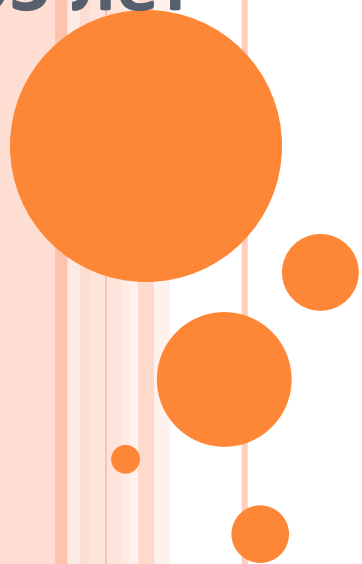
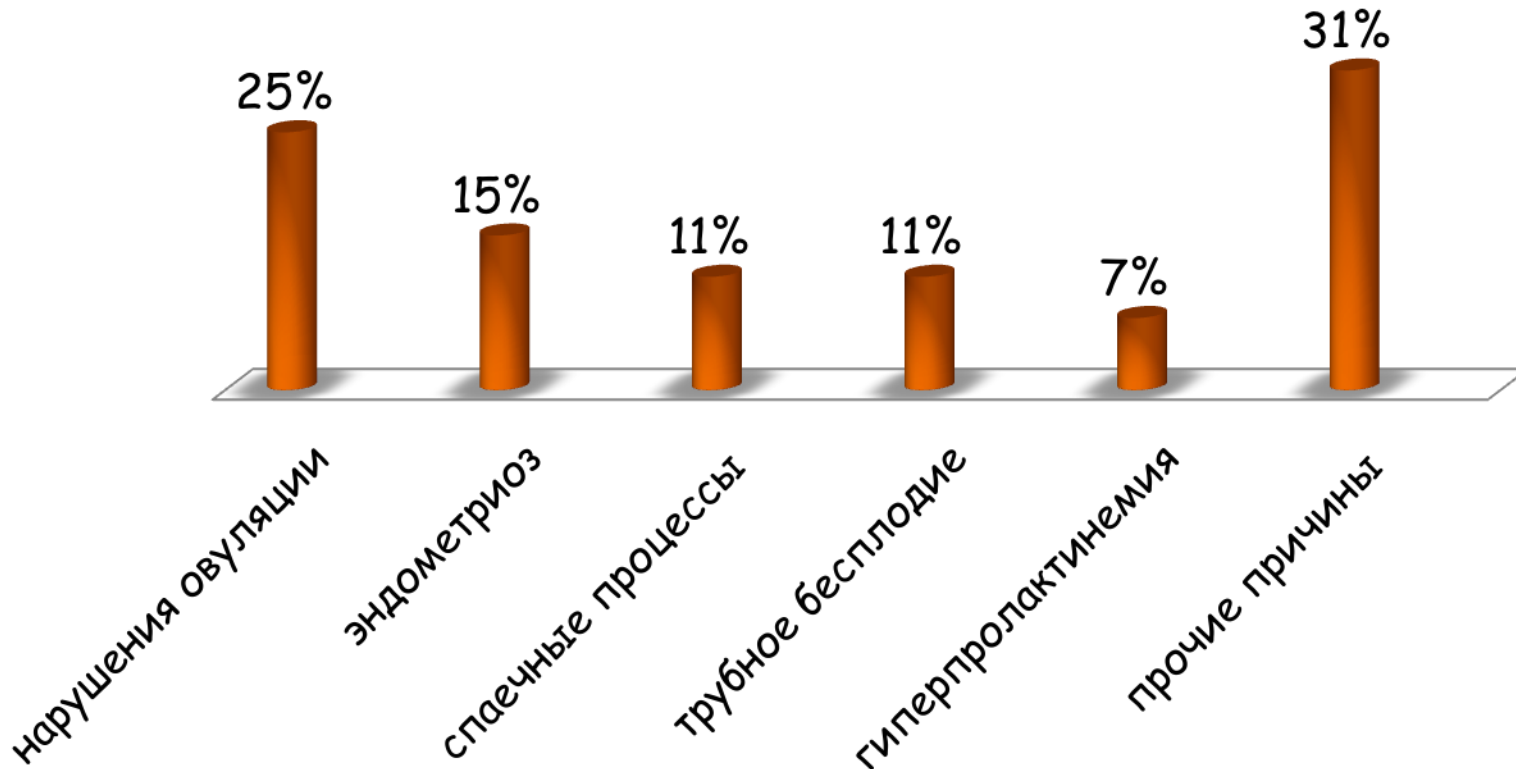


ЭНДОКРИННЫЕ ПРИЧИНЫ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Бесплодие – отсутствие беременности в случае регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года у женщин моложе 35 лет и 6 месяцев у женщин старше 35 лет



Причины женского бесплодия



Эндокринные причины аменореи и бесплодия

Физиологические
функциональная
гипоталамическая
аменорея
Гиперпролактинемия:
беременность
лактация

Патологические
гиперпролактинемия
Образования и
объемные процессы
(инфильтативные и
инфекционные)
гипофиза
Травмы
синдром Шихана
Генетические причины:
Идиопатический
гипогонадотропный
гипогонадизм
ВГКН
заболевания
надпочечников
заболевания ЩЖ

ятрогенные
Лекарственные
препараты:
(опиаты,
препараты ГТРГ
ГК
ГПРЛ, вызванная
антипсихотиками, и тд



ПРИЧИНЫ БЕСТПЛОДИЯ, ВЫЗВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГИПОТАЛЯМУСА И ГИПОФИЗА

- Гипоталамическая аменорея
- Гипопитуитаризм:
 - после операции и лучевой терапии
 - связанный с эффектом опухолевых масс (опухоли, инфильтративные процессы, и т.д.)
- Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
- Гормонально активные аденомы гипофиза:
 - болезнь Кушинга
 - акромегалия
- Синдром «пустого турецкого седла»
- Гиперпролактинемия



ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ, ВЫЗВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Гипертиреоз
- Гипотиреоз
- Хронически аутоиммунный тиреоидит



ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ, ВЫЗВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЯИЧНИКОВ

- Врожденная адренальная гиперплазия
- Болезнь Аддисона
- Синдром поликистозных яичников
- Преждевременная недостаточность яичников



БЕСТПЛОДИЕ, ВЫЗВАННОЕ ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- Ожирение
- СД



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

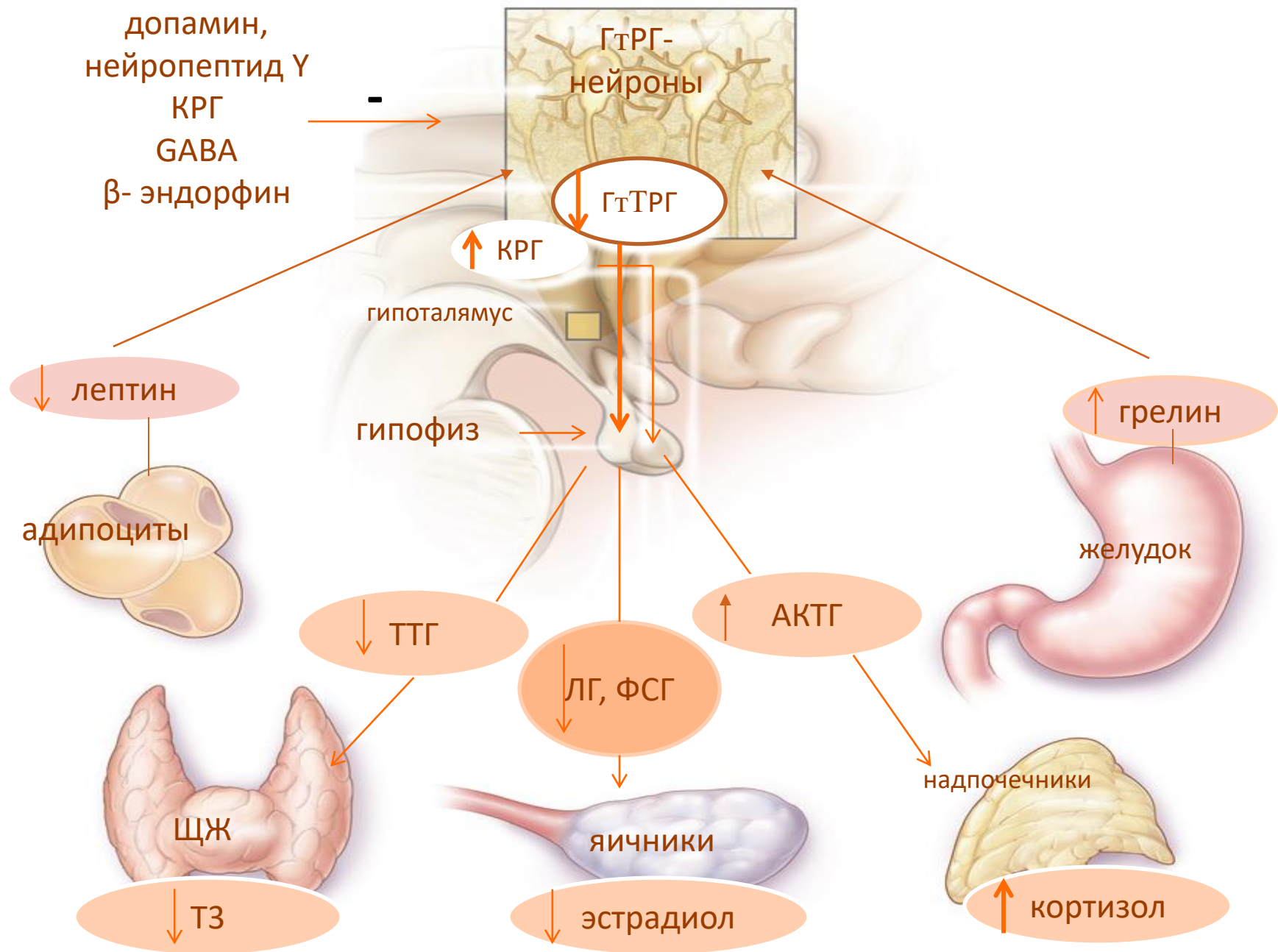
- состояние, характеризующееся отсутствием месячных вследствие супрессии оси гипоталамус-гипофиз-яичники в отсутствие анатомических или органических причин



ПРИЧИНЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ

- Стресс
- Физическая нагрузка
- Потеря веса





Гормональные изменения у больных гипоталамической аменореей

Функциональная гипоталамическая аменорея (диагноз)

- Диагноз устанавливают после исключения других причин аменореи
- Диагностический поиск следует выполнять в случае, если МЦ превышает 45 дней или имеется аменорея 3 мес. и больше



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ (оценка)

- Тщательный анамнез, включающий информацию по диете, физическим нагрузкам и стрессорным факторам
- Тест на беременность, тщательное физикальное обследование, гормональная оценка
 - Денситометрия
- МРТ малого таза при первичной аменорее



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ (лечение)

- Нормализация веса
- Диетические рекомендации
- Психологическое консультирование и поддержка




ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ (лечение)

- КОКи не рекомендуются для нормализации МЦ и/или увеличения МПК
- Возможно кратковременное использование трансдермального Е2 и прогестинов в циклическом режиме у женщин, которые не ответили на модификацию диеты, физические нагрузки и психологическое сопровождение



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ (восстановление фертильности)

- В качестве 1-ой линии используют ГТрГ, затем гонадотропины и индукцию овуляции
 - Индукцию овуляции следует выполнять после достижения адекватной массы тела (по крайней мере, ИМТ выше 18,5 кг/м²)
 - Кломифен используют только в случае если женщина имеет достаточный уровень эндогенных эстрогенов
 - Не рекомендуется использование кспептинов и лептина для лечения бесплодия
- 

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛЯМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ (лечение сниженной МПК)

- КОКи не рекомендуются для нормализации МЦ и/или увеличения МПК
- Возможно кратковременное использование трансдермального Е2 и прогестинов в циклическом режиме у женщин, которые не ответили на модификацию диеты, физические нагрузки и психологическое сопровождение



Причины гиперпролактинемии

- Патологические:
 - пролактинома
 - другие заболевания гипоталамо-гипофизарной системы
 - первичный гипотиреоз
 - связанная с лекарствами



ПРИЧИНЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

физиологические:

- беременность
лактация, раздражение
соска молочной
железы
- сон, прием пищи,
• боль, овуляция,
коитус
- стресс, физическая
нагрузка

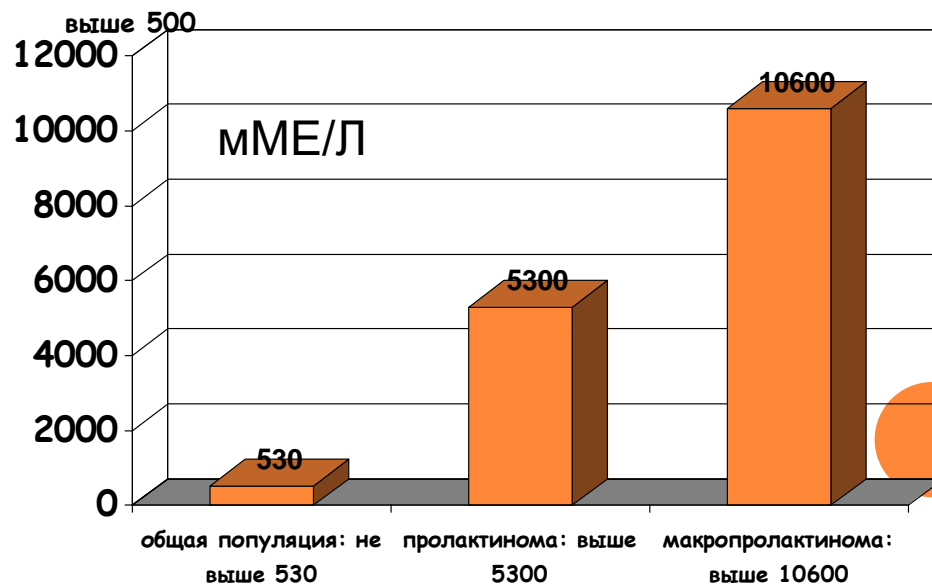
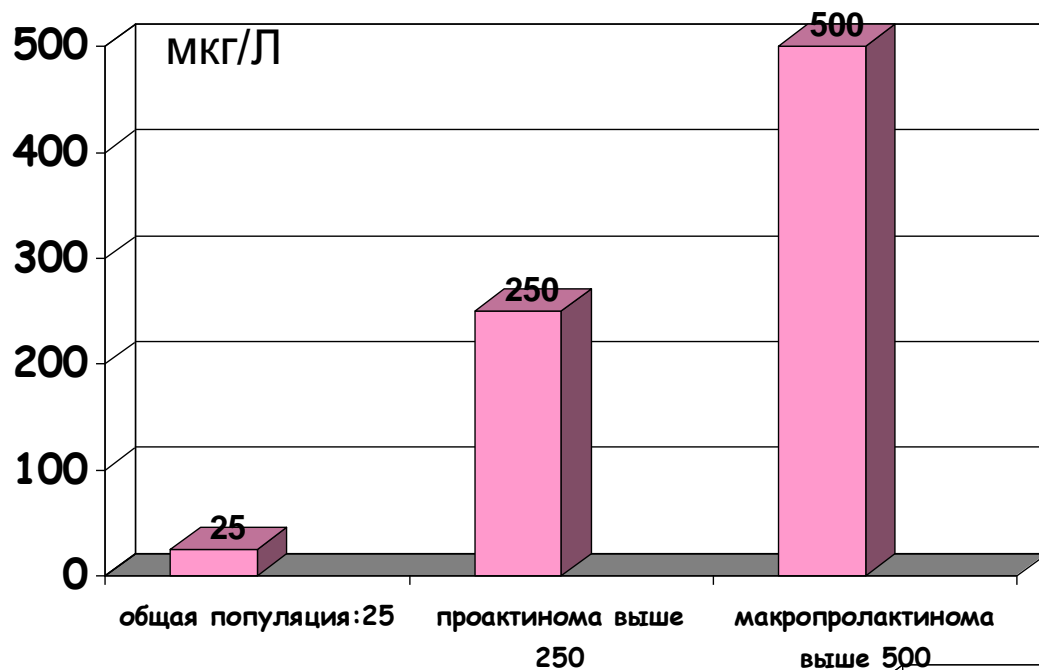
связанные с лекарствами

патологические:

- пролактинома
- другие заболевания
гипоталамо-
гипофизарной
системы
- первичный
гипотиреоз



Сывороточная концентрация пролактина у здоровых и больных с пролактиномой



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И БЕСТПЛОДИЕ

- Около 15% женщин с аменореей имеют гиперпролактинемию
- Пролактин повышен только у 75% женщин с аменореей и галактореей
- Только у 50% женщин находят пролактиному
- Первичный гипотиреоз часто является причиной неопухолевой гиперпролактинемии

