Ткане-селективный метаболизм

Кости

(Мозг, ССС, Vagina)

Тканевая стимуляция

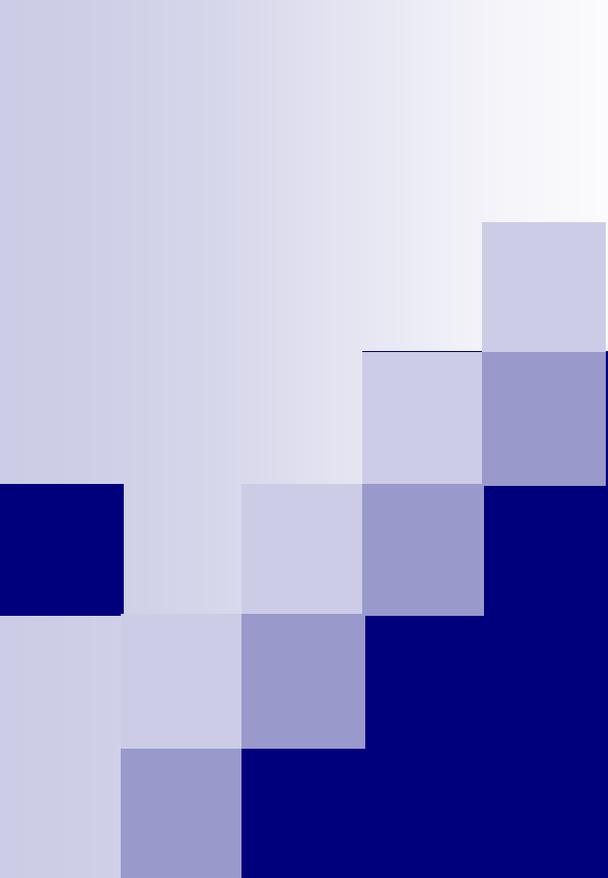
Неактивный эстрогенный компонент

Молочная железа

Δ 4-изомер

Эндометрий

Отсутствие стимуляции тканей



Бесплодный брак

Определение ВОЗ 1986



- **Бесплодным считается тот брак**, в котором у женщины в течение **одного года** не возникает беременности при **регулярной** половой жизни **без** применения каких-либо **средств предохранения**, при условии, что супруги находятся **в детородном возрасте** (15-49 лет для женщины).
- Частота бесплодного брака 15-18% от всех браков (социально-демографическая проблема для стран с низкой рождаемостью).

Условия, обеспечивающие наступление беременности

- сперматогенез;
- коитальный фактор (осеменение) ;
- созревание яйцеклеток и овуляция;
- цервикальный фактор;
- нормальный уровень pH в полости матки;
- целостность эндометрия;
- проходимость маточных труб и правильное анатомическое взаимоотношение с яичниками;
- необходимые условия для взаимодействия половых клеток внутри фаллопиевой трубы;
- рецепторная чувствительность эндометрия для имплантации;
- адекватный иммунологический ответ организма на имплантацию;
- адекватный гормональный статус;
- адекватный психоэмоциональный статус.

Классификация бесплодия

Женское
30%

Мужское
30%

Комбинированное 25%

15%- неуточненное

Первичное

(не было беременности
в анамнезе)

Вторичное

Относительное

Абсолютное

(возможность
беременности полностью
исключена)

Причины женского бесплодия

- Психосексуальные расстройства;
- Трубно-перитонеальный фактор 30%;
- Эндокринный фактор – 20-30% (нарушение овуляции);
- Маточный фактор 5-10%;
- Иммунологический фактор 5% ;

Обследование супружеской пары

Задача: установить причину бесплодия

1. Анамнез:

- менструальная функция,
- предыдущие беременности: количество, исход, осложнения,
- методы контрацепции, длительность применения,
- гинекологический анамнез: заболевания, методы лечения и эффективность, операции,
- соматические заболевания,
- половая функция,
- изменения массы тела (прибавка или потеря массы),
- стрессовые ситуации, бытовые условия, предпринимались ли попытки диагностики и лечения бесплодия.

