



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ
им. Д.О.Отта



СПбГПМУ

Гормональная контрацепция с позиции репродуктолога

Тапильская Наталья Игоревна

**НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
Кафедра акушерства и гинекологии СПбГПМУ**

«Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: _____
(перечислить). Данная презентация поддерживается компанией MSD.

ПРОЛОГ.
**Социально-демографические
тенденции постиндустриального/
постмодернистского общества.**

Можно ли измерить распространенность бесплодия?

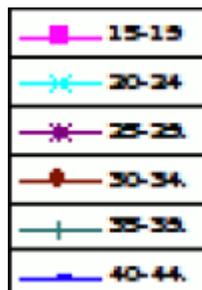
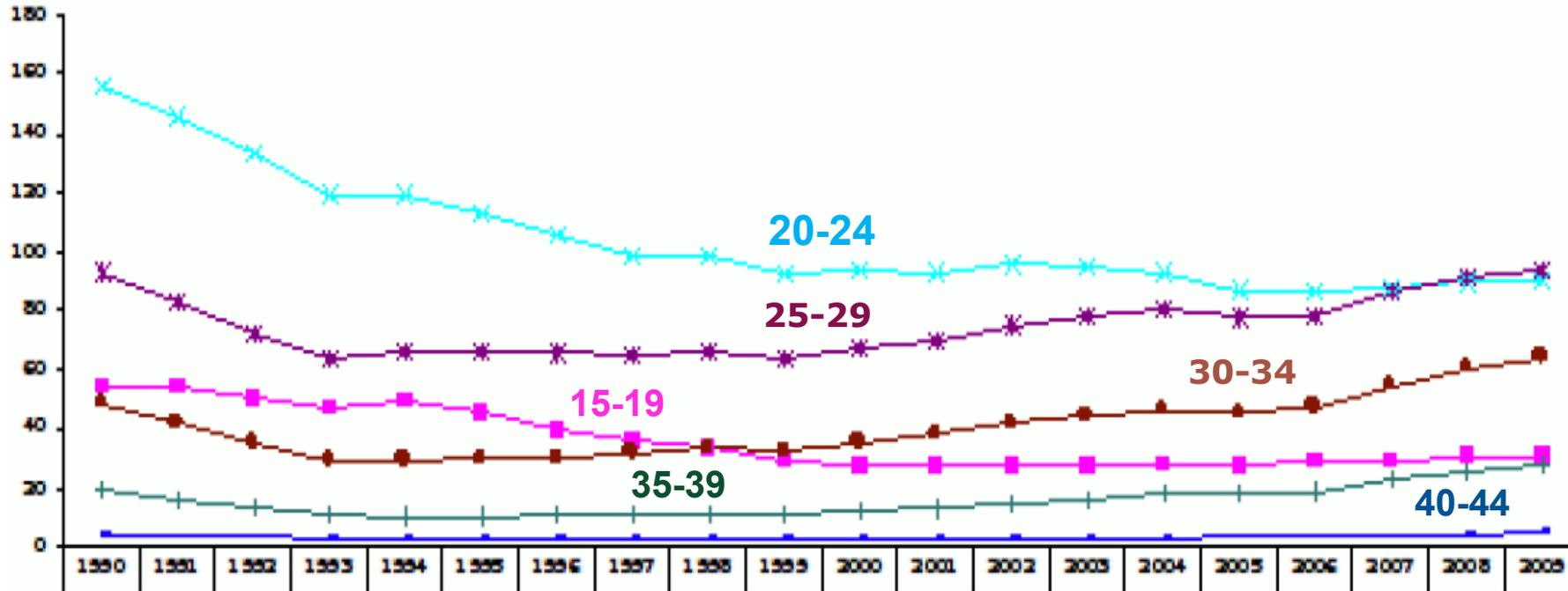


В докладе ВОЗ от 9 июня 2011 г. было продемонстрировано, что среди групп населения в возрасте до 60 лет infertility занимает 5-е место в качестве глобальных угроз после депрессии, рефрактивных нарушений зрения, непредумышленных травм и алкоголизма



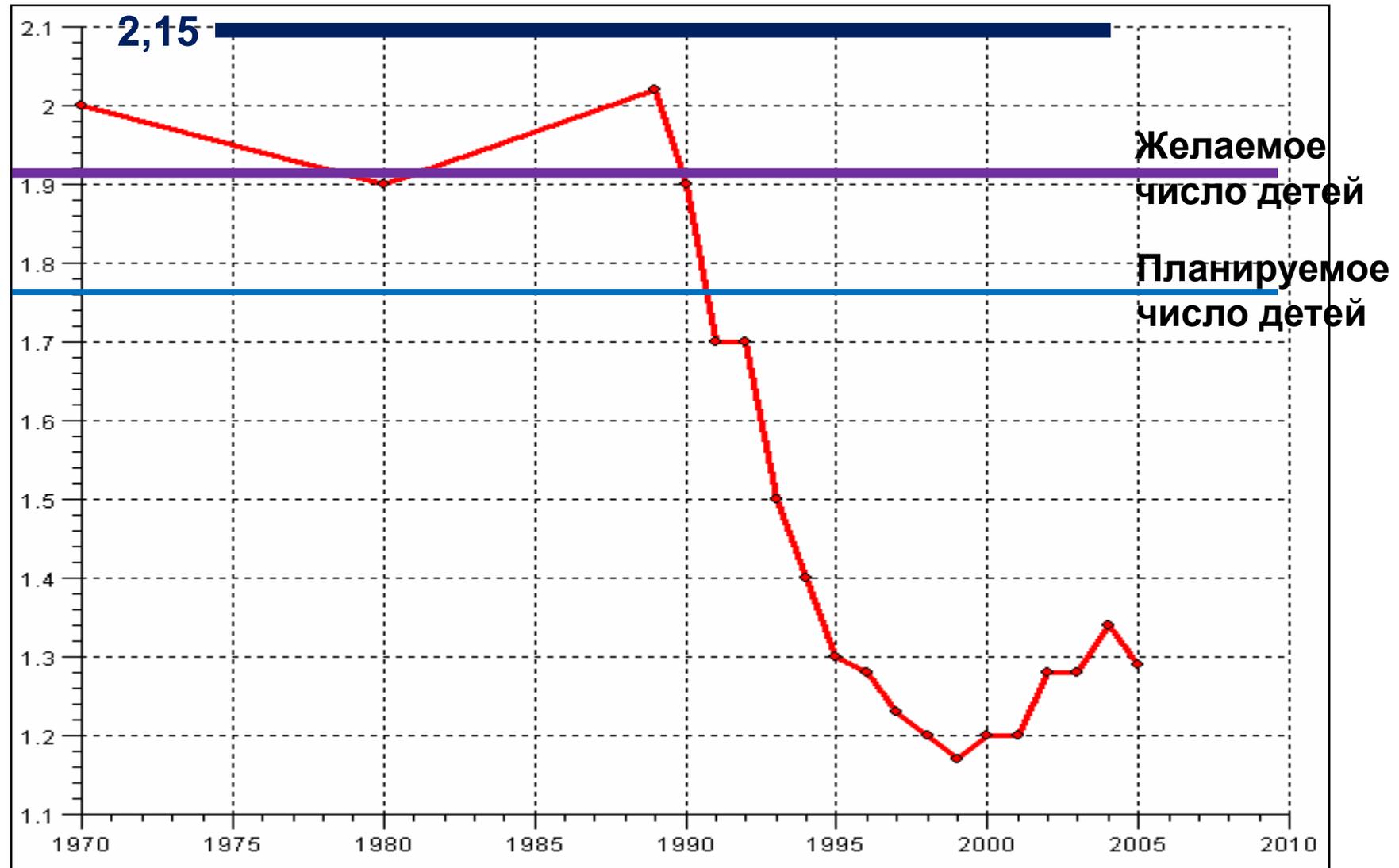
Согласно Мировой статистике ВОЗ в 2009 г. в Российской Федерации суммарный показатель фертильности составил 1,4 ребенка на женщину, однако всего двадцать лет назад в 1990 г. он равнялся 1,9. Глобальная норма поддержания воспроизводства населения составляет 2,1 ребенка на женщину. Это отрицательно сказалось на ежегодном росте населения в процентах в прошлом десятилетии (1999-2009 гг.) в Российской Федерации, который составил - 0,4%.

Динамика возрастных коэффициентов рождаемости (число родившихся за год на 1000 женщин данного возраста)



«Позднее материнство» и «Постарение рождаемости» являются главными особенностями рождаемости сегодня и в рамках общества являются совместно создают самостоятельный фактор риска развития патологии матери и плода

Общий коэффициент фертильности в РФ



Современное общество и деторождение: гендерные роли при эмансипации женского населения и феминизация мужского



- Различные социально-экономические условия (региональные, семейные)
- Идеология эгоцентризма как форма реализации «культуры потребления»: приоритет удовлетворения личных потребностей, чаще – материальных
- Заключение брака после 35 лет
- Планирование рождения детей после 35 лет
- Изменение роли женщины (участие в получении основного дохода семьи)
- Высокая смертность мужчин трудоспособного возраста
- Высокий уровень разводов
- Отрицательные социальные явления (алкоголизм, наркомания, коммерциализация образования, здравоохранения)
- Насаждение массовой культуры, пропаганда страха, обреченности перед природными и техногенными катаклизмами

Портрет современной россиянки

НАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДЕЙСТВИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ИНТЕРЕСАХ ЖЕНЩИН НА 2017-2022 ГОДЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДЕЙСТВИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ИНТЕРЕСАХ ЖЕНЩИН

НА 2017-2022 ГОДЫ

В РФ проживает 78,6 млн. женщин - это более половины населения страны. **Российские женщины отличаются высоким уровнем образования и высокой экономической активностью. Женщины составляют 49% от общей численности занятых в экономике. Уровень экономической активности женщин в трудоспособном возрасте составляет 77%.**

Доля женщин на государственной гражданской службе составляет 72%, (из них 58,1% женщин замещает государственные должности и должности федеральной государственной гражданской службы в центральных аппаратах федеральных государственных органов, 25,3% - должности руководителей высшей группы должностей).

Доля женщин, замещающих должности муниципальной службы составляет 78,8%.

Репродуктивные проблемы современной россиянки



Увеличение количества больных старшего репродуктивного возраста

- снижение овариального резерва;
- увеличение частоты гиперпластических процессов матки, в том числе сочетанных; генитального эндометриоза
- увеличение частоты воспалительных процессов, хронического эндометрита
- увеличение частоты экстрагенитальной патологии
- Реализация генетически детерминированной патологии

Фактор времени
Выбор метода ВРТ
Эффективность

Контрацептивные эффекты КОК

Oral contraception for women of middle age

Xiangyan Ruan^{a,b}, Alfred O. Mueck^{a,b,*}

^a Beijing Obstetrics & Gynecology Hospital, Capital Medical University, China

^b University Women's Hospital of Tuebingen, Germany

Контрацептивные эффекты	Снижение рисков, %
Беременность	> 90
Аборт	> 90
Эктопическая беременность	> 90

Неконтрацептивные эффекты КОК

Oral contraception for women of middle age

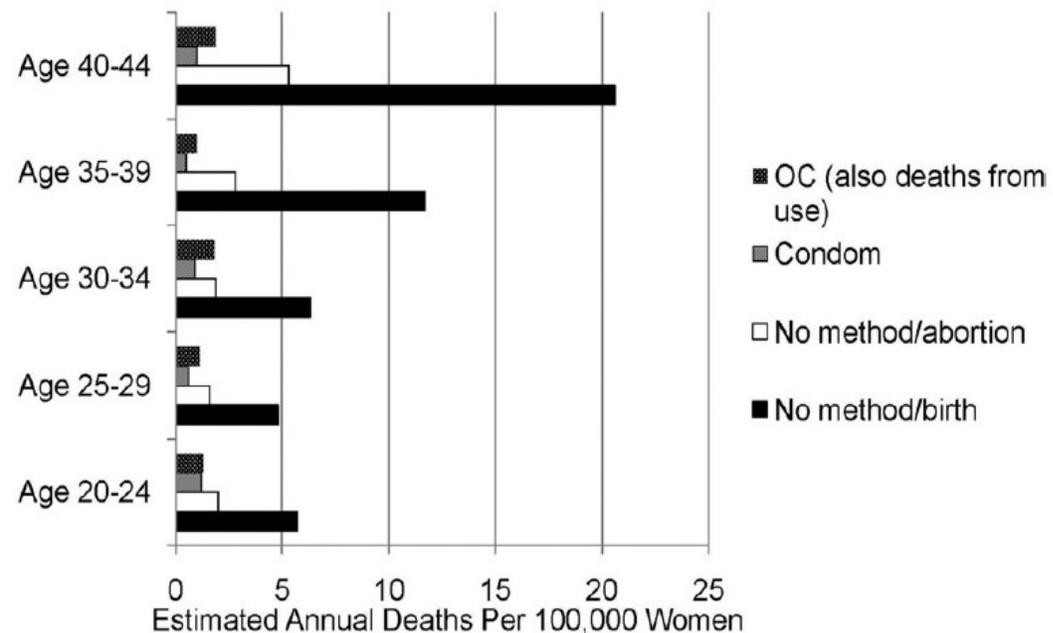
Неконтрацептивные эффекты	Снижение рисков, %
НМЦ	25 – 50
Дисменорея	25 – 50
Анемия	25
Акне, гирсутизм	10 – 50
ВЗОМТ	50
Ревматоидный артрит	50
Доброкачественные опухоли/заболевания молочной железы	25 – 50
Доброкачественные опухоли яичника	25
Фолликулярные кисты	25
Рак яичника	50
Рак эндометрия	50
Колоректальный рак	30