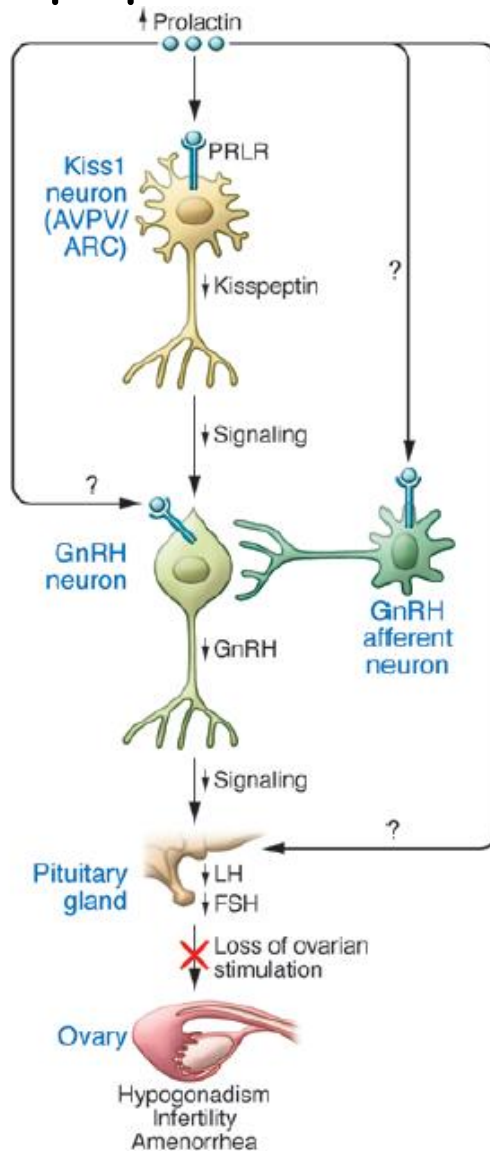


ПРИЧИНЫ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

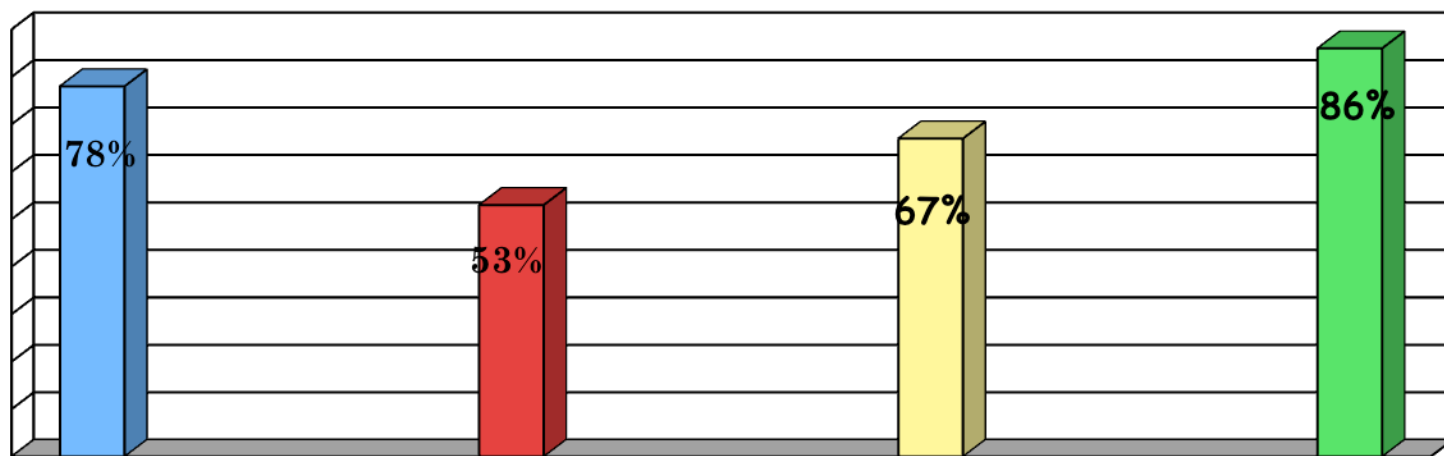
- Прямой эффект пролактина на ГтРГ и/ или ЛГ, ФСГ
- Нарушение эффектов допаминергических нейронов и допамина
- Другие механизмы ?



Схема развития гипогонадотропного гипогонадизма при гиперпролактинемии



Число пациентов, у которых улучшились клинические симптомы на фоне лечения агонистами допамина



■ восстановление МЦ

■ восстановление фертильности

■ улучшение сексуальной функции

■ прекращение галактореи



Изменения в гормонах передней доли гипофиза при нормально прогрессирующей беременности

Число питуитарных клеток	Питуитарные гормоны	Источники гормонов	Гормоны-мишени
КТ-не изм.	АКТГ пов.	Гипофиз, ФТК	Кортизол св. и об. пов.
СТ ум.	ГР сниж.	Питуитарный.ГР суппр. ГР-вар.	ИФР-1 - пов.
ЛТ ув.	Прол пов.	Гипофиз. Децидуальная об.	Э и Пр. пов.
ГТ ум.	ФСГ, ЛГ сниж.	Снижены за счет половых ст.	
ТТ не изм.	ТТГ сниж. В 1тр.	Снижен за счет ХГЧ в 1 тр.	Т4 повышен в 1 тр.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ



Акромегалия - хроническая избыточная продукция гормона роста

(в 90% случаев –моноклональной аденомой гипофиза)

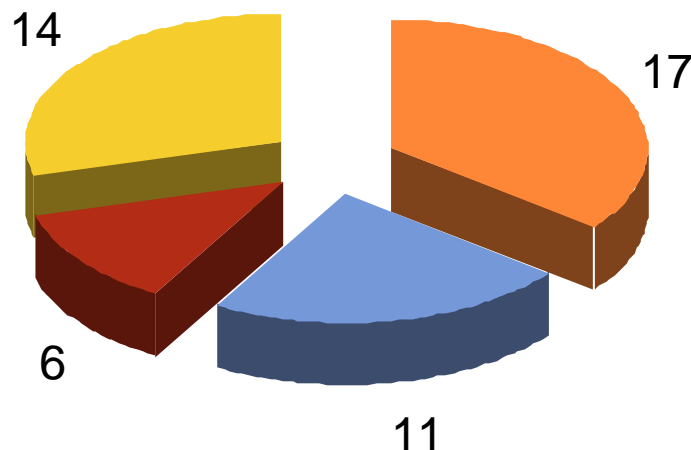


ПРИЧИНЫ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

- Нарушение продукции гонадотропинов из-за поражения опухолью гонадотрофов
- Гиперпролактинемия (сопутствующая, или как «эффект ножки»)
- Эффект избытка ГР и ИФР-1 на развитие инсулинорезистентности и замедление роста фолликулов в яичнике (вторичный СПКЯ)



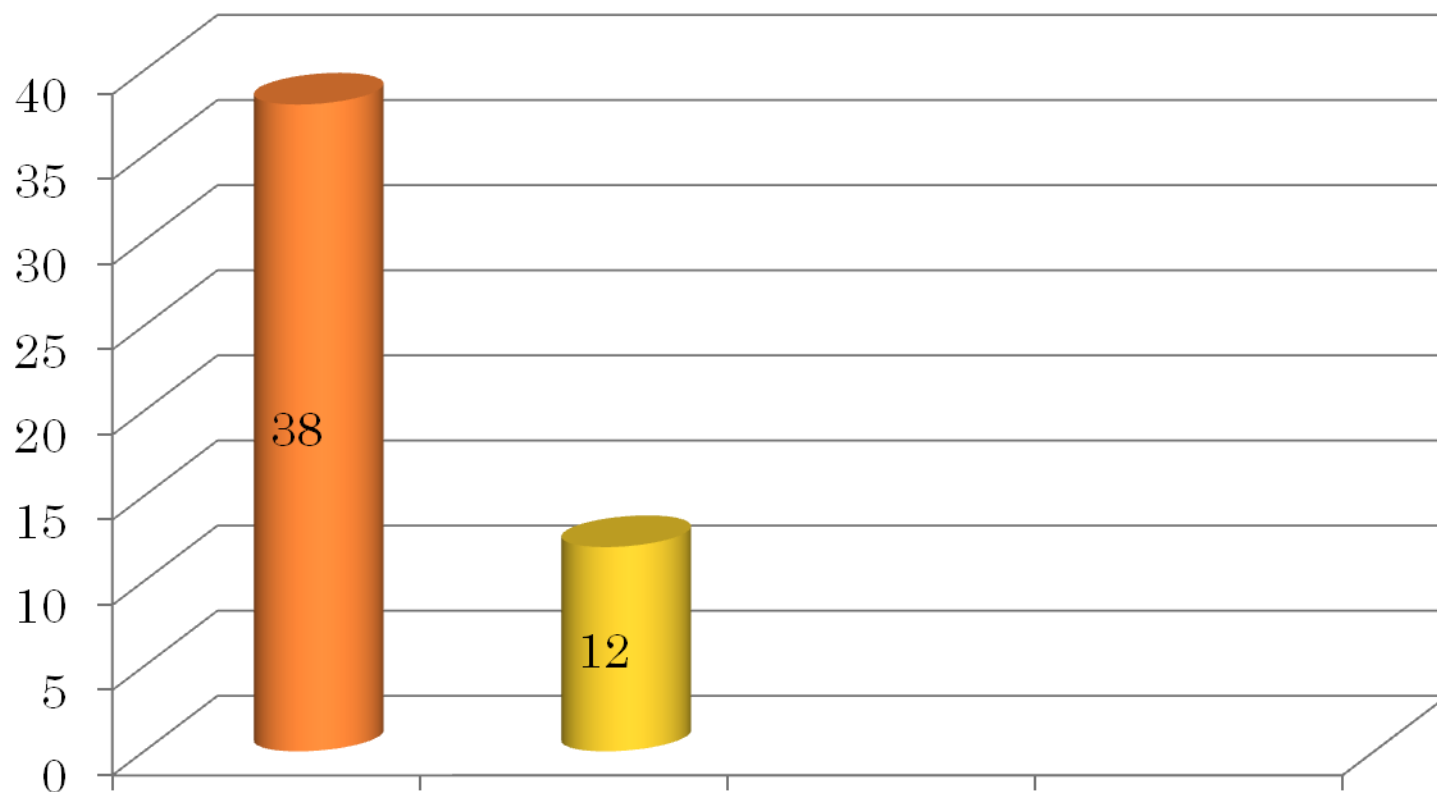
Причины ановуляторных расстройств у женщин с акромегалией (48, возраст от 17 до 44 лет)



- нормальный (овуляторный) цикл
- гиперпролактинемия
- эффект "опух. масс"
- прочие пр.