2. Объективное обследование.

- антропометрия: рост, масса тела, тип телосложения,
- вторичные половые признаки, отделяемое из сосков молочных желез, состояние кожи (полосы растяжения, *acrae vulgaris*)
- Специальное гинекологическое исследование.

Обследование супружеской пары



- Онкоцитология
- Бактериоскопия и бактериологическое исследование материала цервикального канала, влагалища на флору
- Обследование обоих супругов на ИППП, TORCH-инфекции
- Обследование мужчины: спермограмма, консультация андролога, УЗИ с доплерометрией органов мошонки, предстательной железы и семенных пузырьков;
- Обследование на АФС;
- Консультация генетика, кариотипирование.
- **Специальные методы обследования женщины.**

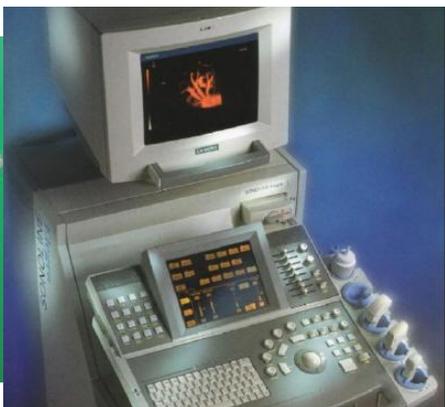
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия

Методы диагностики проходимости маточных труб

- ультразвуковая гистеросальпингография (соногистеросальпингография, эхоГСГ),
- рентгеновская гистеросальпингография (ГСГ),
- диагностическая лапароскопия с ХСС.

Гистеросальпингография

Сонография



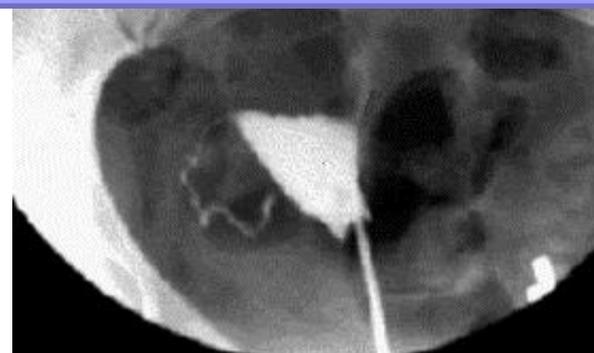
В реальном времени контроль поступления контраста в брюшную полость