Неконтрацептивные эффекты КОК

The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits

Karla Maguire, MD, MPH; Carolyn Westhoff, MD, MSc

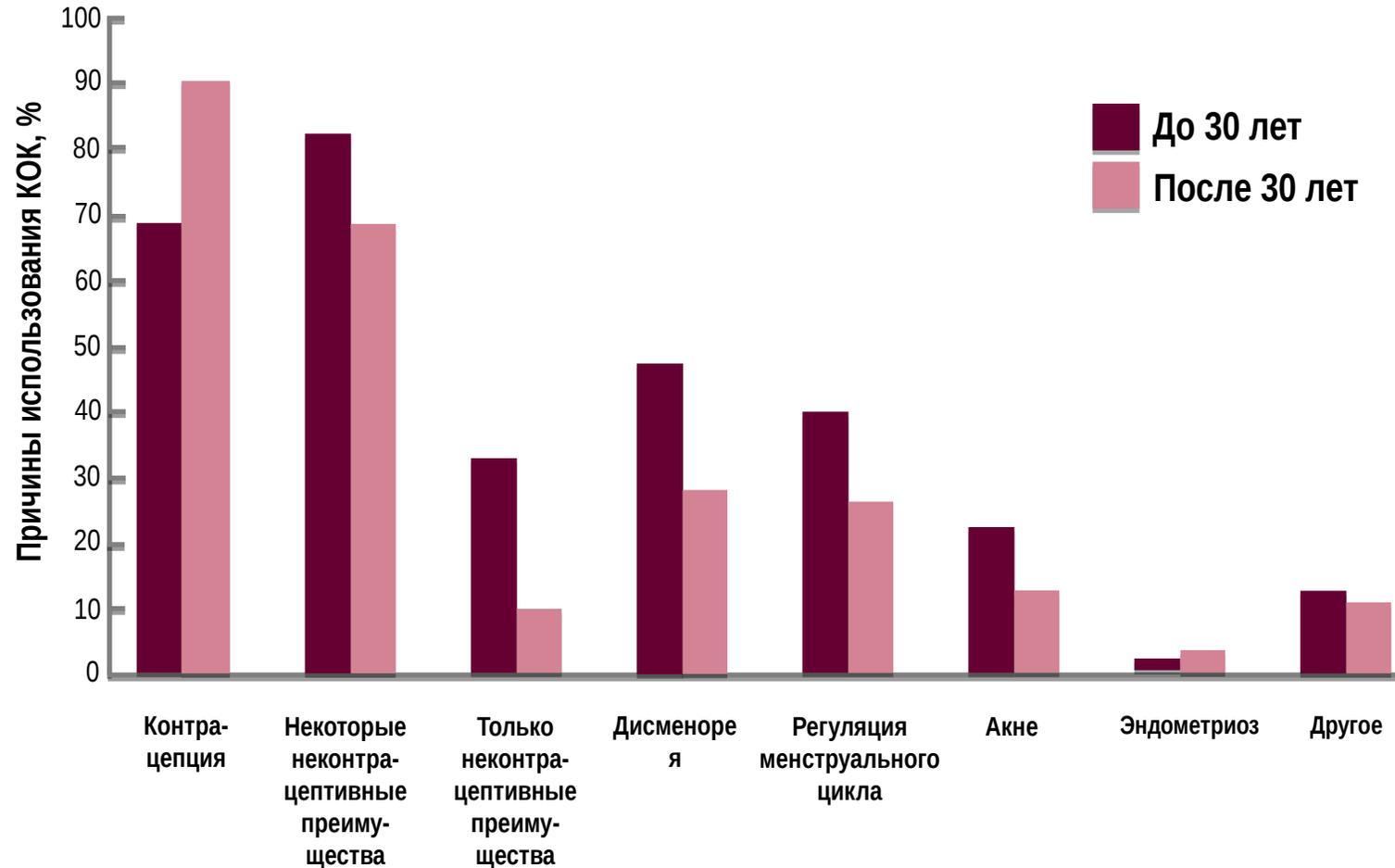
FIGURE 1
Estimated annual deaths per 100,000 women according to contraceptive use



Суммарный риск смерти от всех факторов у женщин, принимающих КОК, достоверно ниже

OR=0.87; (95% ДИ, 0.79–0.96)

Причины использования КОК в различных возрастных группах



Влияние на массу тела

Combination contraceptives: effects on weight (Review)

Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM



По данным систематического обзора 49 исследований в настоящее время нет данных о каком-либо значимом влиянии КОК на изменение массы тела

Комбинированные гормональные методы контрацепции
 (комбинированные оральные контрацептивы, в том числе с натуральными эстрогенами, пластырь, кольцо)

СОСТОЯНИЕ	КАТЕГОРИЯ	ПОЯСНЕНИЯ/ НАУЧНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА
<p>ОЖИРЕНИЕ</p> <p>1) Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²</p> <p>2) От менархе и до < 18 лет и ИМТ ≥ 30 кг/м²</p>	<p>2</p> <p>2</p>	<p>Научные доказательства: У страдающих ожирением женщин, которые используют КОК, с большей вероятностью может возникнуть венозная тромбоземболия, чем у страдающих ожирением женщин, не использующих КОК. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у страдающих ожирением женщин, использующих КОК, отсутствует более высокий риск острого инфаркта миокарда или инсульта, чем у страдающих ожирением лиц, не использующих эти средства (156; 162-168). Имеются ограниченные данные относительно изменения эффективности КОК в зависимости от массы тела или ИМТ (169-174). У женщин во всех категориях ИМТ было получено сходное увеличение веса в течение трех месяцев применения <u>КОК и влагалищного кольца</u> (175). Эффективность пластыря снижалась у женщин, которые весили > 90 кг; однако, не было обнаружено никакой корреляции между риском наступления беременности и величиной ИМТ (26).</p>

Obesity and its relation to depressive symptoms and sedentary lifestyle in middle-aged women

Juan E. Blümel^{a,b,*}, Peter Chedraui^{a,c}, Sócrates Aedo^{a,b}, Juan Fica^a, Edward Mezones-Holguín^a, Germán Barón^a, Ascanio Bencosme^a, Zully Benítez^a, Luz M. Bravo^a, Andrés Calle^a, Daniel Flores^a, María T. Espinoza^a, Gustavo Gómez^a, José A. Hernández-Bueno^a, Fiorella Laribezcoa^a, Mabel Martino^a, Selva Lima^a, Alvaro Monterrosa^a, Desiree Mostajo^a, Eliana Ojeda^a, William Onatra^a, Hugo Sánchez^a, Konstatinos Tserotas^a, María S. Vallejo^a, Silvina Witis^a, María C. Zúñiga^a

Проспективное исследование с участием 6079 женщин в возрасте 40–59 лет из 11 стран Латинской Америки

Table 1
Characteristics of women studied according to the presence of obesity.

Characteristics	Non obese women n = 4952 (81.5%)	Obese ^a women n = 1127 (18.5%)	p value ^c (two sided)
Age, mean ± SD	49.7 ± 5.4	50.3 ± 5.5	0.0008
Educational level (>12 years), n (%)	3212 (64.9)	758 (67.3)	0.127
With stable partner, n (%)	3372 (68.1)	814 (72.2)	0.007
Parity, mean ± SD	2.5 ± 1.5	2.8 ± 1.6	0.0001
Number of individuals living at home, mean ± SD	4.0 ± 1.8	4.2 ± 2.0	0.0073
Postmenopausal, n (%)	2,804 (56.6)	699 (62.0)	0.001
Surgical menopause, n (%)	748 (15.1)	211 (18.7)	0.003
HT use, n (%)	651 (13.1)	153 (13.6)	0.701
Hormonal contraceptive use, n (%)	613 (12.4)	88 (7.8)	0.0001
Vasomotor symptoms, n (%)	2682 (54.2)	685 (61.1)	0.0001
Depressive symptoms ^b , Goldberg, n (%)	2214 (44.7)	612 (54.3)	0.0001
Anxiety, Goldberg ^c , n (%)	2849 (57.5)	779 (69.1)	0.0001
Sleep disorders, n (%)	2697 (54.5)	743 (65.9)	0.0001
Severe menopausal symptoms ^d (total MRS score >16)	526 (10.6)	213 (18.9)	0.0001
Sedentary lifestyle, n (%)	3073 (62.7)	813 (72.1)	0.0001
Current smoker, n (%)	553 (11.2)	133 (11.8)	0.544
Problem drinker, n (%)	7 (0.1)	2 (0.2)	0.776
Arterial hypertension, n (%)	994 (20.5)	397 (35.2)	0.0001
Diabetes mellitus, n (%)	380 (7.7)	144 (12.8)	0.0001

Factors associated to obesity in studied women.

Variables	OR (95% CI)
Arterial hypertension	1.87 (1.61–2.16)
Depressed mood (Goldberg Scale)	1.57 (1.29–1.92)
Sedentary lifestyle	1.50 (1.30–1.73)
Diabetes mellitus	1.34 (1.08–1.66)
Number of individuals living at home (>5)	1.31 (1.11–1.56)
Sleep disturbance	1.22 (1.05–1.42)
Anxiety (Goldberg Scale)	1.21 (1.03–1.43)
Having a stable partner	1.20 (1.04–1.39)
Parity (>2)	1.14 (1.06–1.22)
Presence of vasomotor symptoms (MRS)	1.14 (1.06–1.22)
Use of hormonal contraceptives	0.69 (0.54–0.88)

Прием КОК достоверно ассоциирован с достоверным снижением распространенности ожирения на 30%

Активно лечить или наблюдать?

Сколько, кого и когда?

Как часто беременность наступает самостоятельно?

- Для совершенно здоровой женщины в возрасте 25 лет вероятность наступления беременности составляет **20-25 %** в одном менструальном цикле.
- Беременность наступает при ведении регулярной половой жизни (два- три раза в неделю) без применения контрацепции в течении одного года у **75%** супружеских пар.



Терминология ICMART 2017

The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017

Fernando Zegers-Hochschild,^a G. David Adamson,^b Silke Dyer,^c Catherine Racowsky,^d Jacques de Mouzon,^e Rebecca Sokol,^f Laura Rienzi,^g Arne Sunde,^h Lone Schmidt,ⁱ Ian D. Cooke,^j Joe Leigh Simpson,^k and Sheryl van der Poel^l

- **Бесплодие – это заболевание, характеризующееся неспособностью получить клиническую беременность после 12 месяцев регулярной (незащищенной) половой жизни или вследствие нарушения репродуктивных возможностей у одного или у обоих партнеров.**
- **Специализированная помощь может быть инициирована раньше, чем через 1 год неуспешных попыток на основании анамнеза, возраста, и данных обследований. Бесплодие определено как инвалидизирующее с нарушением функции.**

A disease characterized by the failure to establish a clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse or due to an impairment of a person's capacity to reproduce either as an individual or with his/her partner. Fertility interventions may be initiated in less than 1 year based on medical, sexual and reproductive history, age, physical findings and diagnostic testing. Infertility is a disease, which generates disability as an impairment of function.

Время «упущенных возможностей»

О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению

10. В случае, если после установления причины бесплодия проведенное лечение, включая лапароскопическую и гистероскопическую коррекцию, стимуляцию овуляции и терапию мужского фактора бесплодия признано неэффективным (отсутствие беременности в течение 9-12 месяцев), пациенты направляются на лечение с использованием ВРТ. Женщины старше 35 лет по решению консалтума врачей направляются на лечение с использованием ВРТ до истечения указанного срока.

Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3-6 месяцев!

Три основных правила лечения бесплодия

1. Обследование по поводу бесплодия следует начинать при отсутствии беременности:

- у женщин **до 35 лет** в течение **1 года** регулярной половой жизни без предохранения;

- **старше 35 лет** в течение **6 месяцев** регулярной половой жизни без предохранения;

2. Длительность **консервативного/оперативного лечения** бесплодия не должна превышать **12 мес**;

3. При отсутствии беременности **после 3-4 попыток** стимуляции овуляции/ВМИ пару следует направить на ЭКО.