Среди прочих причин, 11 гонадальная дисфункция была связана с избытком ГР и ИФР-1 2 жен. имели СПКЯ, признаки которого исчезли после нормализации ГР и ИФР-1

Беременность при акромегалии



38 – наступила беременность

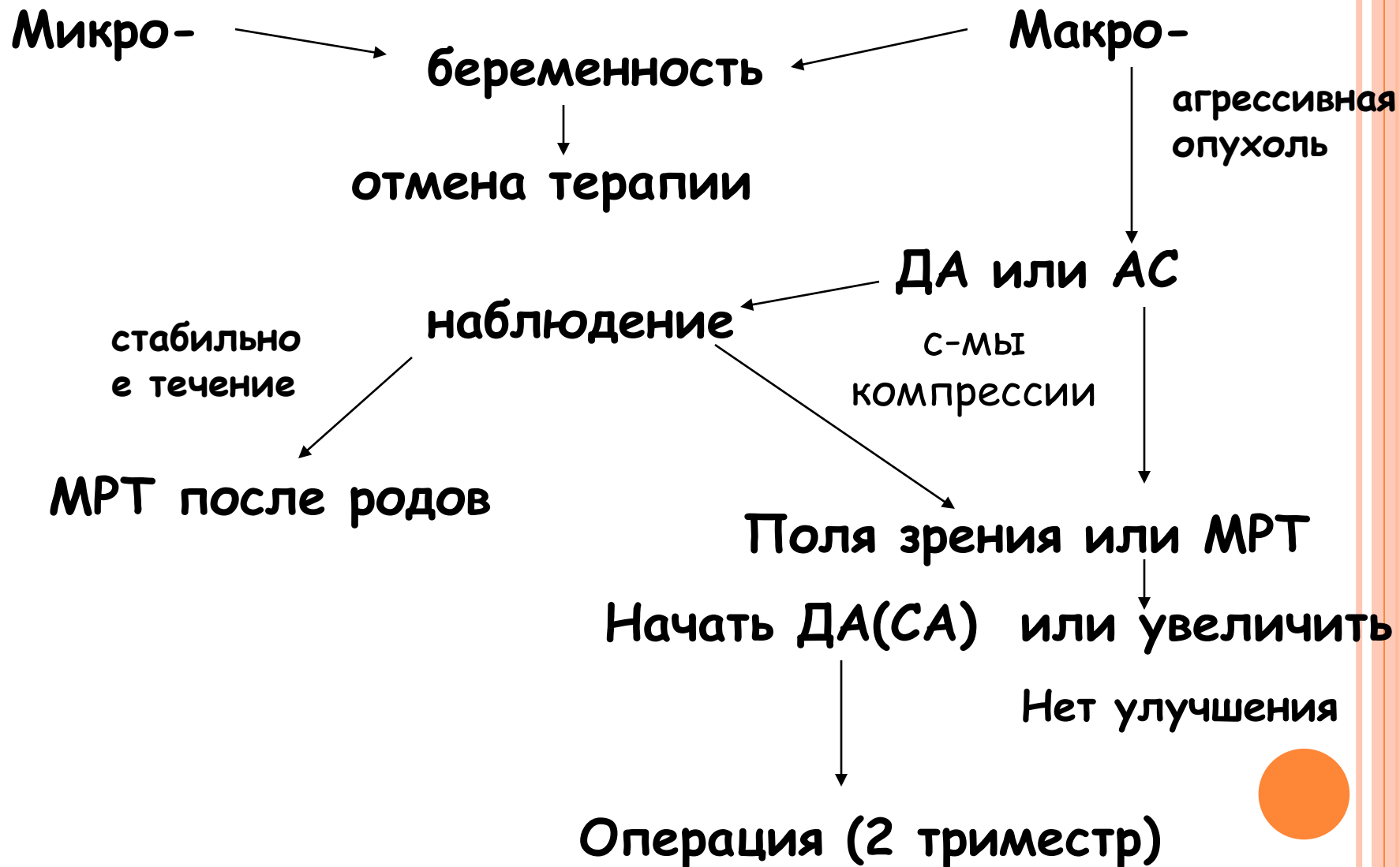
У 12 из них, при наличии активной акромегалии



Изменения в гормонах передней доли гипофиза при нормально прогрессирующей беременности

Число питуитарных клеток	Питуитарные гормоны	Источники гормонов	Гормоны-мишени
КТ-не изм.	АКТГ пов.	Гипофиз, ФТК	Кортизол св. и об. пов.
СТ ум.	ГР сниж.	Питуитарный.ГР суппр. ГР-вар.	ИФР-1 - пов.
ЛТ ув.	Прол пов.	Гипофиз. Децидуальная об.	Э и Пр. пов.
ГТ ум.	ФСГ, ЛГ сниж.	Снижены за счет половых ст.	
ТТ не изм.	ТТГ сниж. В 1тр.	Снижен за счет ХГЧ в 1 тр.	Т4 повышен в 1 тр.

ГР-секретирующая аденома



Гиперкортицизм – хроническая избыточная продукция кортизола

○ **АКТГ-зависимый синдром Кушинга:**

- аденома гипофиза
- эктопический АКТГ-синдром

○ **АКТГ-независимый синдром Кушинга:**

- кортизол- продуцирующая аденома (карцинома)
- макронодулярная гиперплазия надпочечников

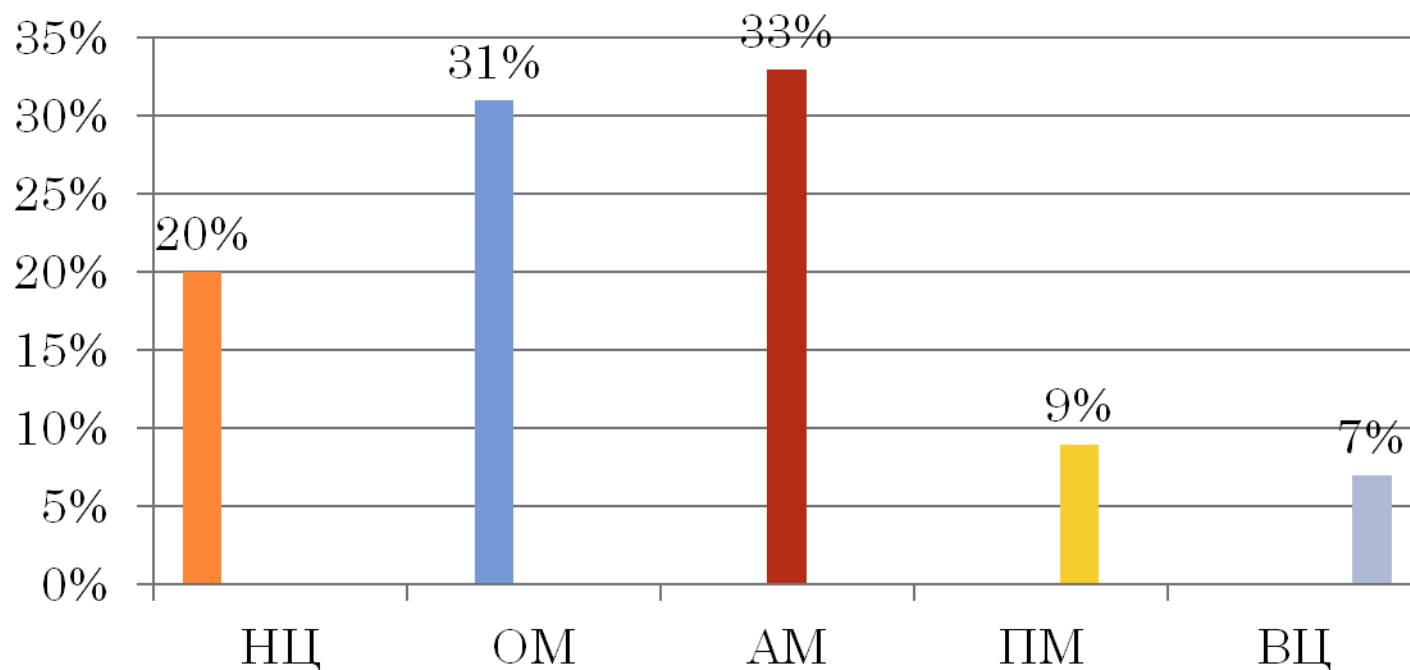


ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И БЕСПЛОДИЕ

**80% женщин с гиперкортицизмом имеют
нарушения менструального цикла и
ановуляцию**



Нарушения менструального цикла у женщин с болезнью Кушинга (n = 45, ср. возраст 32 года)



НЦ – нормальный цикл (26-30 дней)