рентгенография



Необходим 2-й отсроченный снимок через 10 минут

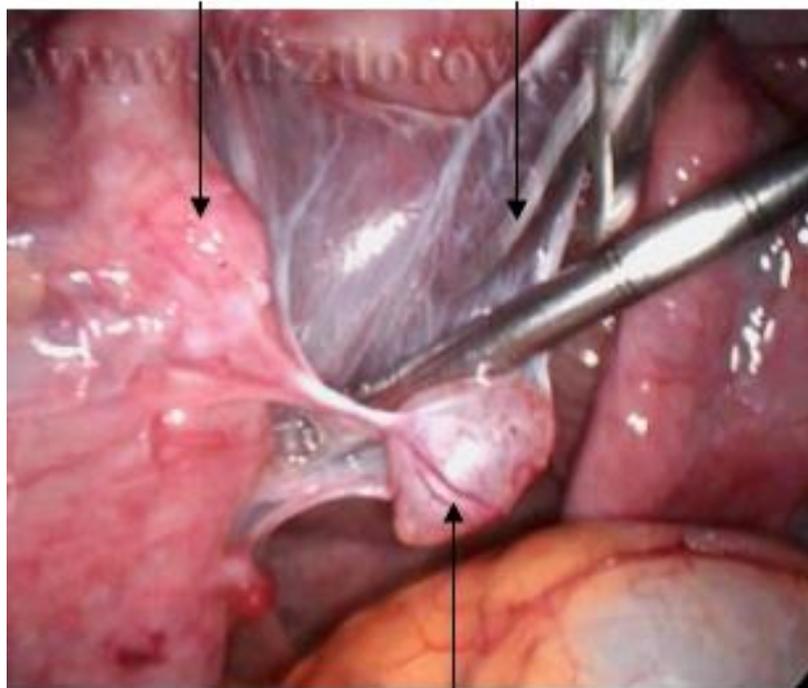


Непроходимость правой трубы

Лапароскопия диагностическая

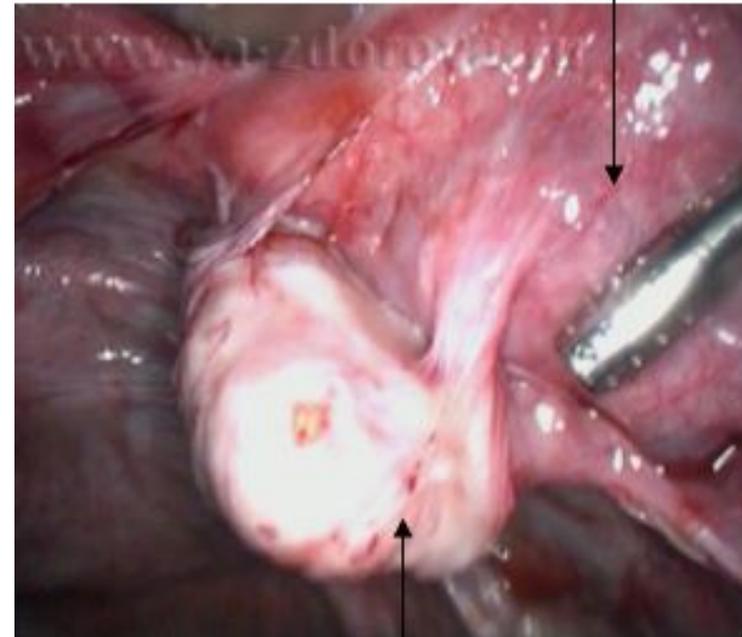
Маточная труба –
закрыта,
непроходима

Спайка – тонкая,
сосудистая



Паровариальная
киста

Матка



Яичник

При хромо-сальпингоскопии контраст поступает в брюшную полость

Лечение трубно-перитонеального бесплодия

Консервативные методы

Антибактериальное и противовоспалительное лечение с использованием иммуномодуляторов (циклоферон, генферон, полиоксидоний), системных энзимов (дистрептаза), нестероидных противовоспалительных, ФТЛ, санаторно-курортное

Лапароскопия лечебная

- Рассечение спаек: сальпингоовариолизис, фимбриолизис,
- Сальпингостомия,
- Сальпингонеостомия,
- Миомэктомия (удаление субсерозных узлов);
- Хромосальпингоскопия (поступление контраста в брюшную полость позволяет оценить эффективность операции).

ЭНДОКРИННОЕ БЕСПЛОДИЕ



SCIENCEPHOTO

гетерогенная группа патологических состояний, обусловленных нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, приводящих к ановуляции.