Основные мифы и убеждения, мешающие пациенткам начать лечение бесплодия



Беременность должна быть естественной

Большинство выбывших из лечения респонденток убеждены, что *«Беременность должна быть естественной»* и хотят *«немного»* подождать

Респондентки также убеждены, что *«они не больны и поэтому не нуждаются в консультации врача»*



Вера в альтернативные методы лечения

Женщины убеждены, что беременность/ дети – это **«ДАРСВЫШЕ»** и от судьбы зависит, смогут они зачать или нет



Отсутствие доверия к методам лечения бесплодия

Респондентки не хотят получать лечение от бесплодия, т.к. они не верят в эффективность этих методов лечения

Также некоторые респондентки полагают, что лечение бесплодия может оказать побочные эффекты на мать и на рожденного ребенка



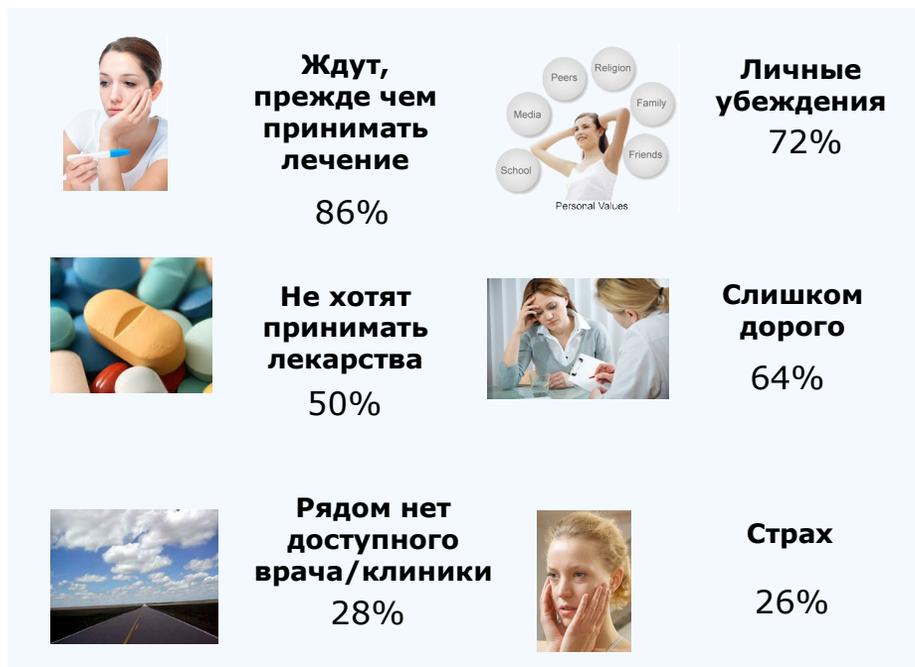
Страх и тревога

Женщины боятся получить **«плохие новости»** в кабинете врача, что **«они никогда не забеременеют»** или другого характера, и поэтому не хотят обращаться к врачу или принимать лечение

Основные причины не обращения за медицинской помощью и прекращением лечения по поводу бесплодия схожи

1. Хотят «подождать»
2. Личные убеждения
3. Не хотят принимать лекарства

Причины не обращения за лечением бесплодия



Причины прекращения лечения по поводу бесплодия – выбывшие на разных стадиях лечения



Обследование при бесплодии, преодоление бесплодия

Бесплодие = отсутствию беременности в течение
12 месяцев регулярной половой жизни без применения
средств контрацепции у пациенток до 35 лет

(6 месяцев у пациенток старше 35 лет)

**«... не упустить ничего
важного и не делать
ничего лишнего, что
растягивало бы во
времени и заводило в
тупик процесс
обследования, стоило бы
больше, чем нужно
материальных средств»
(ВОЗ, 1997)**

Систематичность
Быстрота
Оптимальная стоимость
Использование разных методов
(от «простых» клинических до
инвазивных)

Предпочтения супружеской пары
Возраст
Длительность бесплодия
Особенности анамнеза
Особенности клинической картины
и клинического исследования

Fertil Steril 2012, 98, 302-307

Основные факторы, способствующие повышению эффективности преодоления бесплодия

▪ Внедрение современных **МАЛОИНВАЗИВНЫХ** методов диагностики причин бесплодия:

гормональных
ультразвуковых
эндоскопических



▪ Внедрение в клиническую практику гормональных средств

▪ Развитие функционального направления в оперативной гинекологии

▪ **Применение вспомогательных репродуктивных технологий**

▪ Развитие клеточных, молекулярных технологий (криоконсервация, доимплантационная диагностика, стволовые клетки)

С ЧЕГО НАЧАТЬ.....?

Базовое обследование пациентов с бесплодием. Приказ 107 н

- **Анамнез**
- **Клиническое обследование**
- **УЗИ органов малого таза**
- **Оценка гормонального статуса**
- **Инфекционный скрининг**
- **Проверка проходимости маточных труб**
- **Исследование репродуктивной функции партнера**

8. Для определения показаний к применению ВРТ и установления причин бесплодия осуществляется:

а) оценка эндокринного и овуляторного статуса (определение уровня пролактина, гонадотропинов и стероидных гормонов в крови, ультразвуковое трансвагинальное исследование матки и придатков);

б) оценка проходимости маточных труб и состояния органов малого таза (путем лапароскопии), в случае отказа женщины от лапароскопии могут выполняться альтернативные методы обследования – гистеросальпингография, контрастная эхогистеросальпингоскопия;

в) оценка состояния эндометрия (ультразвуковое трансвагинальное исследование матки (эндометрия), гистероскопия, биопсия тканей матки (эндометрия);

г) исследование эякулята мужа (партнера), в случае выявления агглютинации сперматозоидов проводится смешанная антиглобулиновая реакция сперматозоидов;

д) обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций.

Причины бесплодия

Мужской фактор
Женский фактор

Причины бесплодия

Структура бесплодных браков в зависимости от пола.

Распространенность истинно женского бесплодия занимает всего 30%



Удельный вес варьирует по данным разных авторов

Мужской фактор.

Показатель нормальной спермограммы по ВОЗ 2010

Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й процентиль и 95%-й доверительный интервал) согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г.

Показатель	Минимальное референсное значение
Объем эякулята (мл)	1,5 (1,4 - 1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (10^6 на эякулят)	39 (33 - 46)
Концентрация сперматозоидов (10^6 на мл)	15 (12 - 16)
Общая подвижность (PR + NP, %)	40 (38 - 42)
Прогрессивная подвижность (PR, %)	32 (31 - 34)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55 - 63)
Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4,0 (3,0 - 4,0)
Пероксидаза-положительные лейкоциты (10^6 на мл)	< 1,0

МАР-тест (включён в стандарт оценки спермограммы!!!)

МАР тест

(mixed antiglobulin reaction test, смешанная антиглобулиновая реакция) – концентрация подвижных сперматозоидов с прилипшими частичками латекса

Позволяет диагностировать иммунологические причины бесплодия, обусловленные АСАТ

исследование заключается в проведении подсчета процента сперматозоидов, которые покрыты антисперматльными антителами

Если более 50% сперматозоидов покрыто латексными шариками, то такой тест считается положительным и говорит о иммунологическом бесплодии

Классификация женского бесплодия в международной классификации болезней (МКБ-10)

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и требованиями Министерства здравоохранения РФ, МКБ-10 является единственным нормативным документом формулировки и учета диагнозов в системе здравоохранения на территории страны.

N97. Женское бесплодие (включены: неспособность забеременеть, стерильность женская); (исключены: относительное бесплодие).

N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).

N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).

N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.

N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

N97.8. Другие формы женского бесплодия.

N97.9 Женское бесплодие неуточненное.

Мужское бесплодие закодировано единственным шифром **N46** - Мужское бесплодие (азооспермия, олигозооспермия).

**ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ...КАК ЕГО
ОПРЕДЕЛИТЬ И ЗАЧЕМ ЭТО
НУЖНО ДЕЛАТЬ ...?**

Клинический случай

Пациентка, 38 лет

Первичное бесплодие

Супруг – 40 лет, астенозооспермия

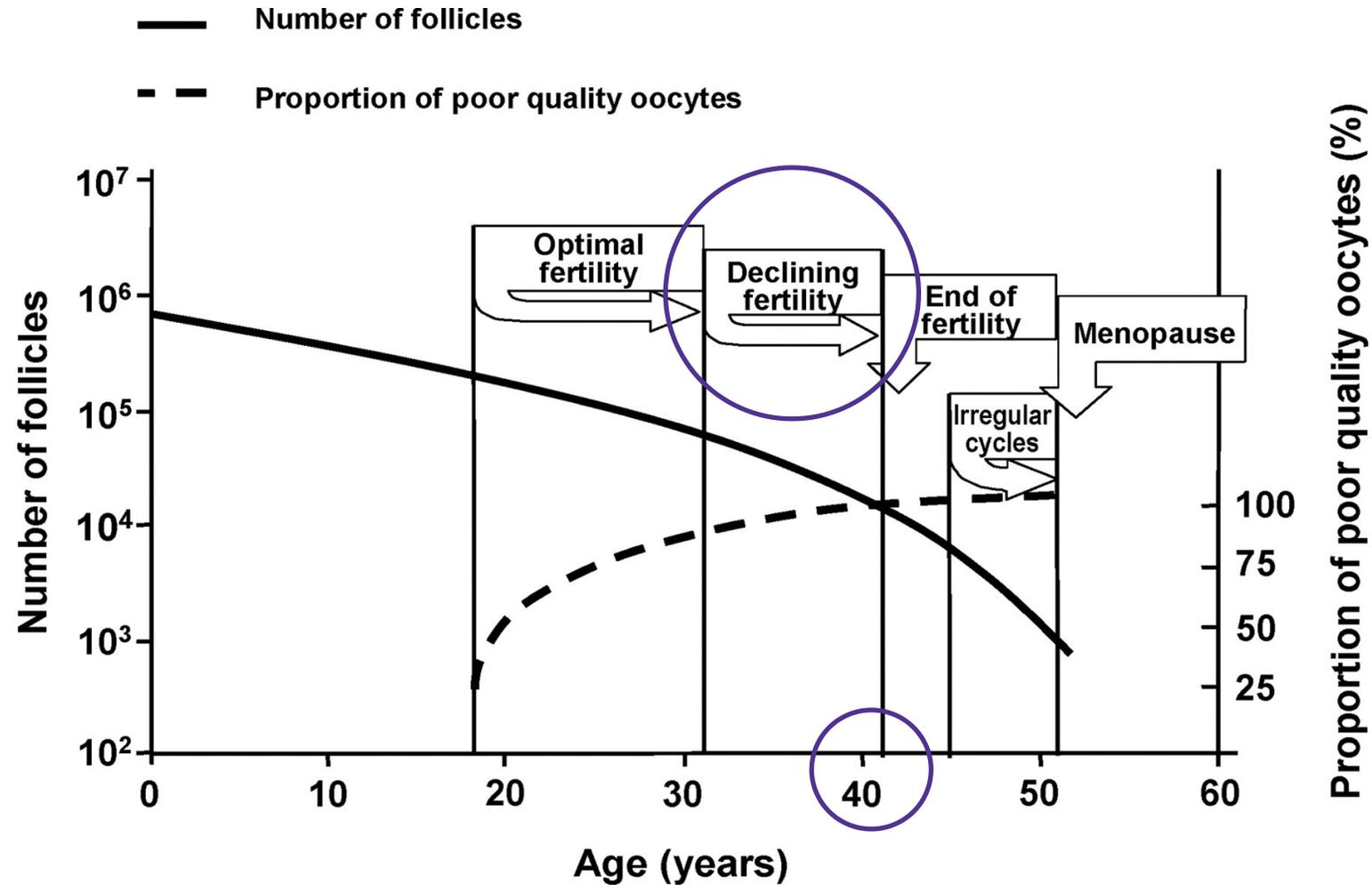
В анамнезе – комбинированное лечение НГЭ с использованием агонистов ГнРГ год назад

Менструальный цикл – последние месяцы 23-24 дня, по 3-4 дня, умеренные, безболезненные. Ранее – длительность цикла 28-30 дней

УЗИ: матка 49x40x44 мм, миометрий однородный, эндометрий 5,7 мм (8 д.м.ц.), правый яичник – содержит 2-3 фолликула до 4-5 мм, левый яичник – содержит 1 фолликул 16 мм

???

Зависимость количества примордиальных фолликулов в яичниках и качества ооцитов от возраста женщины



Факторы, определяющие овариальный резерв

Физиологические

- Количество примордиальных фолликулов к моменту становления менструальной функции (в норме 270-470 тыс.);
- Возраст (после 37,5 лет овариальный резерв резко снижается в связи с увеличением скорости элиминации фолликулов)

Патологические

- синдром преждевременного истощения яичников;
- ВЗОМТ;
- Интоксикации (курение, химические вещества, проф.вредности);
- Лучевая и химиотерапия;
- Оперативные вмешательства на органах малого таза;
- Гинекологические заболевания (генитальный эндометриоз);
- Аутоиммунные заболевания.

Критерии оценки овариального резерва

❖ Клинические

- Возраст
- Длительность менструального цикла – *укорочение менструального цикла!*

❖ Ультразвуковые

- Количество антральных фолликулов и объем яичников (на 2-3 д.м.ц.)

❖ Лабораторные

- Концентрация в крови антимюллера гормона - 1,0-2,5 нг/мл;
- Базальный уровень ФСГ (2-3 д.м.ц.) – до 10 мМЕ/мл
- Концентрация в крови ингибина В - 40-100 пг/мл

❖ Морфологические

- Гистологическое исследование биоптата яичника

❖ Функциональные

- Тест с нагрузкой кломифена цитратом (тест с КЦ), тест с применением аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (тест с аГн-РГ), проба с экзогенным ФСГ

*Реакция яичников на стимулирующие препараты (гонадотропины)
(в анамнезе)*

Антимюллеровский гормон

Гликопротеид, семейство β -ТФР, у женщин - синтезируется в яичниках; у мужчин - в клетках Сертоли яичек

Регулирует половую дифференцировку: у плодов женского пола не синтезируется; (выработка начинается только после рождения); это создает условия для развития из мюллеровых протоков матки, маточных труб и верхней трети влагалища; у плодов мужского пола вызывает инволюцию мюллеровых протоков

Синтезируется: гранулёзными клетками преантральных и небольших антральных фолликулов; АГ локализуется в гранулёзных клетках, расположенных ближе к полости фолликула, а также в кумулюсных клетках; по мере роста фолликулов продукция АМГ снижается вплоть до полного отсутствия в зрелом фолликуле

Концентрация АМГ в плазме крови прямо коррелирует с числом антральных фолликулов в яичниках и обратно – с возрастом женщины; в течение цикла остается постоянной

Нормальный овариальный резерв



Возраст до 35 лет

Регулярный менструальный цикл
(длительность 27-28 дней)

ФСГ в крови не более 10 МЕ/л

В яичнике 5-10 антральных
фолликулов

Объем яичников не менее 8 см³

АМГ 1,0-2,5 нг/мл

Высокий овариальный резерв



Возраст менее 30 лет

Нормальные показатели содержания ФСГ в крови

В яичнике более 10 фолликулов до 10 мм в диаметре

Объем яичников более 12 см³

АМГ более 2,5 нг/мл

Риск синдрома гиперстимуляции яичников!