ОМ – олигоменорея (31-120 дней)

АМ – более 120 дней

ПМ – полименорея (менее 26 дней)

ВЦ – переменный цикл

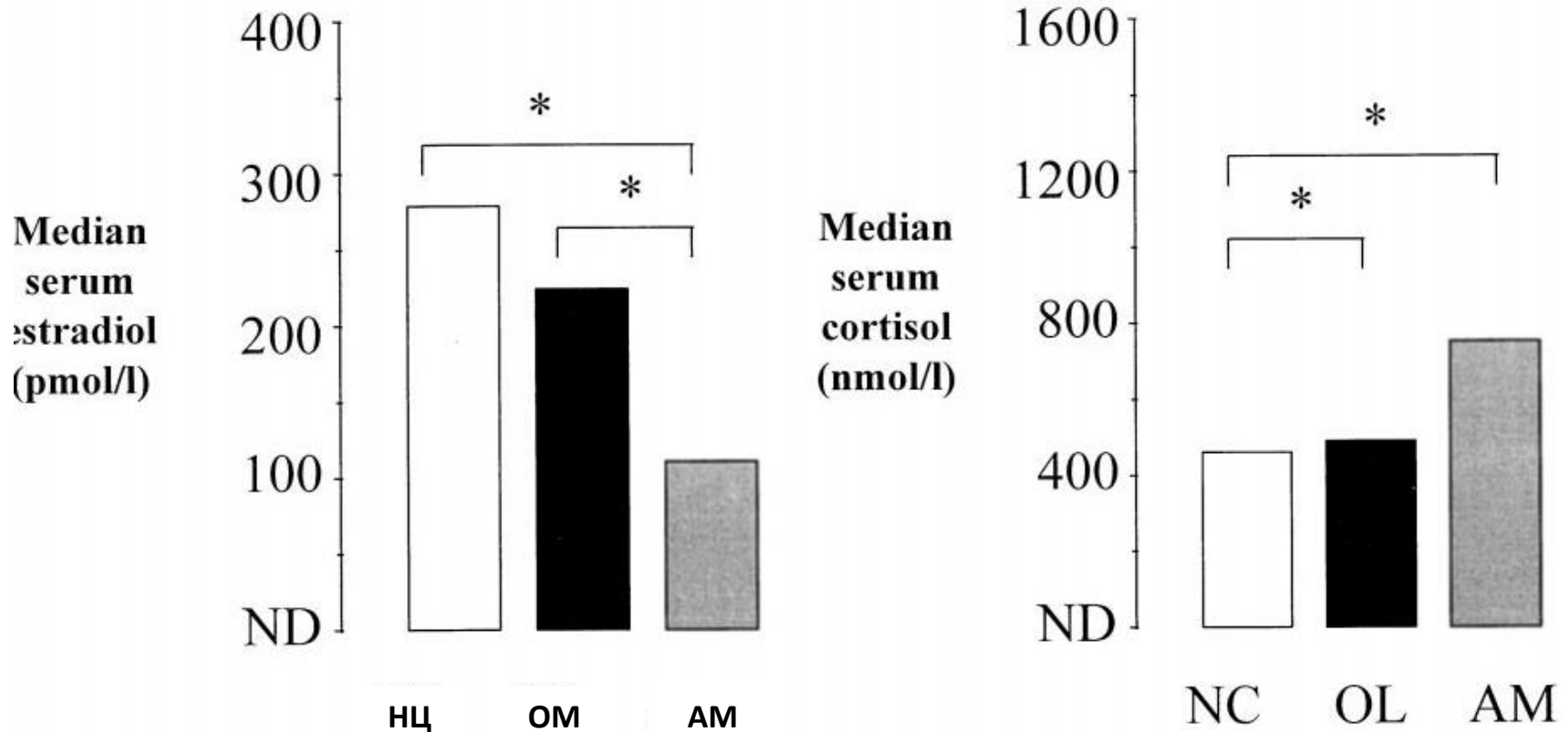


ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

- Гиперкортизолемиа может блокировать вызванное низким уровнем эстрогенов высвобождение ГтРГ
- Высокий уровень АКТГ и КРГ может нарушать секрецию гипоталамусом ГтРГ и гипофизом ЛГ
- Ациклическая конверсия надпочечниковых андрогенов в эстрогены жировыми клетками может приводит к нарушению цикличности гипоталамо- гипофизарной оси



Сравнение среднего уровня эстрогенов и кортизола у женщин с болезнью Кушинга



**НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И
АНОВУЛЯЦИЯ У ЖЕНЩИН С
ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ, ВЫЗВАНЫ,
ПРЕЖДЕ ВСЕГО, РАЗВИТИЕМ
ВЫЗВАННОГО **ХРОНИЧЕСКОЙ**
ИЗБЫТОЧНОЙ ПРОДУКЦИЕЙ КОРТИЗОЛА,
ГИПОГОНАДОТРОПНОГО
ГИПОГОНАДИЗМА**



КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА КУШИНГА) СХОЖИ С СПКЯ:

- Абдоминальное ожирение
- Олиго, или аменорея
- Гирсутизм
- Гиперандрогенемия
- ИР, гиперинсулинемия и СД

НО

○ **М**орфологические характеристики яичников, другие, подтверждающие гипогонадотропный гипогонадизм



БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ



БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ МОЖЕТ ПРИВОДИТЬ К:

- спонтанному аборту**
- внутриутробной задержке роста плода**
- преждевременным родам**
- артериальной гипертензии**
- преэклампсии**
- оппортунистическим инфекциям и плохому заживлению ран**
- миопатии**
- переломам костей**



Изменения в гормонах передней доли гипофиза при нормально прогрессирующей беременности

Число питуитарных клеток	Питуитарные гормоны	Источники гормонов	Гормоны-мишени
КТ-не изм.	АКТГ пов.	Гипофиз, ФТК	Кортизол св. и об. пов.
СТ ум.	ГР сниж.	Питуитарный.ГР суппр. ГР-вар.	ИФР-1 - пов.
ЛТ ув.	Прол пов.	Гипофиз. Децидуальная об.	Э и Пр. пов.
ГТ ум.	ФСГ, ЛГ сниж.	Снижены за счет половых ст.	
ТТ не изм.	ТТГ сниж. В 1тр.	Снижен за счет ХГЧ в 1 тр.	Т4 повышен в 1 тр.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

- СЭСК, при условии, что она превышает верхний предел нормальных значений для небеременных как минимум в 3 раза
- повышенный уровень кортизола (плазмы или слюны) в 12 часов ночи



ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА КУШИНГА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

- **питуитарная хирургия (или адреналэктомия для синдрома Кушинга), которые лучше выполнять сразу после выявления заболевания, исключая поздние сроки беременности**
- **медикаментозная терапия – метирапон**
- **нетяжелые случаи – симптоматическое лечение**

Лучше лечить больных до наступления беременности



Недостаточность передней доли гипофиза (гипопитуитаризм)

**недостаток одного или нескольких
гормонов передней доли гипофиза**



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА (ГИПОПИТУИТАРИЗМ) – НЕДОСТАТОК ОДНОГО ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Изолированная недостаточность:

- Гипогонадотропный гипогонадизм
- Недостаточность ГР (гипофизарный нанизм)

Множественная недостаточность:

- Питуитарная хирургия
- Лучевая терапия
- Травмы головы (?)
- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области
- Инфильтративные процессы

Прочие:

- Аутоиммунный гипофизит
- Синдром Шихана
- Синдром пустого турецкого седла

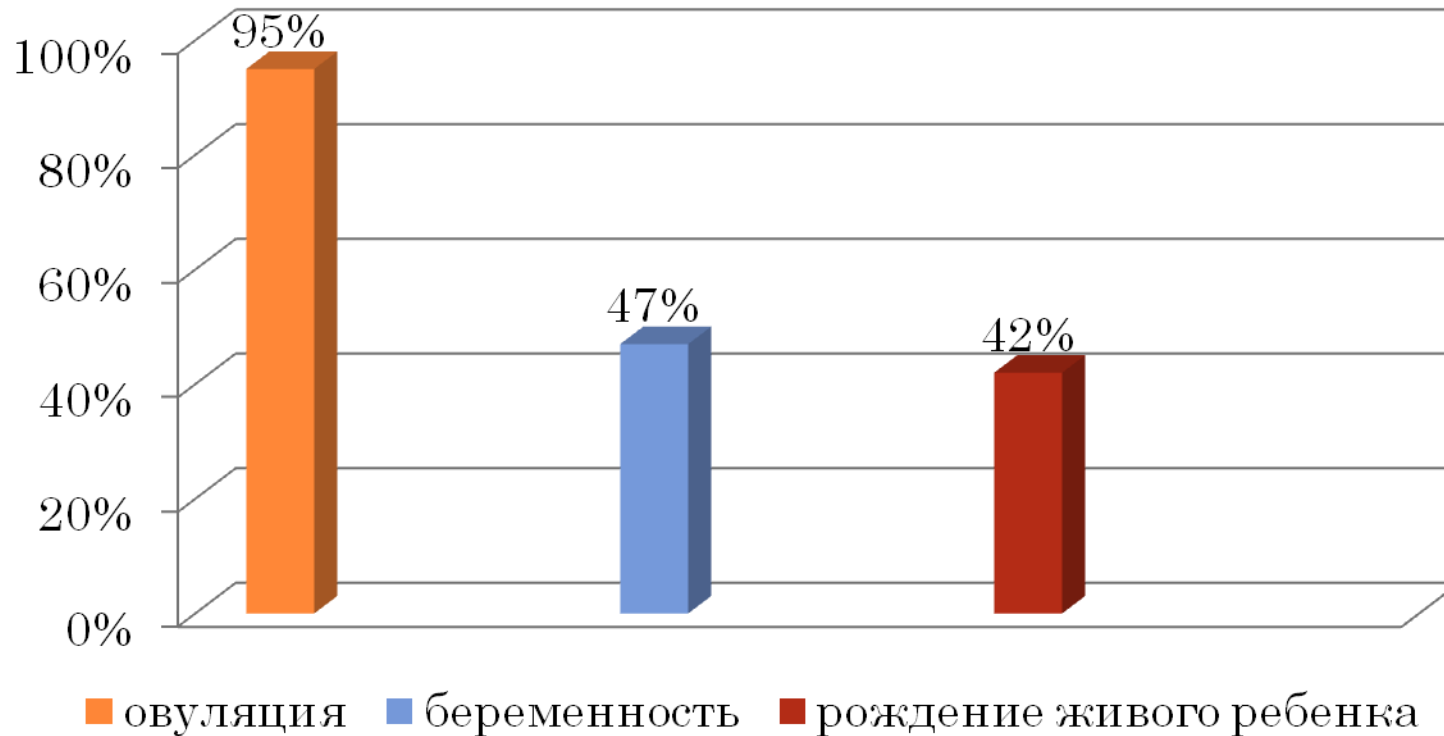


ГИПОПИТУИТАРИЗМ И АНОВУЛЯЦИЯ

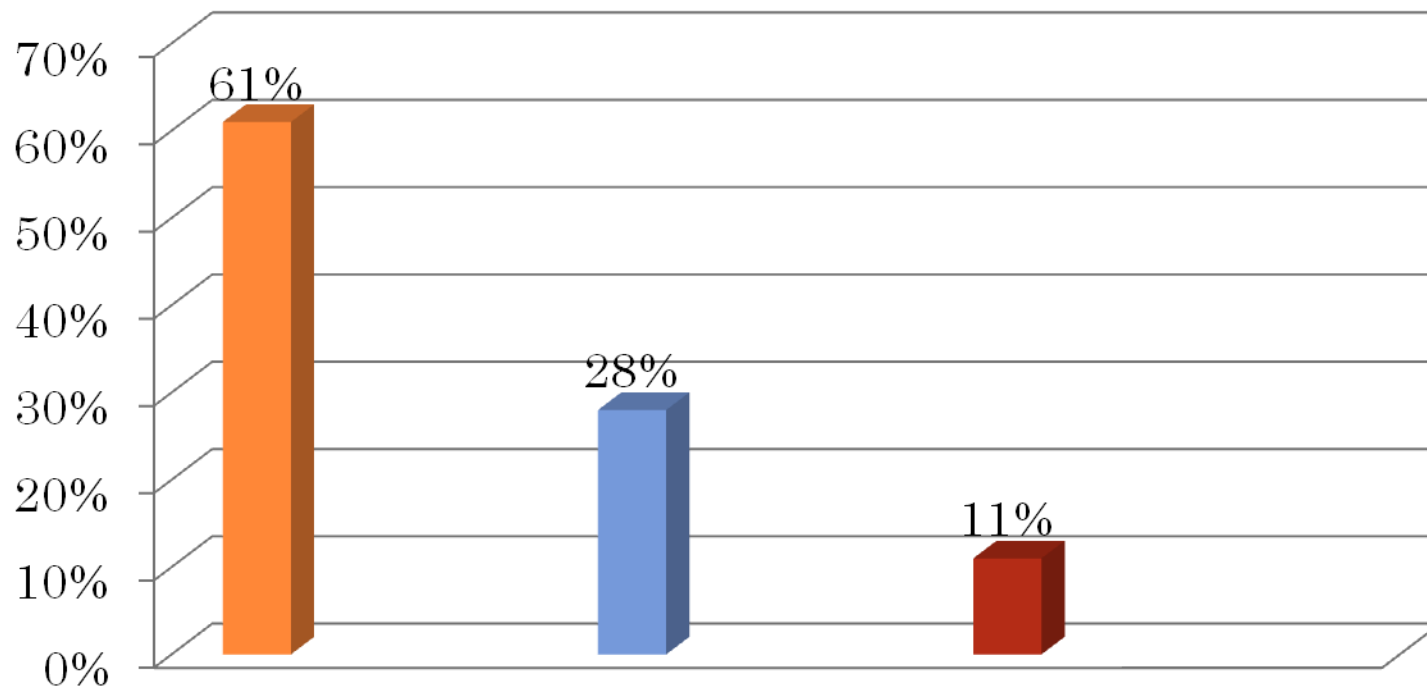
- гипопитуитаризм обычно ассоциирован с ановуляцией и нарушением фертильности
- назначение заместительной терапии (ГК, тироксин и, если необходимо, АВП) и использование методов вспомогательной репродукции приводит к наступлению беременности
- поскольку результатом ЭКО часто бывает многоплодная беременность, в случае гипопитуитаризма – исход для плода хуже



Результаты индукции овуляции и беременности у женщин с гипопитуитаризмом



Исходы беременности у женщин с гипопитуитаризмом (18)



- рождение живого ребенка
- спонтанный аборт на ранних сроках
- внутриутробная смерть (2 триместр)



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГОРМОНА РОСТА (ИЗОЛИРОВАННАЯ И В РАМКАХ ДЕФИЦИТА ДРУГИХ ГОРМОНОВ)

- **Нормальный уровень ГР и ИФР-1 необходим для фертильности и успешной беременности**
- **Дефицит ГР уменьшает вероятность зачатия и прогрессирования беременности**
- **Использование ГР увеличивает чувствительность яичников к гонадотропинам**
- **ГР не используют при интактной оси гипофиз-гонады**



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГОРМОНА РОСТА (ИЗОЛИРОВАННАЯ И В РАМКАХ ДЕФИЦИТА ДРУГИХ ГОРМОНОВ)

- Роль заместительной терапии ГР во время индукции и прогрессирования беременности окончательно не выяснена
- Установлен потенциальный положительный эффект ГР на функционирование плаценты и рост плода, особенно в период непосредственно до- и сразу после зачатия



Синдром поликистозных яичников



Синдром поликистозных яичников

- наиболее частая эндокринопатия женщин репродуктивного возраста
- одна из частых причин ановуляции



Клинические проявления СПКЯ

- **Гирсутизм, акне, алопеция**
- **НМЦ, олигоменорея, аменорея**
- **Повышенный риск СД 2 типа, дислипидемии, гипертензия**



**СПКЯ – сочетание хронической
ановуляции и гиперандрогенемии**



Диагностические критерии СПКЯ

	Национальный и-т здоровья США	Роттердамские критерии	Ассоциация по изучению избытка андрогенов
Олигоменорея	+	+/-	+/-
Гиперандрогенемия	+	+/-	+
УЗИ	+/-	+/-	+/-



Поликистозные изменения в яичниках



- ✘ 12 или более фолликулов, диаметром от 2 до 9 мм, или увеличенные в объёме яичники (более 10 см³)
- ✘ Перечисленные признаки д.б. хотя бы в одном из яичников (Balen АН, 2003)



ПРИЧИНЫ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ СПКЯ

- Нарушение регуляции ритма секреции ЛГ (и ЛГ/ФСГ)
- Гиперандрогенемия
- Ожирение и нарушение секреции адипокинов
- 10-15% женщин с СПКЯ имеют гиперпролактинемию



Лечение расстройств овуляции у женщин с СПКЯ

- Снижение веса (даже менее, чем на 10%) может приводить к восстановлению овуляции
- В качестве 1-й линии индукции овуляции используют летрозол или кломифен
- терапия метформином в течение 3-х месяцев, предшествующих индукции овуляции, увеличивает вероятность наступления беременности и рождения живого ребенка



ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕСПЛОДИЕ



ТИРЕОТОКСИКОЗ , ОВУЛЯЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

- Тиреотоксикоз может приводить к хронической ановуляции (около 20%)
- Фертильность женщин с тиреотоксикозом снижена

НО

- Женщина с тиреотоксикозом может забеременеть и должна быть предупреждена о необходимости эффективной контрацепции



Изменения в гормонах передней доли гипофиза при нормально прогрессирующей беременности

Число питуитарных клеток	Питуитарные гормоны	Источники гормонов	Гормоны-мишени
КТ-не изм.	АКТГ пов.	Гипофиз, ФПК	Кортизол св. и об. пов.
СТ ум.	ГР сниж.	Питуитарный.ГР суппр. ГР-вар.	ИФР-1 - пов.
ЛТ ув.	Прол пов.	Гипофиз. Децидуальная об.	Э и Пр. пов.
ГТ ум.	ФСГ, ЛГ сниж.	Снижены за счет половых ст.	
ТТ не изм.	ТТГ сниж. В 1тр.	Снижен за счет ХГЧ в 1 тр.	Т4 повышен в 1 тр.