- СПКЯ; ВДКН
- Гиперпролактинемия;
- Гипоталамо-гипофизарная дисфункция;
- Гипотироз

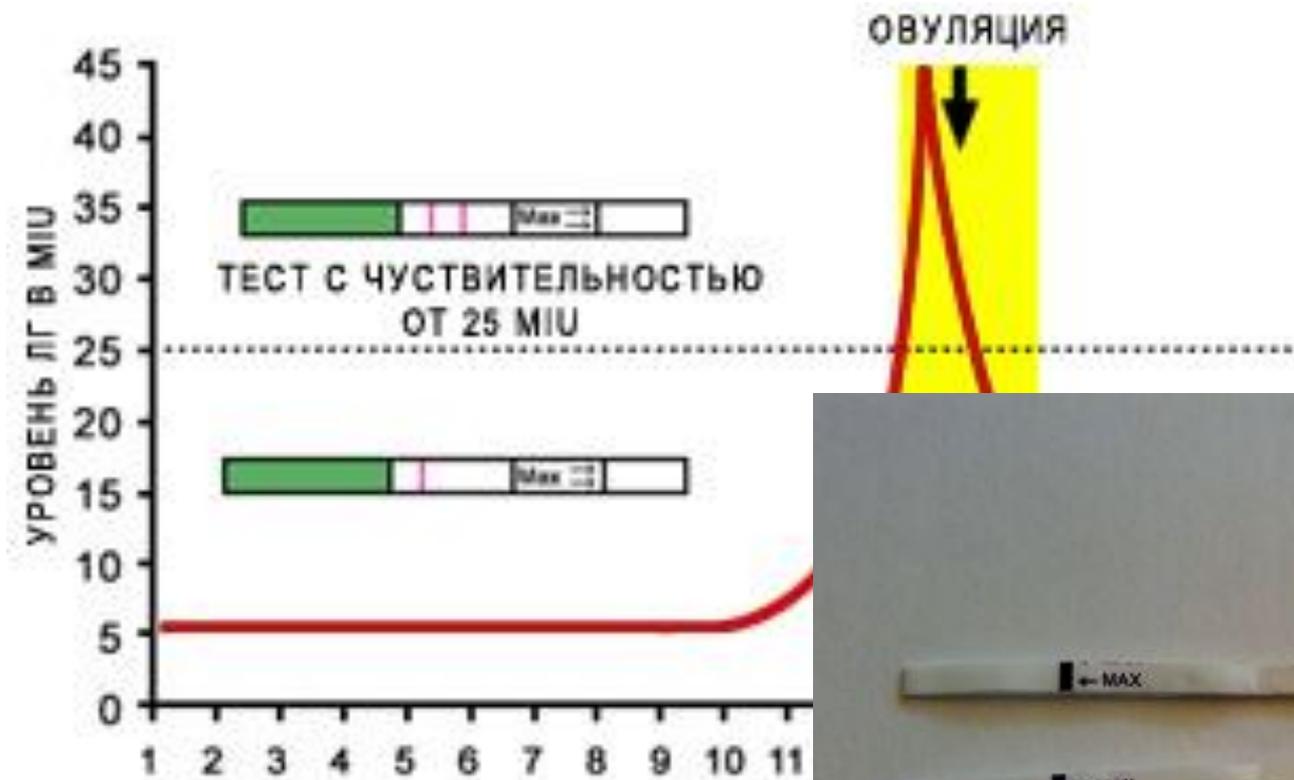


SCIENCEPHOTO

Диагностика эндокринного бесплодия

- Тесты функциональной диагностики (график базальной температуры, оценка качества цервикальной слизи);
- Тест на овуляцию;
- УЗИ-мониторинг созревания фолликула и овуляции;
- Определение овуляторного резерва: антимюллеров гормон (АМГ), количество антральных фолликулов при УЗИ, ингибин В.
- Определение уровня гормонов в плазме крови (ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, ДЭА-С, эстрадиола, прогестерона, АКТГ, кортизола, ТТГ, Т3, Т4).
- Гормональные пробы (с дексаметазоном, с АКТГ, парлоделом, с прогестероном, с эстрогеном и прогестероном).
- Рентгенологическое исследование турецкого седла, КТ гипофиза.