Низкий овариальный резерв



Укорочение менструального цикла на 2-3 дня

Повышения уровня ФСГ в крови (более 10 МЕ/л)

В яичнике менее 5 антральных фолликулов

Объем яичников менее 8 см³

АМГ менее 1,0 нг/мл

- **Спонтанное зачатие маловероятно!**
- **Эффективность стимуляции яичников низкая!**
- **ЭКО в естественном цикле, применением особых подходов к стимуляции яичников в цикле ЭКО?**
- **Рассмотреть программу с использованием донорских ооцитов!**

факторы, приводящие к снижению овариального резерва

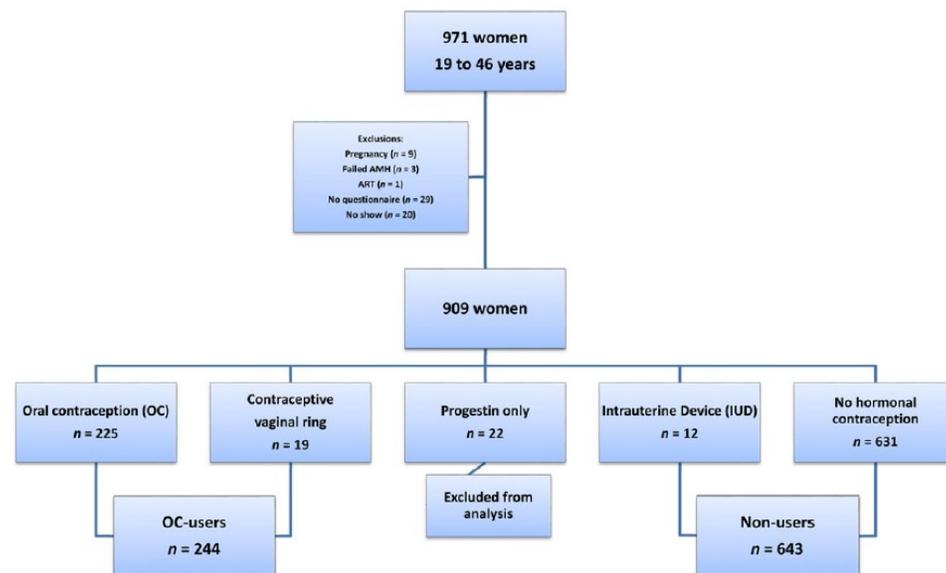
- **возраст старше 35 лет**
- курение
- **ВЗОМТ**
- неблагоприятная наследственность по ранней менопаузе
- генетические нарушения (например, мозаицизм 45х)
- премутация гена *fmr1* (ломкая х-хромосома)
- **резекция яичника/яичников в анамнезе**
- эндометриоз
- химиотерапия/лучевая терапия

гормональная контрацепция и овариальный резерв

Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan

K. Birch Petersen^{1,*}, H.W. Hvidman¹, J.L. Forman², A. Pinborg³, E.C. Larsen¹, K.T. Macklon¹, R. Sylvest¹, and A. Nyboe Andersen¹

¹Fertility Clinic, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark ²The Department of Biostatistics, Copenhagen University, 1014 Copenhagen, Denmark ³Department of Gynecology/Obstetrics, Copenhagen University Hospital Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre, Copenhagen, Denmark



перекрестное исследование
(Копенгаген) с участием 887
женщин в возрасте 19–46 лет

гормональная контрацепция и овариальный резерв

Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan

K. Birch Petersen^{1,*}, H.W. Hvidman¹, J.L. Forman², A. Pinborg³, E.C. Larsen¹, K.T. Macklon¹, R. Sylvest¹, and A. Nyboe Andersen¹

¹Fertility Clinic, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark ²The Department of Biostatistics, Copenhagen University, 1014 Copenhagen, Denmark ³Department of Gynecology/Obstetrics, Copenhagen University Hospital Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre, Copenhagen, Denmark

не целесообразно оценивать показатели овариального резерва на фоне приема гормональных контрацептивов

ПРИЕМ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ОБРАТИМО СНИЖАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

АМГ на 19% (95% ДИ% 9.1–29.3%)

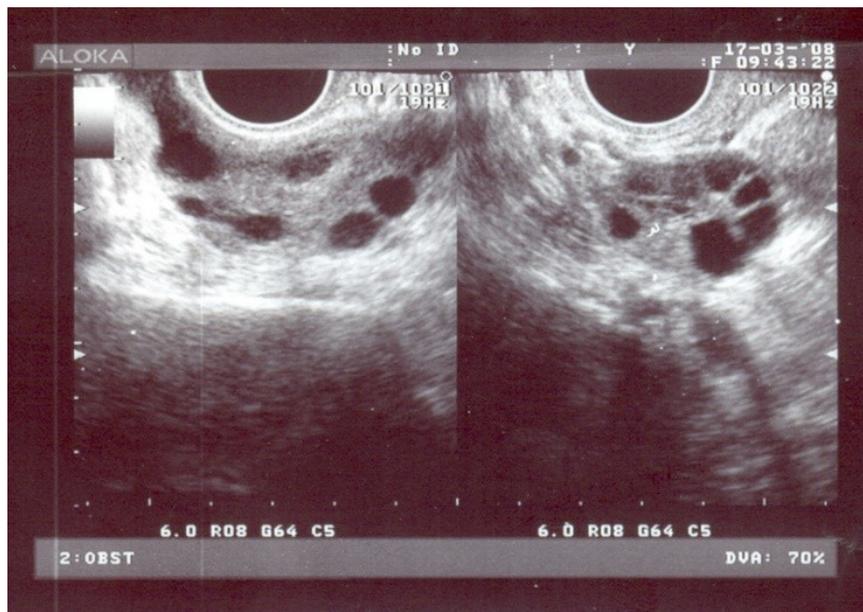
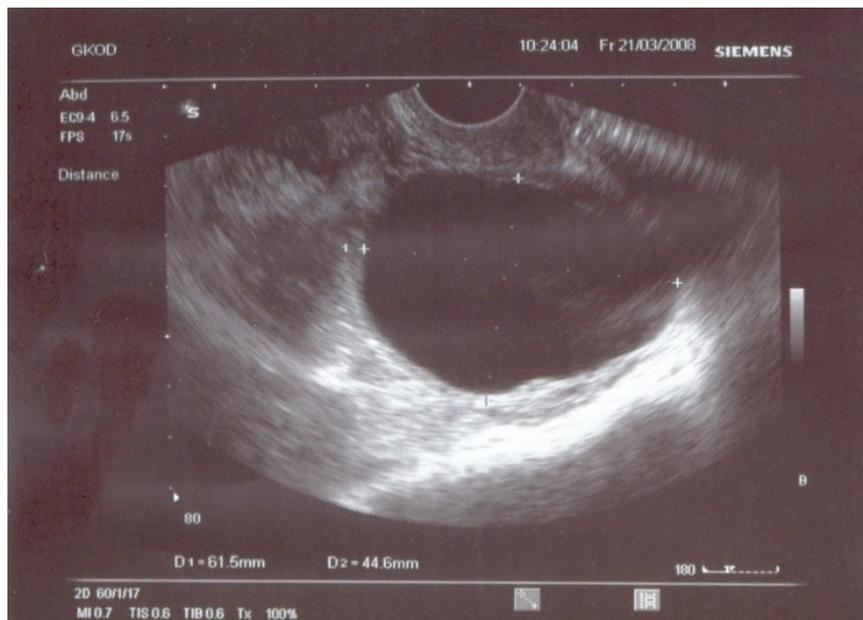
Число антральных фолликулов на 18% (95% ДИ 11.2–24.8%)

объем яичников на 50% (95% ДИ 45.1–53.7%)

**Низкий овариальный резерв...
следует направить в отделение ЭКО**

- **Нет доказанных методов восстановления овариального резерва**
- **Планировать беременность самостоятельно не эффективно**
- **Нужно думать о перспективе/необходимости донорской программы**
- **Можно пробовать особые подходы к протоколу ЭКО при сниженном овариальном резерве**

Клинический случай



Пациентка 31 года.

Месячные с 14 лет, менстру.цикл без особенностей. Б-1, Р-1. Госпитализирована в гинекологическое отделение с тянущими болями в нижних отделах живота, где выставлен диагноз: Опухоль яичника. Болевой синдром.

Предложено хирургическое лечение, от которого пациентка отказалась.

После выписки самостоятельно принимает диклофенак ректально, на фоне которого боли уменьшились.

На приеме:

Особенности соматического статуса: ИМТ 32,1 кг/м²

По УЗИ образование яичника диаметром до 6 см, заполненное однородным содержимым.

Диагноз: Функциональная (фолликулярная) киста правого яичника.

КОК принимать категорически отказывается – боится прибавить в весе.

Назначен НоваРинг с целью контрацепции.

Через 2 месяца – полный регресс фолликулярной кисты

Профилактика формирования функциональных кист

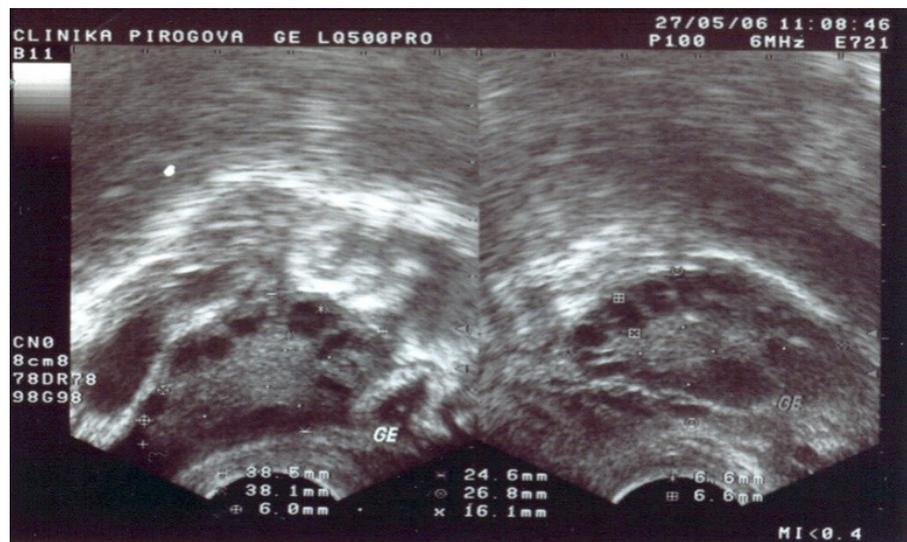
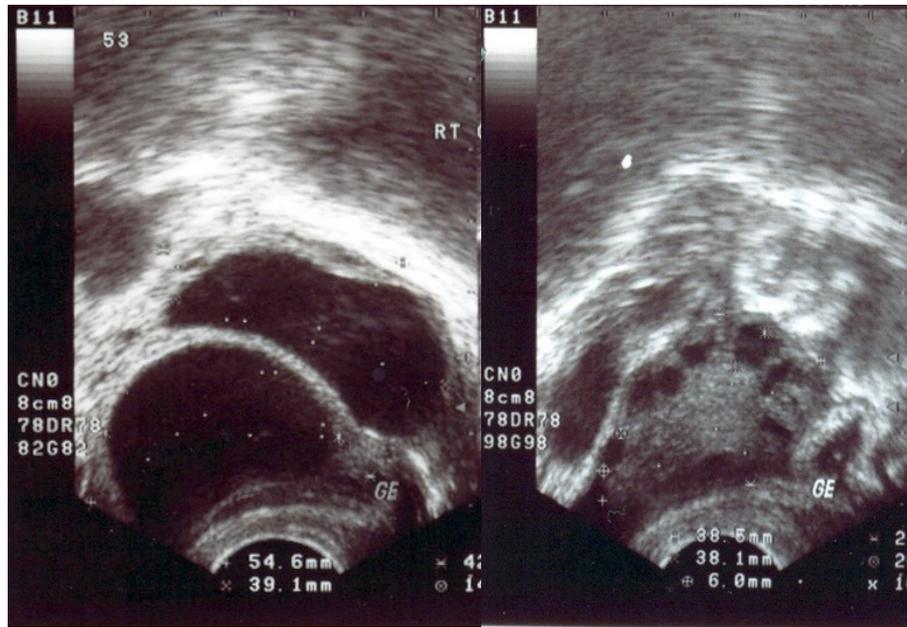
М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, С.О. Смирнова, Е.М. Кузнецова

Преимущества вагинальной релизинг-системы НоваРинг (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела)

- ✓ Удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка
- ✓ Надежная контрацепция
- ✓ Оптимальный контроль цикла
- ✓ Профилактика функциональных кист
- ✓ Профилактика гиперпластических процессов эндометрия
- ✓ Стабилизация роста миомы
- ✓ Альтернатива эстроген-гестагенным препаратам менопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста
- ✓ Препарат выбора у женщин с метаболическим синдромом

Как было изложено выше, механизм формирования функциональных кист связан с гонадотропной стимуляцией яичников, поэтому патогенетическая терапия подразумевает подавление (супрессию) гонадотропной функции гипофиза. Препаратами

Клинический случай



Пациентка, 24 лет, клинический ординатор. Менструальная функция не нарушена, Б-0. Жаловалась на тянущие боли в нижних отделах живота, на фоне задержки менструации. Тест на беременность – отрицательный.