гипотиреоз

```
graph TD; A[гипотиреоз] --> B[Субклинический: -ТТГ выше 4мМЕ/л -св. Т4 - норма]; A --> C[Явный: ТТГ выше нормы (чаще выше 10 мМЕ/л) св. Т4 -снижен];
```

Субклинический:

-ТТГ выше 4мМЕ/л
-св. Т4 - норма

Явный:

ТТГ выше нормы (чаще
выше 10 мМЕ/л)
св. Т4 -снижен



**НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА
ОБНАРУЖИВАЮТ У 56% ЖЕНЩИН С ГИПОТИРЕОЗОМ**



Основные причины ановуляции при гипотиреозе

- Нарушение пульсаторной продукции GnRH и LH
- Нарушение периферического метаболизма эстрогенов
- Гиперпролактинемия
- Нарушения факторов коагуляции (уменьшение ф-ров VII, VIII, IX, XI)

Гипотиреоз

Гиперпролактинемия

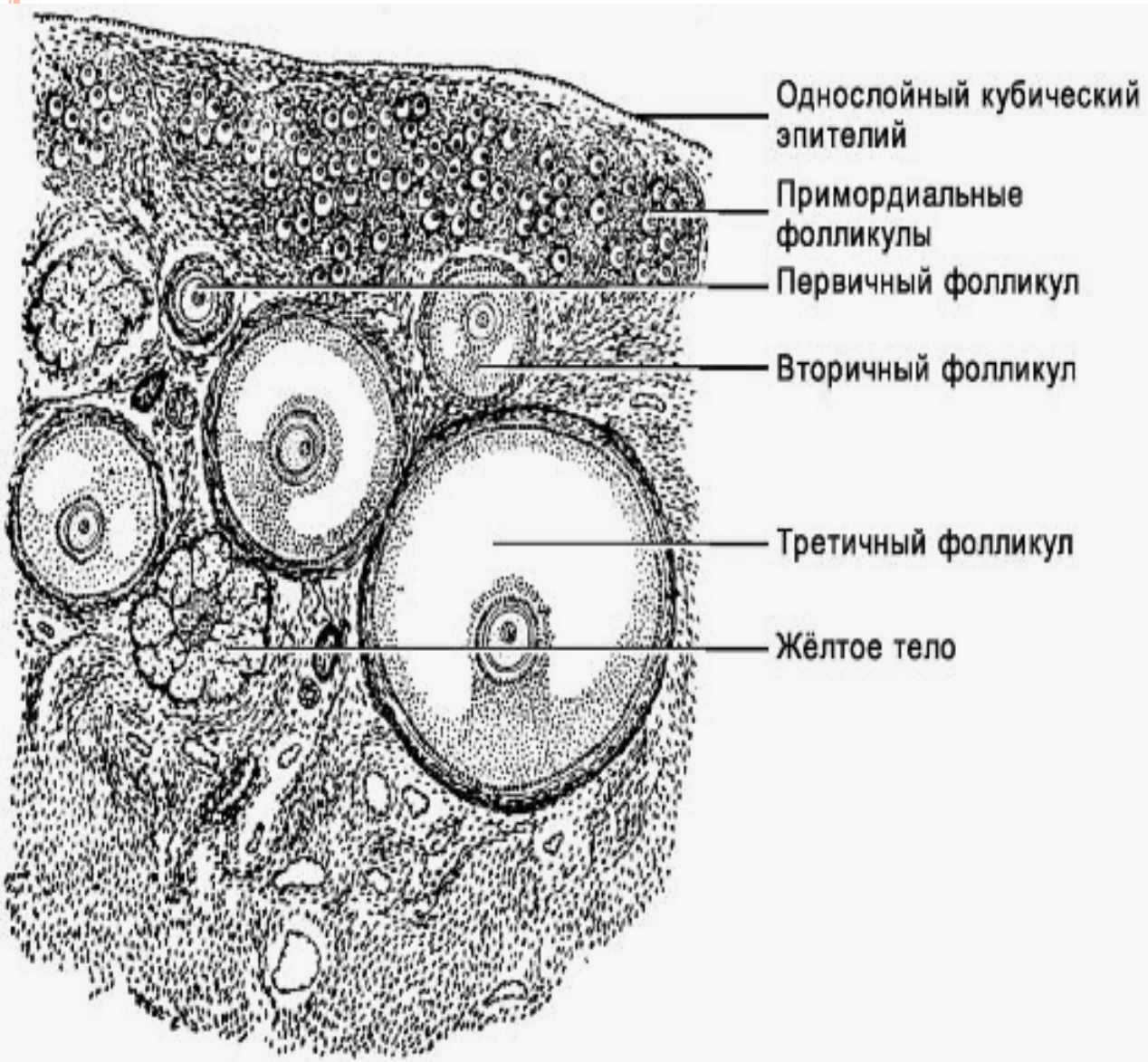
Нарушение
пульсаторной
секреции GnRH

-нарушение
ответа LH -
нарушение
формирования
желтого тела

Овуляторная дисфункция



Яичник женщины репродуктивного возраста



Эпителий яичника, **ооциты** (примордиального, первичного и вторичного фолликулов экспрессируют **рецепторы к ТТГ** и тиреоидным гормонам: **TR α 1** и **TR β 1**



Субклинический гипотиреоз и фертильность (1)

- ◆ Данные о связи субклинического гипотиреоза и бесплодием **противоречивы**.
- ◆ Недостаточно данных, чтобы **рекомендовать или не рекомендовать** назначение тироксина женщинам с **субклиническим гипотиреозом** и отсутствием антител к ЩЖ для преодоления бесплодия.



Бесплодие + антитела к ТПО

эутиреоз

субклинический
гипотиреоз

явный
гипотиреоз

Тироксин ±

Тироксин ±

Тироксин

- ◆ Назначение тироксина может предотвратить прогрессирование в явный гипотиреоз при наступлении беременности
- ◆ Низкая доза тироксина (25-50 мкг/д) не несет какого-нибудь риска

Субклинический гипотиреоз и методы вспомогательной репродукции

- ◆ Женщинам с субклиническим гипотиреозом, которым планируется использование методов вспомогательной репродукции, следует назначать тироксин. Целевой ТТГ <2.5 мМЕ/Л (Strong recommendation, Moderate quality evidence)