ТЕСТ НА ОВУЛЯЦИЮ (УРОВЕНЬ ЛГ)



УЗИ мониторинг роста фолликула и овуляции



Лечение эндокринного бесплодия

- Нормализация веса: при ожирении - диета, физическая нагрузка, метформин при инсулинорезистентности; при дефиците веса – набор жировой массы;
- Гормональное лечение: стимуляция овуляции (эстроген-гестагенные препараты, кломифена цитрат, рекомбинантный ФСГ, хорионический гонадотропин); при гиперпролактинемии – парлодел, бромкриптин, достинекс; при гипотирозе – прием L-тироксина.
- Лечебная лапароскопия: резекция яичников, электрокаутеризация, дреллинг, декортикация.

МАТОЧНЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ: МИОМА, СИНЕХИИ, ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Диагностика:

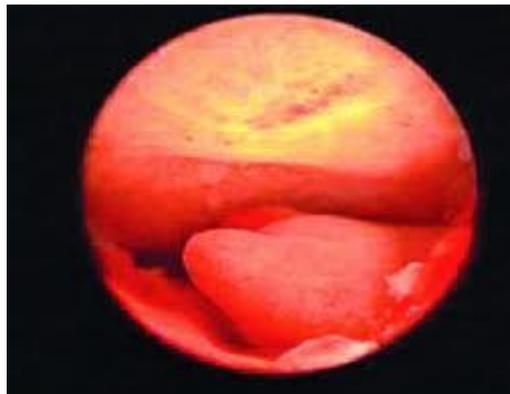
УЗИ,

Гистерография;

Гистероскопия и биопсия эндометрия для гистологического исследования;

Лапароскопия.

Лечение: гистерорезектоскопия, лапароскопия, гормонотерапия



Иммунологическое бесплодие

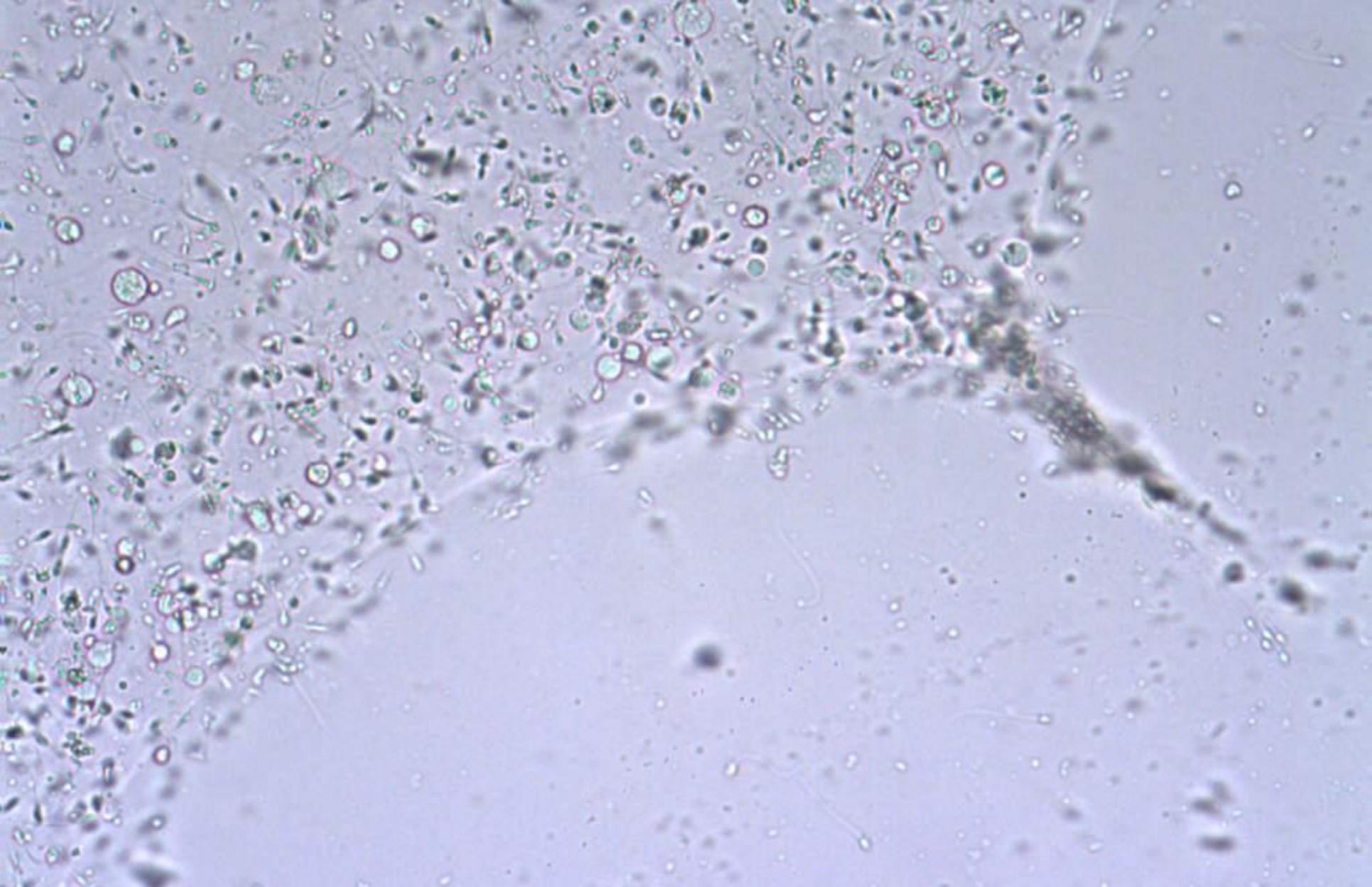
Образование антител к сперматозоидам в цервикальной слизи или в организме мужчины