По УЗИ 2 образования правого яичника диаметром до 5 см каждое, заполненное однородным содержимым.

Диагноз: Функциональные кисты правого яичника.

У пациентки имеет место лактозная недостаточность и непереносимость глютена – КОК начинала принимать несколько раз, что приводило к вздутию живота, возникновению резей и болей.

Назначен НоваРинг с целью контрацепции.

Через 1 месяца – полный регресс функциональных кист яичника, жалоб со стороны ЖКТ не предъявляет

Инструкция КОК

Вспомогательные вещества: **лактозы моногидрат**, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, сополимер макрогола и поливинилового спирта, магния стеарат.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

...

- **непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав препарата входит лактозы моногидрат);**

...

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Lower risk for Down syndrome associated with longer oral contraceptive use: a case–control study of women of advanced maternal age presenting for prenatal diagnosis[☆]

Gyula Richárd Nagy^{a,*}, Balázs Gyórrffy^b, Bálint Nagy^a, János Rigó Jr.^a

- Популяционное исследование
- Хромосомный анализ 5222 беременностей

Factors influencing the number of ovulations in reproductive life in all cases (patients in advanced maternal age for whom fetal trisomy 21, 18 or 13 was confirmed), in cases for whom fetal trisomy 21, and in cases for whom fetal trisomy 18 or 13 were confirmed compared to the control group

	Maternal age (years)	Time of menarche (age)	Menstrual cycle length (days)	Number of			Overall length of OC use (years)	EON
				Deliveries	Spontaneous abortions	Artificial abortions		
Controls (<i>n</i> =92)	37.9±0.3	12.9±0.1	28.2±0.3	1.3±0.1	0.3±0.1	0.5±0.1	6.0±0.6	224±8.3
All cases (<i>n</i> =37)	39.2±0.5	13±0.2	27.8±0.4	1.5±0.2	0.6±0.2	0.4±0.2	3.4±0.7	274.6±11.4
<i>p</i>	NS*	NS	NS	NS	NS	NS	.0014	.0003
Trisomy 21 cases (<i>n</i> =28)	38.7±0.5	13±0.3	28±0.4	1.5±0.2	0.6±0.2	0.5±0.3	3.3±0.7	265.8±12.8
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	.0021	.0042
Trisomy 18 and 13 cases (<i>n</i> =9)	40.9±1.3	13±0.4	27±0.7	1.7±0.6	0.3±0.2	0.1±0.1	3.5±1.6	302±23.8
<i>p</i>	NS**	NS	NS	NS	NS	NS	NS	.0057

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Lower risk for Down syndrome associated with longer oral contraceptive use: a case–control study of women of advanced maternal age presenting for prenatal diagnosis[☆]

Gyula Richárd Nagy^{a,*}, Balázs Győrffy^b, Bálint Nagy^a, János Rigó Jr.^a

Results: From the factors checked, patients with a trisomic fetus had a shorter overall mean length of oral contraceptive pill use before the trisomic pregnancy (3.4 vs. 6.0 years, $p < .0014$), and the estimated number of mean ovulations was higher (274.6 vs. 224, $p < .0003$).

Conclusion: We found that a history of longer oral contraceptive pill use and fewer ovulatory cycles were associated with fewer common trisomies of the fetus. Additional research is needed to rule out potential confounding factors, but our results are consistent with the maternal ovarian mosaicism causal model.

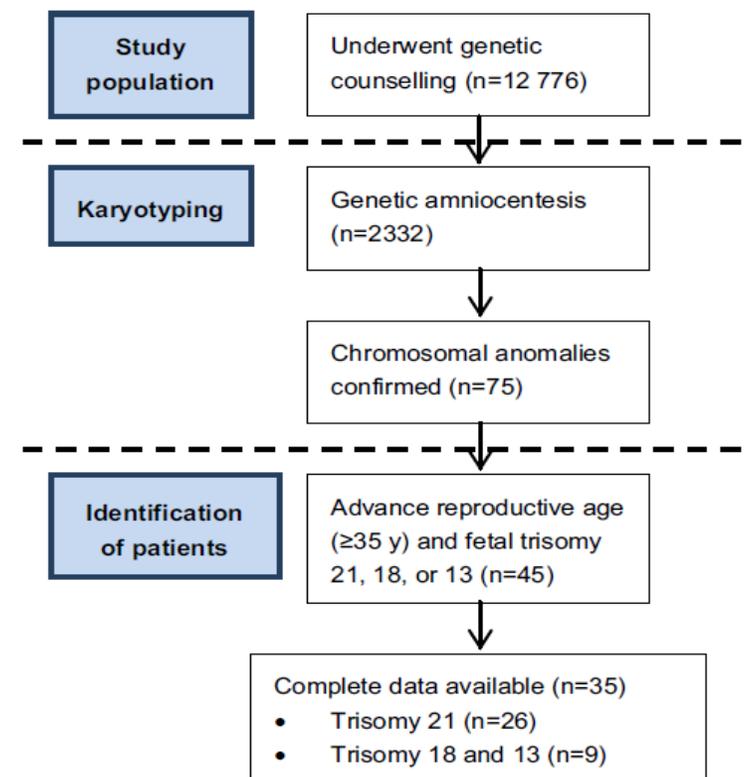
при синдроме Дауна плода у матери было в среднем на 50 овуляций больше

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years

Dániel Horányi^{1,*} | Lilla Éva Babay² | János Rigó Jr.³ | Balázs Györffy^{4,5} | Gyula R. Nagy³

- Популяционное исследование
- Хромосомный анализ 12776 беременностей



ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years

Dániel Horányi^{1*} | Lilla Éva Babay² | János Rigó Jr.³ | Balázs Györfy^{4,5} | Gyula R. Nagy³

TABLE 1 Reproductive life factors of study participants.^a

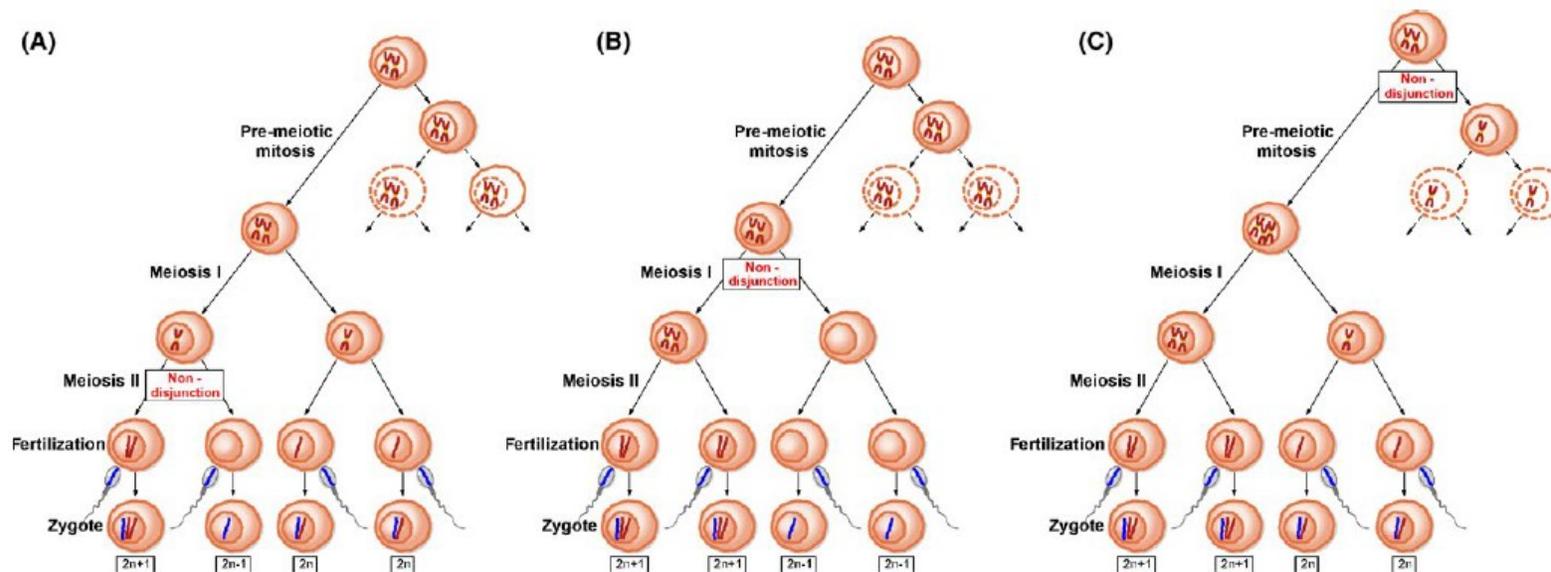
Patient group	Maternal age, y	Length of oral contraceptive use, y	Age at time of menarche, y	Menstrual cycle length, d	No. of deliveries	No. of spontaneous abortions	No. of induced abortions	EON
Control (n=100)	37.2±0.2	6.0±0.5	12.9±0.1	28.1±0.2	1.3±0.1	0.3±0.1	0.5±0.1	224.1±7.6
All trisomies (n=35)	38.8±0.4	3.2±0.7	13.3±0.3	27.8±0.4	1.7±0.2	0.5±0.1	0.4±0.1	258.5±11.6
<i>P</i> value ^b	0.024	<0.001	0.257	0.845	0.052	0.119	0.403	0.012
Trisomy 21 only (n=26)	38.5±0.4	3.1±0.9	13.2±0.2	28.3±0.4	1.6±0.2	0.5±0.1	0.3±0.1	258.4±15.3
<i>P</i> value ^b	0.167	<0.001	0.318	0.793	0.193	0.327	0.287	0.023
Trisomy 18 or 13 only (n=9)	39.6±1.3	3.4±0.9	13.5±0.8	28±0	1.9±0.3	0.6±0.2	0.7±0.4	258.8±15.3
<i>P</i> value ^b	0.016	0.133	0.505	0.954	0.059	0.089	0.912	0.183

У пациенток с трисомиями плода продолжительность использования гормональной контрацепции до беременности была ниже, а количество овуляций больше

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years

Dániel Horányi^{1,*} | Lilla Éva Babay² | János Rigó Jr.³ | Balázs Györfly^{4,5} | Gyula R. Nagy³



Трисомии чаще возникают во время мейоза, чем во время митотического деления зиготы и клеток плода

Ограниченный плацентарный мозаицизм

Down Syndrome (Trisomy 21)

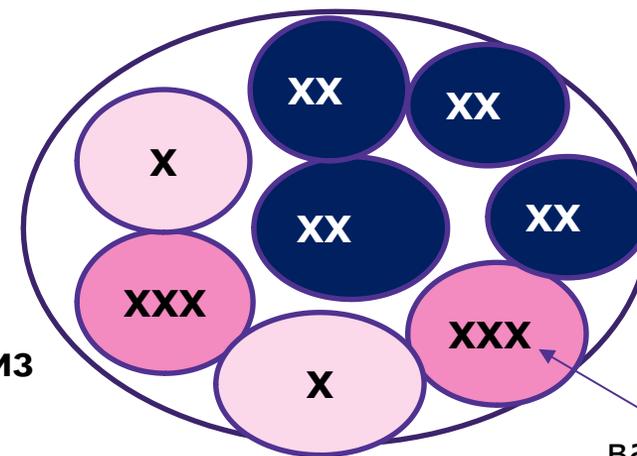
Faisal Akhtar¹; Syed Rizwan A. Bokhari².

¹ Ochsner Health Systems

² Tulane Un, Un Med Center New Orleans

Robertsonian translocation. This occurs in 2% to 4% of the patients. The long arm of chromosome 21 is attached to another chromosome, mostly chromosome 14. In mosaicism, there are 2 different cell lines because of error of division after fertilization.[3]

По данным частота мозаицизма у морфологически нормальных эмбрионов на стадии дробления может достигать 59,8%. При этом число гетероплоидных (аномальных) бластомеров, отличных по набору хромосом, может варьировать от одного до половины всего эмбриона на стадии дробления (6-10 клеток).