Беременность и гипотиреоз

**Гипотиреоз – повышение ТТГ выше
верхней границы нормы**
(Strong recommendation, High quality evidence)



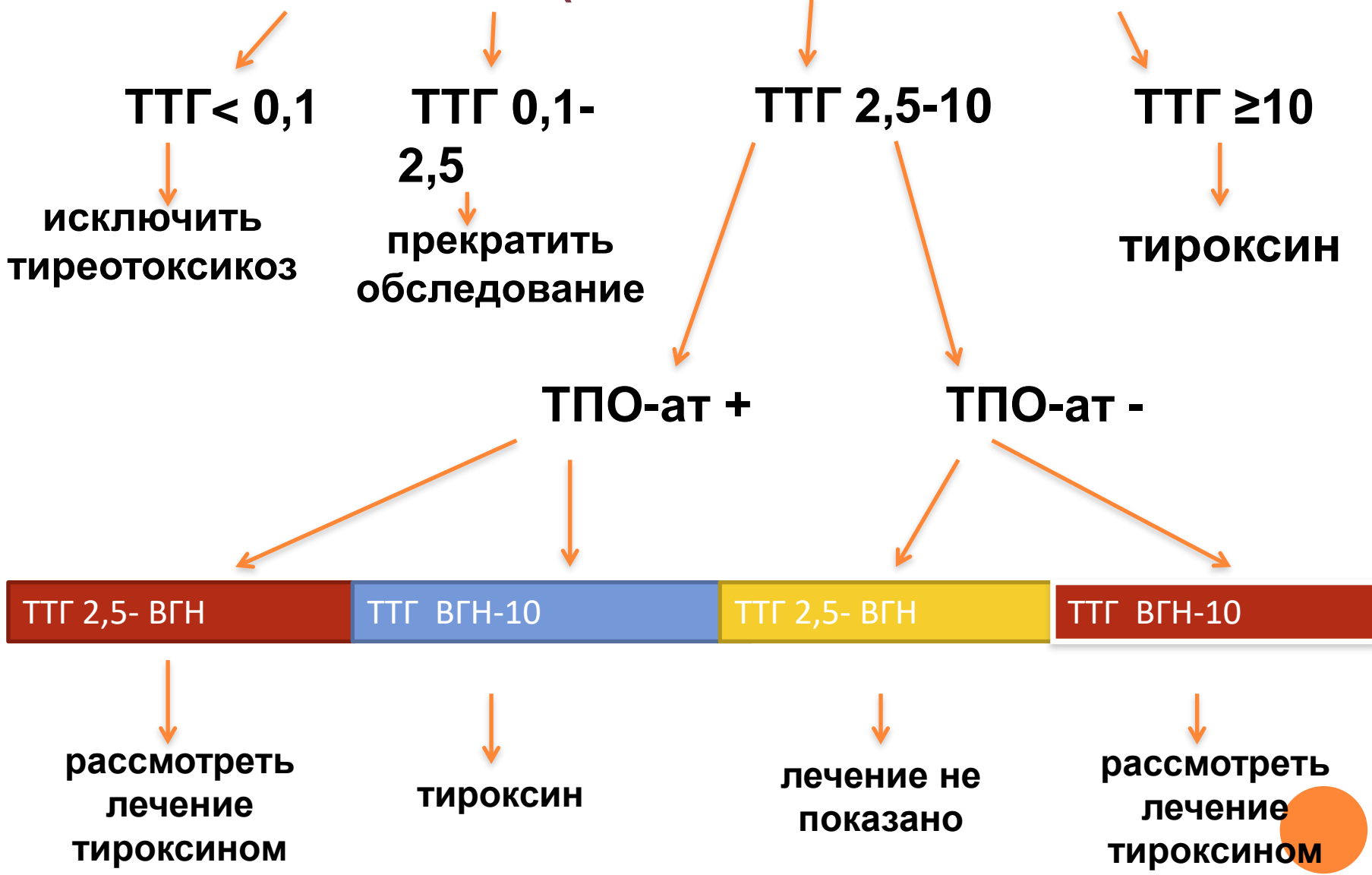
Лечение гипотиреоза у беременных

Если женщина до беременности получала заместительную терапию тироксином, его дозу увеличивают приблизительно на 25-30%.

Целевое значение ТТГ < 2,5 mME/L

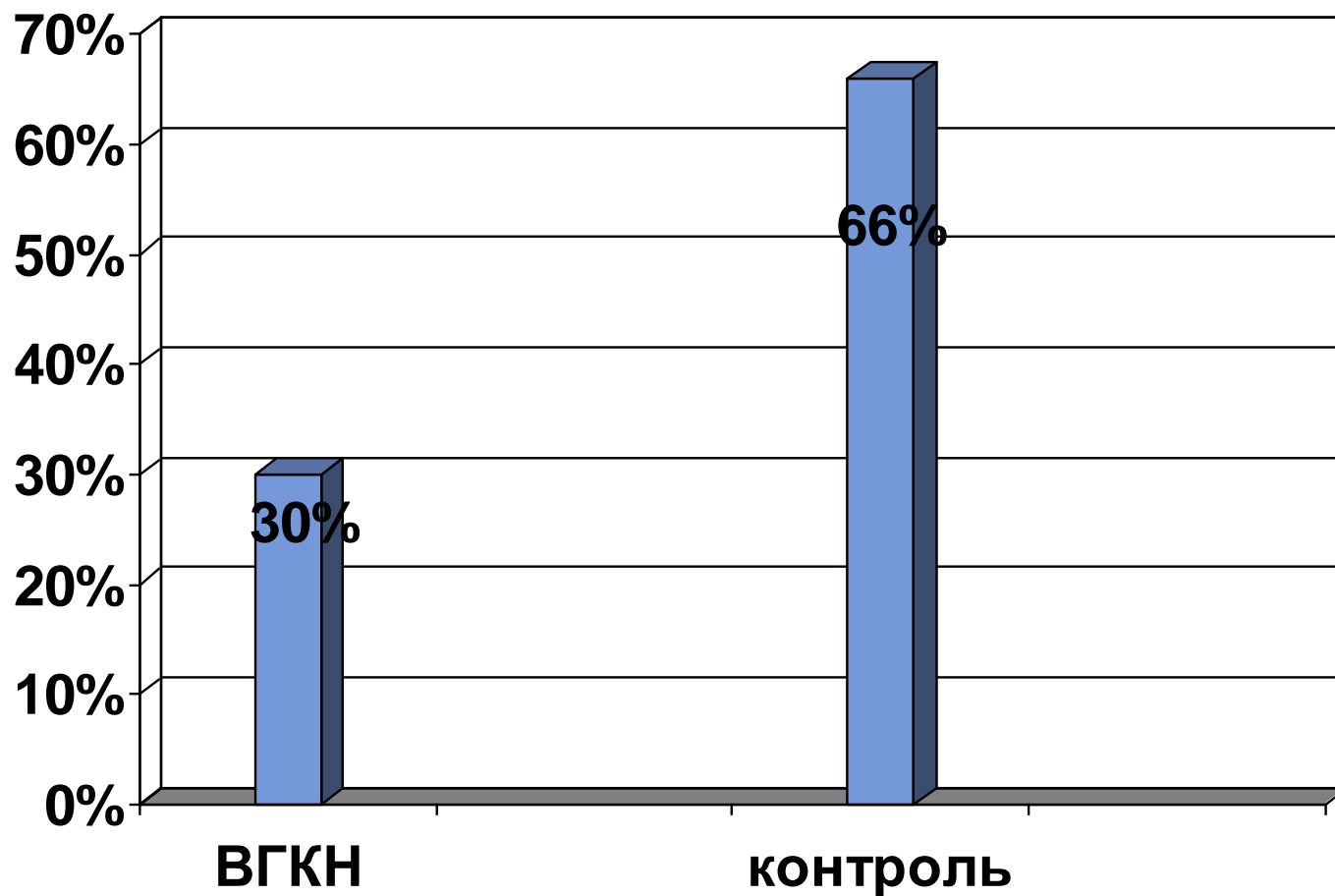


ТТГ + ТПО-ат (если ТТГ 2,5 -10мМЕ/Л)



ВГН = 4мМЕ/Л

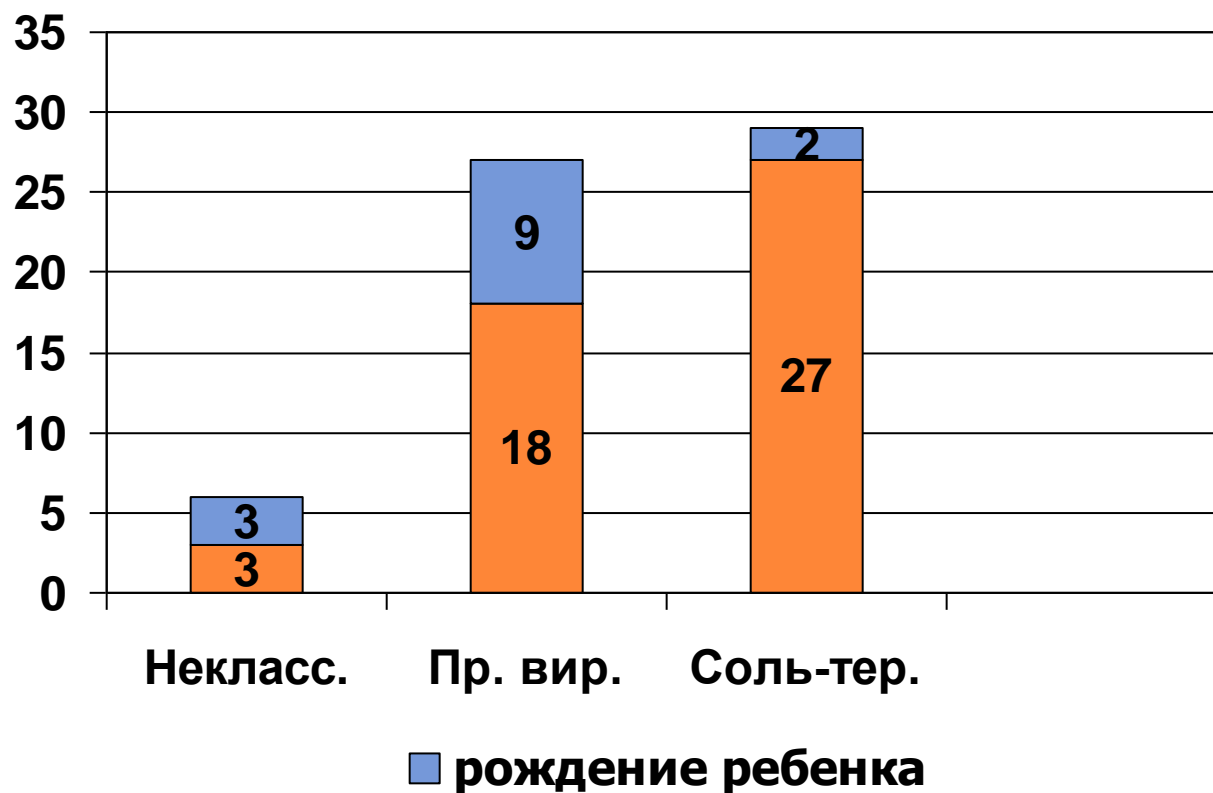
ВГКН и бесплодие



Число (%) беременностей у женщин с ВГКН и в контрольной группе



Число детей, рожденных женщинами с различными генотипами ВГКН



Рекомендации по ведению беременности у женщин с ВГКН

- Продолжить прием ГК в той же дозе
- При необходимости дозу увеличить (стрессовые ситуации, аборт, роды и т.д.)
- Не использовать дексаметазон



СПАСИБО!