Диагностика

Посткоитальный тест (проба Шуварского): определение при микроскопии числа активных сперматозоидов в цервикальной слизи через 4-6 часов после полового акта.

MAR-тест - определяет % сперматозоидов, связанных с антителами классов IgG и IgA (прямой MAR-тест) и титр антиспермальных антител (АСАТ) в биологических жидкостях (**непрямой**)





**Проба Курцрока-Миллера -оценка взаимодействия
сперматозоидов с цервикальной слизью in vitro**

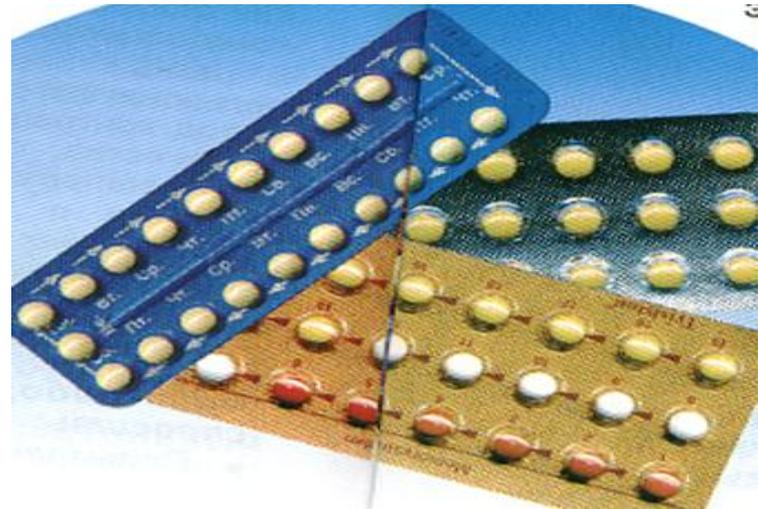
Принципы лечения иммунологического бесплодия

1. Десенсибилизация - прекращение контакта женского организма со спермой на несколько месяцев.
2. Коррекция иммунологического статуса мужчины и женщины с целью снижения числа антиспермальных антител (АСАТ). Глюкокортикоиды.
3. Применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Методы ВРТ