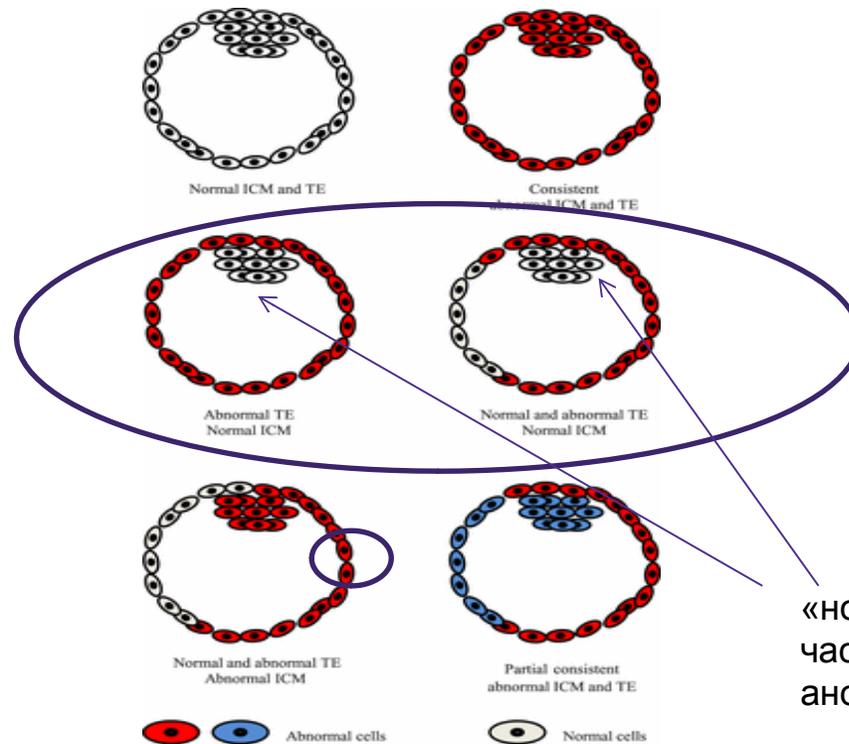


Мозаик по какой-либо одной из хромосом

Какие клоны будут доминировать???

вариант формирования трисомии

Ограниченный плацентарный мозаицизм



сформированная из мозаичных клеток трофоэктодерма и плацента впоследствии может формировать плацентарную недостаточность и, как следствие:

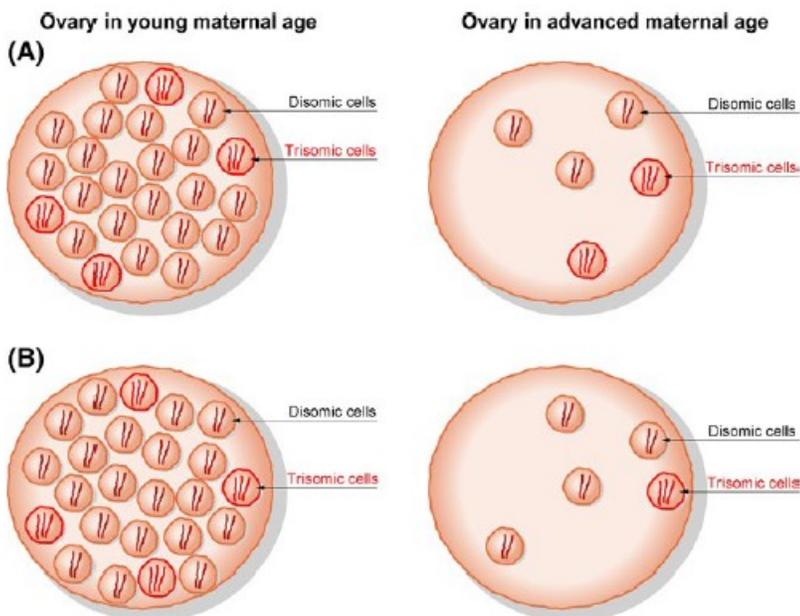
- СЗРП
- преждевременные роды

«нормальная» внутренняя часть бластоцисты, при аномальной трофоэктодерме

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years

Dániel Horányi^{1*} | Lilla Éva Babay² | János Rigó Jr.³ | Balázs Györfly^{4,5} | Gyula R. Nagy³



Объяснение: снижение количества овуляций способствует сохранению количества нормальных ооцитов, однако не исключено системное противовоспалительное действие гормональных контрацептивов, влияющее на митотическое деления зиготы и клеток плода

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА

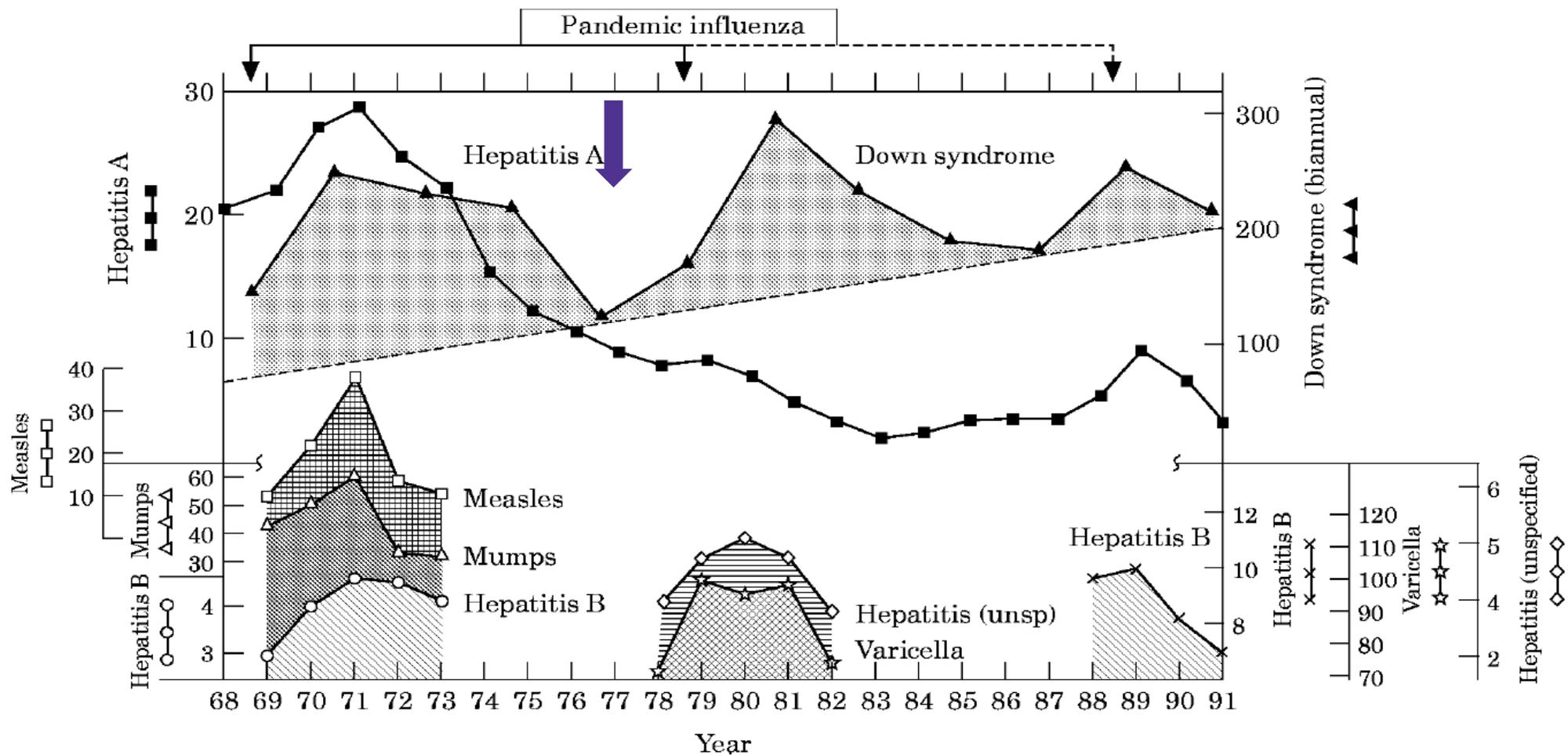
Interferon Action and Chromosome 21 Trisomy (Down Syndrome): 15 Years Later

LEONARD E. MAROUN

*Southern Illinois University, School of Medicine, Department of Medical Microbiology/
Immunology, Springfield, IL 62794-9230, U.S.A.*

ИФН-опосредованный ответ на вирусную инфекцию участвует в индукции неправильного распределения хромосом во время мейоза, что приводит к повышению распространенности синдрома Дауна

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДО БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК СИНДРОМА ДАУНА У ПЛОДА



ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Женское бесплодие»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПИСЬМО

от 15 февраля 2019 г. N 15-4/и/2-1217

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические [рекомендации](#) (протокол лечения) "Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация", разработанные в соответствии со [статьей 76](#) Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для использования в работе руководителями органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения при подготовке нормативных правовых актов, руководителями учреждений здравоохранения при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Т.В.ЯКОВЛЕВА

Приказ №107н. Показания к ВРТ

- Бесплодие, не поддающееся лечению, в том числе с использованием методов эндоскопической и гормональной коррекции нарушений репродуктивной функции мужчины и женщины в течение 9 - 12 месяцев с момента установления диагноза (в возрасте старше 35 лет – пациенты направляются на лечение с использованием ВРТ раньше).
- Заболевания, при которых наступление беременности невозможно без использования ЭКО.

Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3-6 месяцев!

Приказ №107н

Противопоказания (сокращенно)

Tbs, гепатит (острый/в стадии обострения), ВИЧ (инкубация, первичные проявления, прогрессирующие вторичные проявления), Сифилис.

Соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;

Врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности

Доброкачественные опухоли матки и /или яичников, требующие оперативного лечения

Острые воспалительные заболевания любой локализации

Злокачественные новообразования любой локализации. (если в анамнезе, то заключение онколога)

ГБ 2-3 при отсутствии эффекта от терапии

Как повысить эффективность программ ВРТ?

Соблюдение тезиса: «Возраст больной; клиничко-анамнестические данные – соответствующий метод ВРТ!»

Подготовка больных к циклам ВРТ (генитальный эндометриоз, миома матки, патология эндометрия)..... Но не годами!!!!

Полноценная прегравидарная подготовка (в ожидании протокола ВРТ)

Индивидуализация подхода к стимуляции яичников

«Окно имплантации»: разработка подходов к оценке морфофункционального состояния эндометрия; поиск новых направлений его коррекции

Новые подходы к эмбриологической части протокола (новые среды для культивирования; функциональная оценка эмбриона; ПИД; криоконсервация)

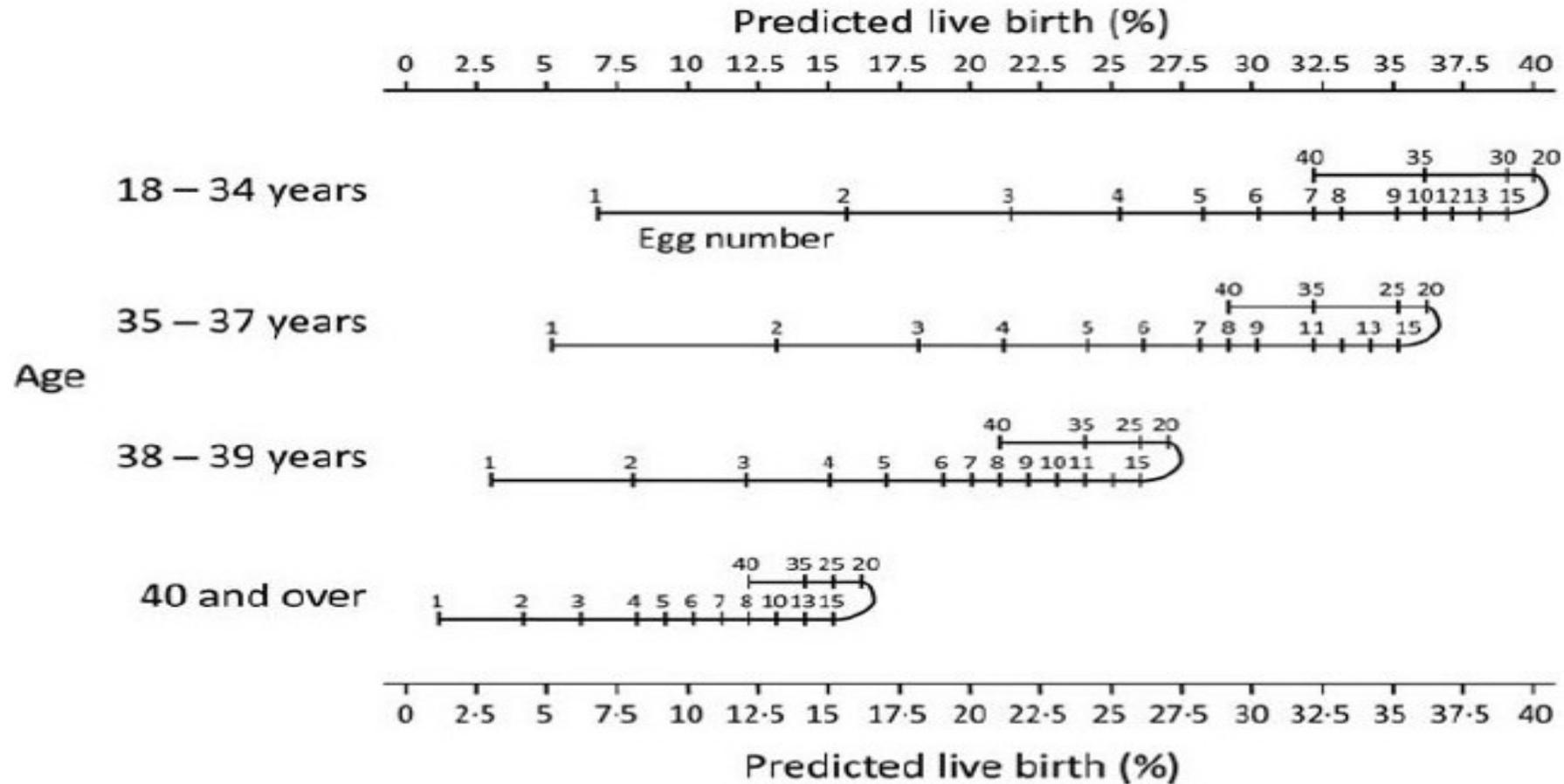
Развитие клеточных, молекулярных технологий

Стратегии вынашивания беременности после ЭКО

Обучение персонала; информированность пациентов

Психологическая поддержка

Корреляционная связь между возрастом, количеством полученных ооцитов и показателем живорождения в «свежих» протоколах ЭКО.