- Искусственная инсеминация спермой мужа или донора
- ЭКО, ИКСИ (в том числе донорство ооцитов)
- Суррогатное материнство

Гормональная контрацепция



I. Комбинированные гормональные контрацептивы

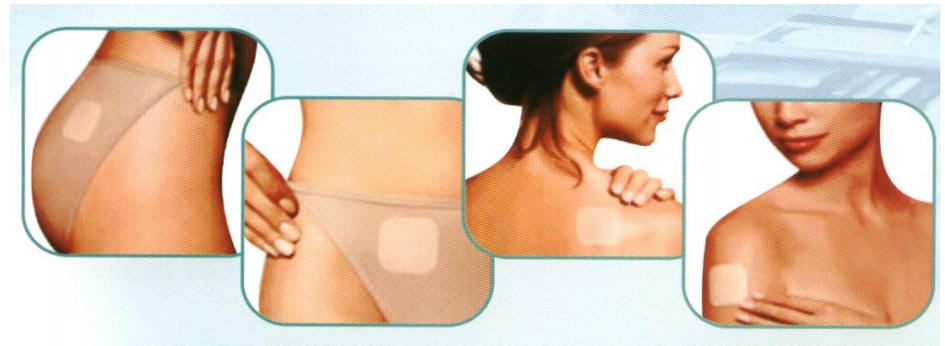
Содержат в своем составе 2 компонента:

- синтетический эстроген
(этинилэстрадиол или натуральный
эстроген) и гестагенный компонент.



Классификация комбинированных гормональных контрацептивов от способа введения

- Оральные (КОК);
- Трансдермальные -Евра;
- Влагалищные кольцо НоваРинг.



Классификация КОК в зависимости от дозы компонентов

- Высокодозированные: 50 мкг эстрогена (этинилэстрадиола): «Нон-овлон», «Овидон»;
- Низкодозированные КОК: 30-35 мкг ээ: «Марвелон», «Ригевидон», «Жанин», «Регулон», «Силест», «Фемоден» и др.
- Микродозированные КОК: 20 мкг ээ: «Новинет», «Логест».



Классификация КОК в зависимости от состава

- Монофазные -содержащие постоянную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке (Новинет, Ярина, Джес)
- Трехфазные -препараты с переменным содержанием эстрогена и гестагенного компонента соответственно фазам менструального цикла (Тризистон, Триквилар)

Классификация в зависимости от режима приема

Активные таблетки / неактивные(плацебо)

- **21/7**
- **24/4**
- **26/2**



Чем меньше неактивных таблеток, больше подавление функции яичников и контрацепция более эффективна + хороший контроль менструального цикла.

Эффективность контрацепции

! Индекс Перля (ИП) – это число беременностей у 100 женщин, применяющих данный метод в год.

Для КОК ИП=0,03-0,9.



II. Препараты, содержащие только гестаген:

- 1. *Мини-пили*** – содержат гестаген в дозе 20-50% от используемой в КОК :Континуин,Микролют, Экслютон;
- 2. *Гестагенные препараты, подавляющие овуляцию:***
Лактинет;
- 3. *Пролонгированные гестагены (депо и импланты):***
Депо-провера (медроксипрогестерон ацетат 150 мг в/м 1 раз в 3 мес; Импланон (этоногестрел 68 мг подкожно на 3 года);
- 4. Внутриматочная система ВМС -«Мирена»**
(левоноргестрел 52 мг на 5 лет)
- 5.**

III. Посткоитальная контрацепция

1. Гестагены в большой дозе:

Постинор – 0,75 мг левоноргестрела (1-я таблетка в первые 72 часа, 2-я - через 12 часов);

Эскапел – 1,50 мг левоноргестрела (1 таб. в первые 72 часа);

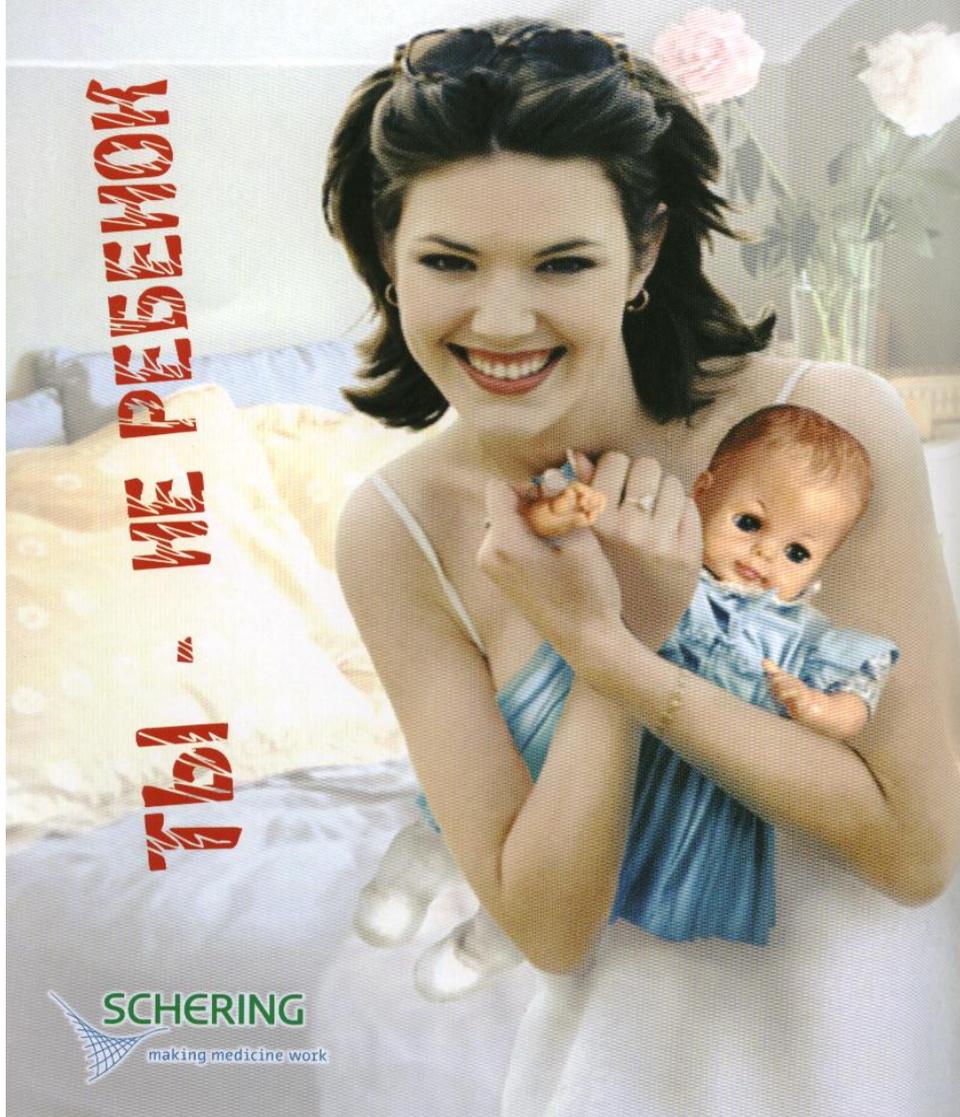
2. Антагонисты и модуляторы прогестероновых рецепторов:

Гинепристон - 10 мг мифепристона, 1 таблетка в течении 72 часов;

Двелла - 30 мг улипристала ацетата - 1 таблетка в течении 120 часов

ДЕТИ - НЕ КУКЛЫ

МОМЕНТ
ТА - НЕ РЕБЕНОК



SCHERING
making medicine work

*Спасибо
за
внимание*