Обследование женщины по приказу 107н

- Гинекологический осмотр.
- УЗИ органов малого таза.
- Клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи.
- Коагулограмма.
- Анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, краснуха, токсоплазмоз.
- Группа и резус-фактор.
- Мазок на флору, инфекционный скрининг (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ВПГ1,2, ЦМВ).
- Цитологическое исследование мазков ш/м.
- Определение антител М, G к вирусу краснухи.
- Флюорография, ЭКГ.
- УЗИ молочных желез до 35 лет. Старше 35 – маммография. Заключение маммолога.
- Заключение терапевта о возможности вынашивания беременности и родов.

Без предварительного обследования по предложенным алгоритмам в клинику ЭКО рекомендуется направлять супружеские пары в следующих случаях:

- **хирургическое удаление обеих маточных труб;**
- **нарушение проходимости маточных труб по данным гистеросальпингографии;**
- **синдром резистентных или истощенных яичников;**
- **мужской и иммунный фактор бесплодия;**
- **возраст женщины старше 35 лет, независимо от выявленной патологии;**
- **длительность бесплодного брака более пяти лет и неэффективность ранее проводимой терапии;**
- **настоятельное желание пациентки воспользоваться методами ВРТ**

Супружескую пару должны предупредить о возможном дополнительном обследовании после консультации специалистами клиники ЭКО.

Словарь терминов ВРТ

Модифицированный естественный цикл: процедура , при которой производится получение одного или более ооцитов из яичников во время естественного менструального цикла. Лекарства применяются с единственной целью блокирования спонтанного пика ЛГ и/или индукции окончательного созревания ооцита (ооцитов).

Modified natural cycle

An ART procedure in which one or more oocytes are collected from the ovaries during a spontaneous menstrual cycle. Pharmacological compounds are administered with the sole purpose of blocking the spontaneous LH surge and/or inducing final oocyte maturation.

Стимуляция яичников (OS) : фармакологическая процедура, в ходе которой проводится стимуляция яичников с целью индукции развития фолликулов: 1) для инсеминации/коитуса 2) для ВРТ

Ovarian stimulation (OS)

Pharmacological treatment with the intention of inducing the development of ovarian follicles. It can be used for two purposes: 1) for timed intercourse or insemination; 2) in ART, to obtain multiple oocytes at follicular aspiration.

Словарь терминов ВРТ

ВРТ-in vitro манипуляции с человеческими ооцитами/спермой/эмбрионами: ЭКО и перенос эмбрионов ET, ICSI, биопсия эмбриона, PGT, вспомогательный хэтчинг, GIFT, ZIFT, криоконсервация эмбрионов и гамет, донорство спермы, яйцеклеток и эмбрионов. (не включают инсеминацию с использованием спермы от партнера женщины или донора спермы.)

Assisted reproductive technology (ART)

All interventions that include the *in vitro* handling of both human oocytes and sperm or of embryos for the purpose of reproduction. This includes, but is not limited to, IVF and embryo transfer ET, intracytoplasmic sperm injection ICSI, embryo biopsy, preimplantation genetic testing PGT, assisted hatching, gamete intrafallopian transfer GIFT, zygote intrafallopian transfer, gamete and embryo cryopreservation, semen, oocyte and embryo donation, and gestational carrier cycles. Thus, ART does not, and ART-only registries do not, include assisted insemination using sperm from either a woman's partner or a sperm donor. (See broader term, medically assisted reproduction, MAR.)

ЭКО - Последовательность процедур, которая включает экстракорпоральное оплодотворение гамет (ЭКО и ИКСИ)

In vitro fertilization (IVF)

A sequence of procedures that involves extracorporeal fertilization of gametes. It includes conventional *in vitro* insemination and ICSI.

Внутриматочная инсеминация

Внутриматочная инсеминация - медицинская технология, представляющая собой введение в полость матки спермы мужчины, полученной заблаговременно вне полового акта. (гомологичной или донорской спермы; нативной, предварительно подготовленной или криоконсервированной спермы)

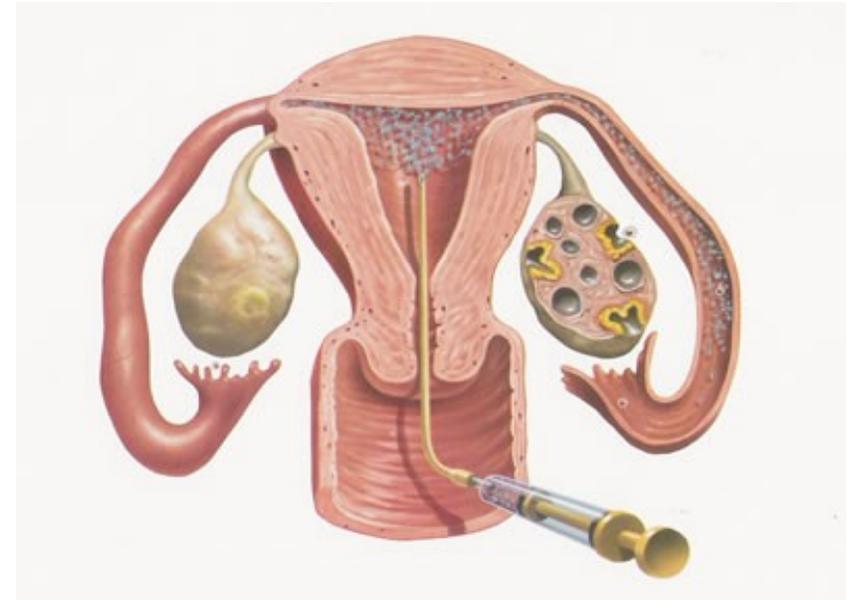
Intra-uterine insemination

A procedure in which laboratory processed sperm are placed in the uterus to attempt a pregnancy.

• ICMART

В РФ регламентируется приказом 107Н

- Проверка проходимости маточных труб обязательна! Необходимое условие – проходимость труб.
- При ИИ донорской спермой допускается применение только криоконсервированной спермы
- Ограничениями для проведения ИИ являются неудачные повторные попытки ИИ (более 3-х).
- ВМИ в стимулированном цикле более эффективнее, чем в естественном.



Poster No. P-352

Time to Pregnancy and Birth During Fertility Treatment – A Delphi Consensus

E. Bosch¹, S. Longobardi², T. D'Hooghe^{2,3}, P. Humaidan^{4,5}
on behalf of the Delphi TTP Consensus Group

¹Instituto Valenciano de Infertilidad, Valencia, Spain; ²Merck KGaA, Darmstadt, Germany; ³KU Leuven, Leuven, Belgium;
⁴The Fertility Clinic, Skive Regional Hospital, Denmark; ⁵Aarhus University, Faculty of Health, Aarhus, Denmark

«Делфийский консенсус» - ESHRE 2017

ВВЕДЕНИЕ

Время до наступления беременности и рождения здорового ребенка (TTP/TTLB) очень важно при определении тактики лечения ВРТ

Этот аспект должен быть включен в процесс принятия решения для женщин всех возрастов, особенно старше 36 лет

Возраст женщин, проходящих лечение от бесплодия, сегодня значительно вырос, но не существует консенсуса по подходам о сокращении времени лечения для таких пациенток

«Делфийский консенсус» был создан для определения экспертного мнения по TTP/TTLB и может внести свой вклад в индивидуализацию ВРТ

Обсужденные тезисы

Возраст, тяжесть бесплодия и TTP/TTLB (время до наступления беременности / рождения здорового ребенка)

- Важно, чтобы лечение бесплодия проводилось с учетом продолжительности лечения, избегая слишком долгого процесса лечения или недостаточно эффективного лечения;
- Для субфертильных женщин <40 лет, оптимальные кумулятивные исходы ВРТ должны быть получены в рамках 6 переносов по одному эмбриону;
- Возраст пациентки не влияет на кумулятивную частоту РЗР в донорских циклах, если возраст донора 18-34 года.

Эмбрион vs Эндометрий

Endometrial function: facts, urban legends, and an eye to the future

Diana Valbuena, M.D., Ph.D.,^a Cecilia T. Valdes, M.D.,^b and Carlos Simon, M.D., Ph.D.^{a,b,c,d}

^a Igenomix, Parc Cientific Valencia University, Valencia, Spain; ^b Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^c Department of Obstetrics and Gynecology, Valencia University and INCLIVA, Valencia, Spain; and ^d Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University, Stanford, California

The embryo alone, though very important, is not sufficient to explain successful or failed implantation. Human embryonic implantation is less efficient than in nonmenstruating species. The main difference lies in the decidual control of early implantation events and the subsequent course of pregnancy versus embryo control in nonmenstruating species. In this article, we introduce the facts behind the low efficiency of this crucial process, address urban legends routinely considered without high clinical quality evidence, and provide a vision of how the endometrial field will develop in the near future.

« Только качество эмбриона, хотя это и является очень важным фактором, недостаточно для объяснения успешной или неудачной имплантации. Эмбриональная имплантация человека менее эффективна, чем у неменструющих видов. Основное различие заключается в децидуально зависимых факторах ранней стадии имплантации и последующего развития беременности в сравнении с только эмбриональными факторами у неменструющих видов... »

Интравагинальный путь доставки лекарственных веществ

- Эффекта абсорбции во влагалище описан в медицинской литературе еще в 1918 г.¹

Влагалище может быть предпочтительным путем введения для некоторых лекарственных средств.

- Многие терапевтические препараты в настоящее время вводятся вагинально с целью достижения локального или системного эффектов:
 - Морфин
 - Пилокарпин
 - Атропин
 - Крезол
 - Нитроглицерин
 - Йодид калия
 - Прогестины
 - Эстрогены

1. Macht DI. J Pharmacol Path. 1918;10:509-522;

2. Alexander NJ et al. Fertil Steril. 2004;82(1):1-12;

3. Cicinelli E. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(2):391-405; 4. Hussain A et al. J Control Release. 2005;103:301-

Преимущества вагинального введения гормональных препаратов длительного действия

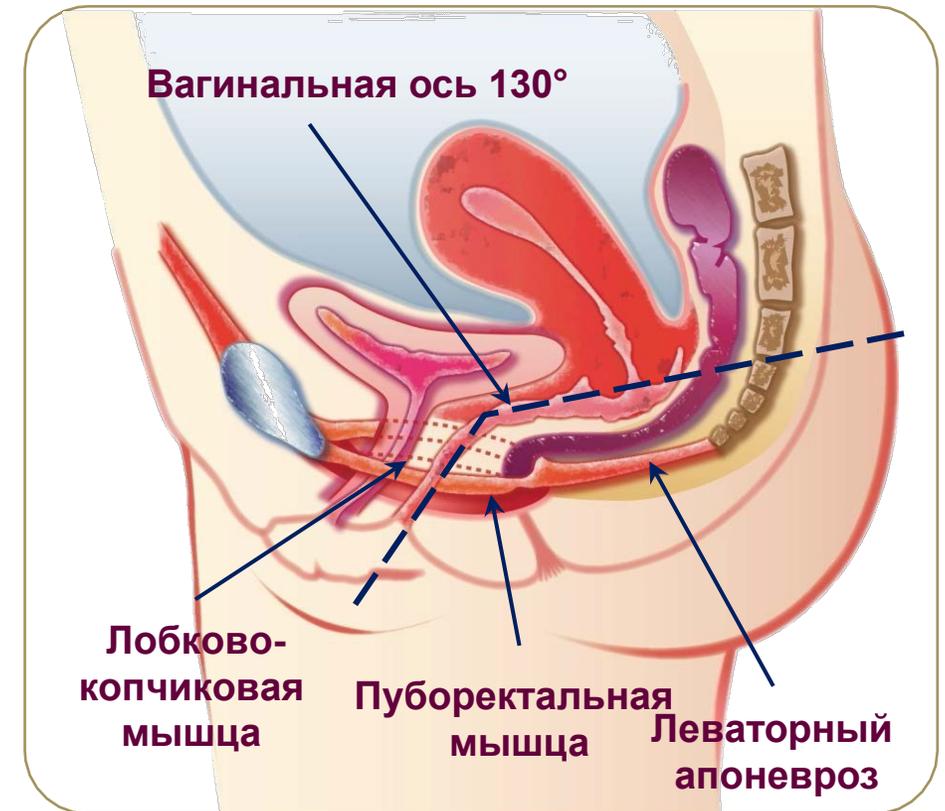
- Безопасное размещение в скрытой анатомической области^{1,2}
- Неинвазивный метод (вряд ли может вызвать травму), не нарушающий локальные тканевые процессы³⁻⁵
- Постоянный уровень всасывания/благоприятная фармакокинетика^{3,6}
- Безболезненно/незаметно^a и для потребителя, и для окружающих^{1,7}
- Совместимо с нормальными функциями организма, например, отсутствует отрицательное воздействие на нормальную микробиоту влагалища^{1,5,8}

^aНекоторые партнеры во время полового акта могут заметить наличие кольца во влагалище.

1. Alexander NJ et al. Fertil Steril. 2004;82(1):1-12; 2. Funt MI et al. Southern Med J. 1978;71(12):1534-1552; 3. Hussain A et al. J Control Release. 2005;103:301-313; 4. Baloglu E et al. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):312-336; 5. Roumen FJME et al. Hum Reprod. 1996;11(11):2443-2448; 6. Darney PD. In: Kronenberg HM et al, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008:615-644; 7. Novák A et al. Contraception. 2003;67:187-194; 8. Veres S et al. Obstet Gynecol. 2004;104(3):555-563.

Влагалище: анатомические особенности для безопасного введения гормонального препарата

- Влагалище ориентировано практически горизонтально^{1,2}
Способствует безопасному и незаметному введению препарата
- Легко доступное наружное отверстие³
Обеспечивает легкое введение и удаление системы
- Мышцы уrogenитальной и тазовой диафрагм работают как сфинктеры на входе во влагалище^{3,4}
Минимизирован риск экспульсии



1. Thompson JD. In: Rock JA et al, eds. Te Linde's Operative Gynecology. 8th ed. Lippincott-Raven; 1997:951–968; 2. Funt MI et al. Southern Med J. 1978;71(12):1534–1552; 3. Alexander NJ et al. Fertil Steril. 2004;82(1):1–12; 4. Baloglu E et al. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):312–336.

Влагалище: анатомические особенности для безопасного введения гормонального препарата

- Вагинальные складки представляют собой площадь с большой поверхностью^{1,2} *Обеспечивают всасывание лекарственного средства*
- Слизистая влагалища² *Обеспечивает длительный период воздействия препарата*
- Эпителий не реагирует на размещение чужеродных объектов *Низкий риск травматизации³*



1. Hussain A et al. J Control Release. 2005;103:301-313;
2. Baloglu E et al. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):312-336;
3. Roumen FJME et al. Hum Reprod. 1996;11(11):2443-2448.

Влагалище: Плоскоклеточный неороговевающий эпителий обеспечивает стабильное всасывание гормонов

- Большая площадь поверхности плоскоклеточного эпителия¹⁻⁴

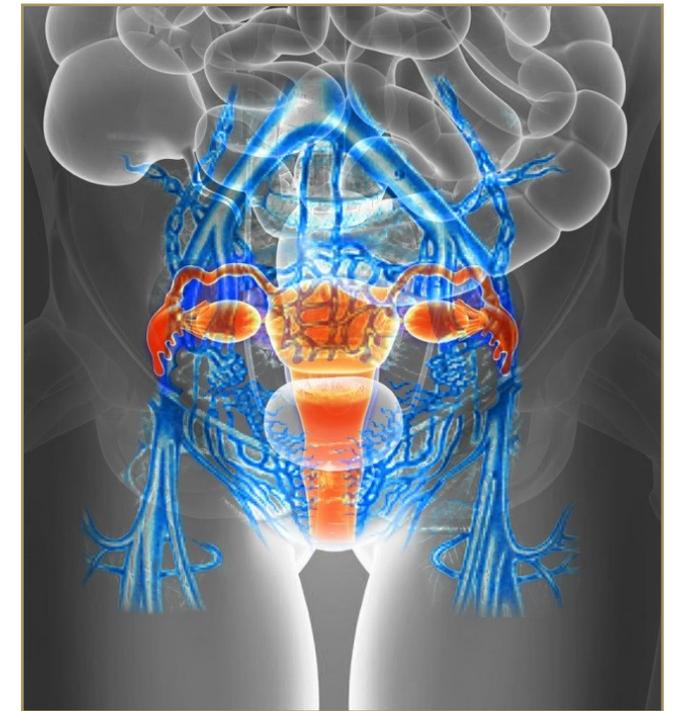
Хорошо подходит, в частности, для всасывания лекарственных средств



1. Darney PD. In: Kronenberg HM et al, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008:615–644; 2. Alexander NJ et al. Fertil Steril. 2004;82(1):1–12; 3. Katz VL. In: Katz VL et al, eds. Comprehensive Gynecology. Mosby Elsevier; 5th ed. 2007:43–71; 4. Hussain A et al. J Control Release. 2005;103:301–313.

Влагалище: Богатая сосудистая сеть обеспечивает доставку абсорбированных гормонов в венозный кровоток

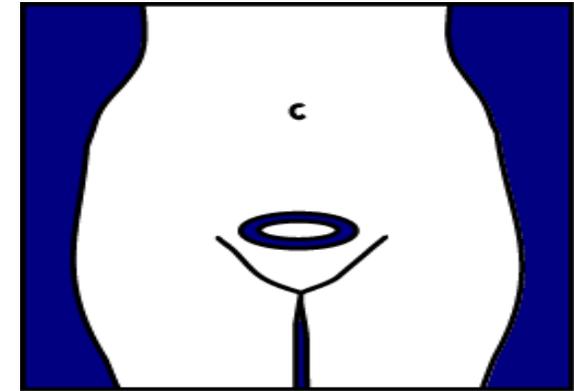
- Гормоны, абсорбированные во влагалище, попадают непосредственно в кровяное русло¹⁻⁴
 - *Отсутствует эффект первого прохождения через печень*
 - *Позволяет вводить препараты в низких дозах*
 - *Позволяет избежать колебаний уровней гормонов в крови и снижает вероятность соответствующих побочных эффектов (например, межменструальных кровотечений, тошноты)*



1. Hussain A et al. J Control Release. 2005;103:301-313; 2. Corbo DC et al. J Pharm Sci. 1990;79(3):202-206; 3. Alexander NJ et al. Fertil Steril. 2004;82(1):1-12; 4. Darney PD. In: Kronenberg HM et al, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008:615-644.

Особенности влагалищного пути введения лекарственных средств

- Отсутствие эффекта первичного прохождения через печень
- Отсутствие желудочно-кишечных взаимодействий
- Минимальная дозировка гормонов
- Равномерное и непрерывное поступление гормонов в кровь
- Не требует вмешательства медицинского персонала
- Удобный режим **ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**



Метаболизм липидов при влагалищном пути введения

Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral
contraceptives: effects on lipid metabolism[☆]

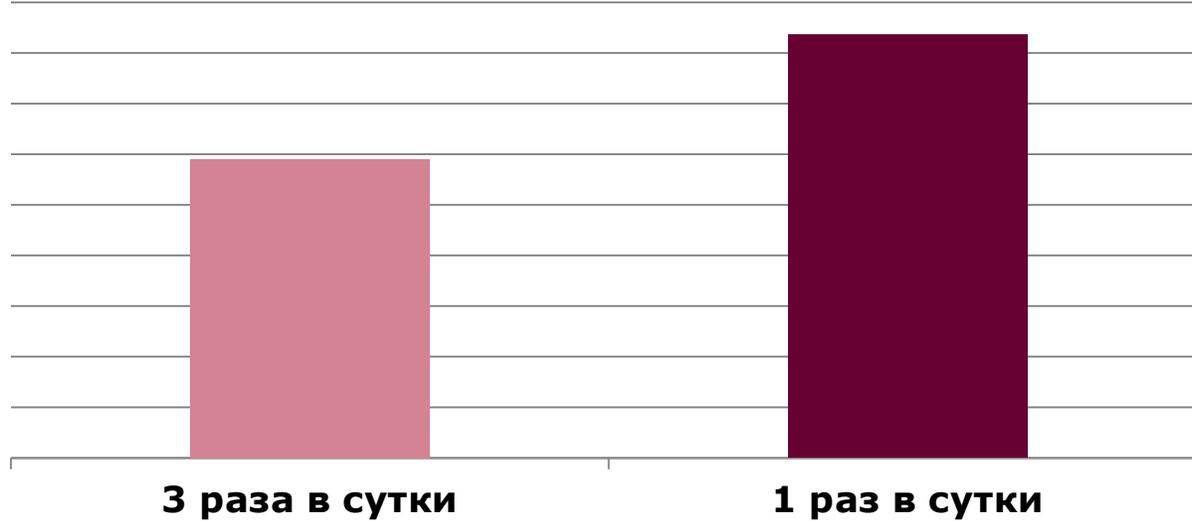
Cristina Aparecida Falbo Guazzelli^{a,*}, Fernando Augusto Barreiros^{a,b}, Ricardo Barbosa^c,
Maria Regina Torloni^a, Marcia Barbieri^a

Mean lipid concentrations of women using a contraceptive vaginal ring or oral hormonal contraceptive on extended regimens for 1 year

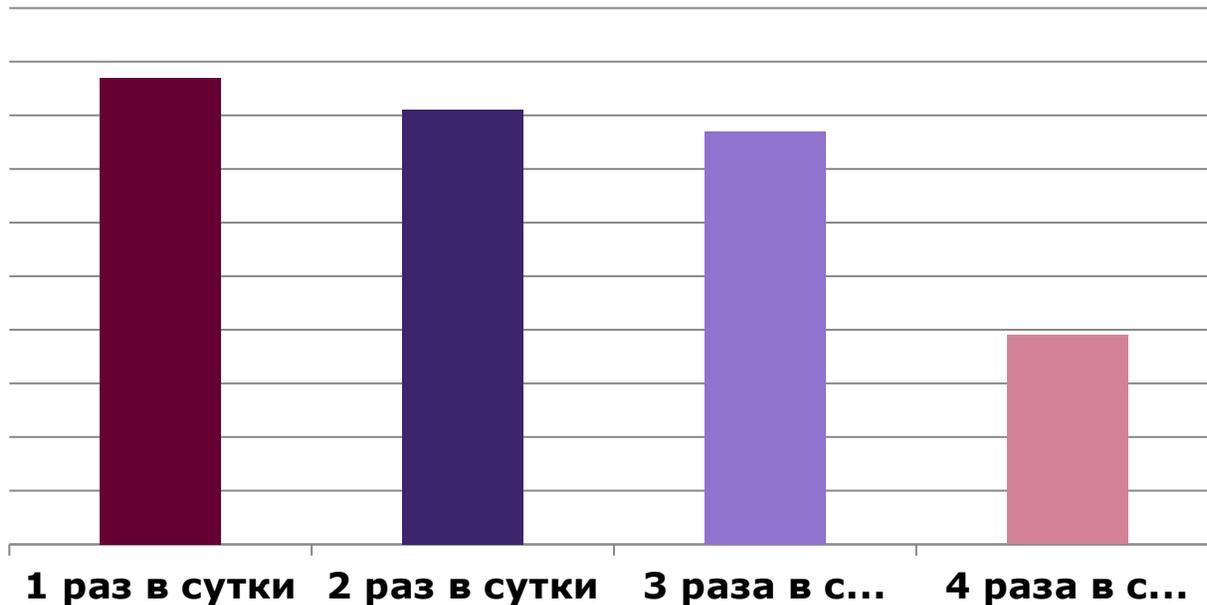
	Months of contraceptive use				
	Baseline	3	6	9	12
TC (mg/dL)					
Vaginal	156.8 (17.1)	157.6 (16.4)	160.0 (19.1)	165.2 (11.1)	168.4 (18.5)
Oral	161.4 (15.1)	168.9 (15.9)	170.9 (16.8)	170.5 (17.1)	172.6 (16.9)
p	.11	.065	.096	.106	.19
HDL-C (mg/dL)					
Vaginal	50.2 (12.8)	53.2 (10.8)	52.6 (9.8)	54.6 (12.5)	57.3 (10.5)
Oral	50.9 (13.4)	56.7 (12.4)	58.1 (11.4)	56.1 (9.2)	58.2 (13.2)
p	.304	.134	.092	.19	.23
LDL-C (mg/dL)					
Vaginal	91.3 (17.2)	88.3 (16.5)	87.7 (8.5)	90.1 (10.1)	89.7 (13.5)
Oral	92.7 (17.3)	91.0 (13.5)	88.9 (16.1)	93.0 (11.5)	89.9 (16.2)
p	.316	.229	.308	.206	.34
VLDL-C (mg/dL)					
Vaginal	15.3 (3.8)	16.1 (4.1)	19.7 (4.3)	20.5 (4.5)	21.4 (4.0)
Oral	17.8 (3.2)	21.2 (4.2)	23.9 (4.8)	21.4 (3.9)	24.5 (4.3)
p	.104	.068	.087	.46	.09
TG (mg/dL)					
Vaginal	76.5 (8.4)	80.4 (10.4)	98.6 (9.8)	102.5 (17.5)	107.5 (19.1)
Oral	89.1 (13.2)	94.5 (12.2)	102.9 (11.5)	106.8 (12.6)	122.5 (12.2)
p	.098	.07	.04*	.102	.03*

В сравнительном исследовании (КОК vs Новаринга) в группе пациенток, использующих влагалищное кольцо, отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов через полгода приема в сравнении с использующими КОК, что авторами связано с отсутствием эффекта «первичного прохождения через печень»

Комплаентность пациентов в зависимости от частоты приема препарата



Eisen SA, Miller DK, Woodward RS et al.
The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance.
Arch Intern Med. 1990; 150 (9): 1881-4.



Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML et al.
How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. JAMA. 1989; 261(22): 3273-7.

Комплаентность пациентов в зависимости от частоты приема препарата

Clinical Therapeutics
The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy

VOL. 23, NO. 8, 2001

A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance

Ami J. Claxton, MS, PhD,^{1,2} Joyce Cramer, BS,³ and Courtney Pierce, BA^{1,2}

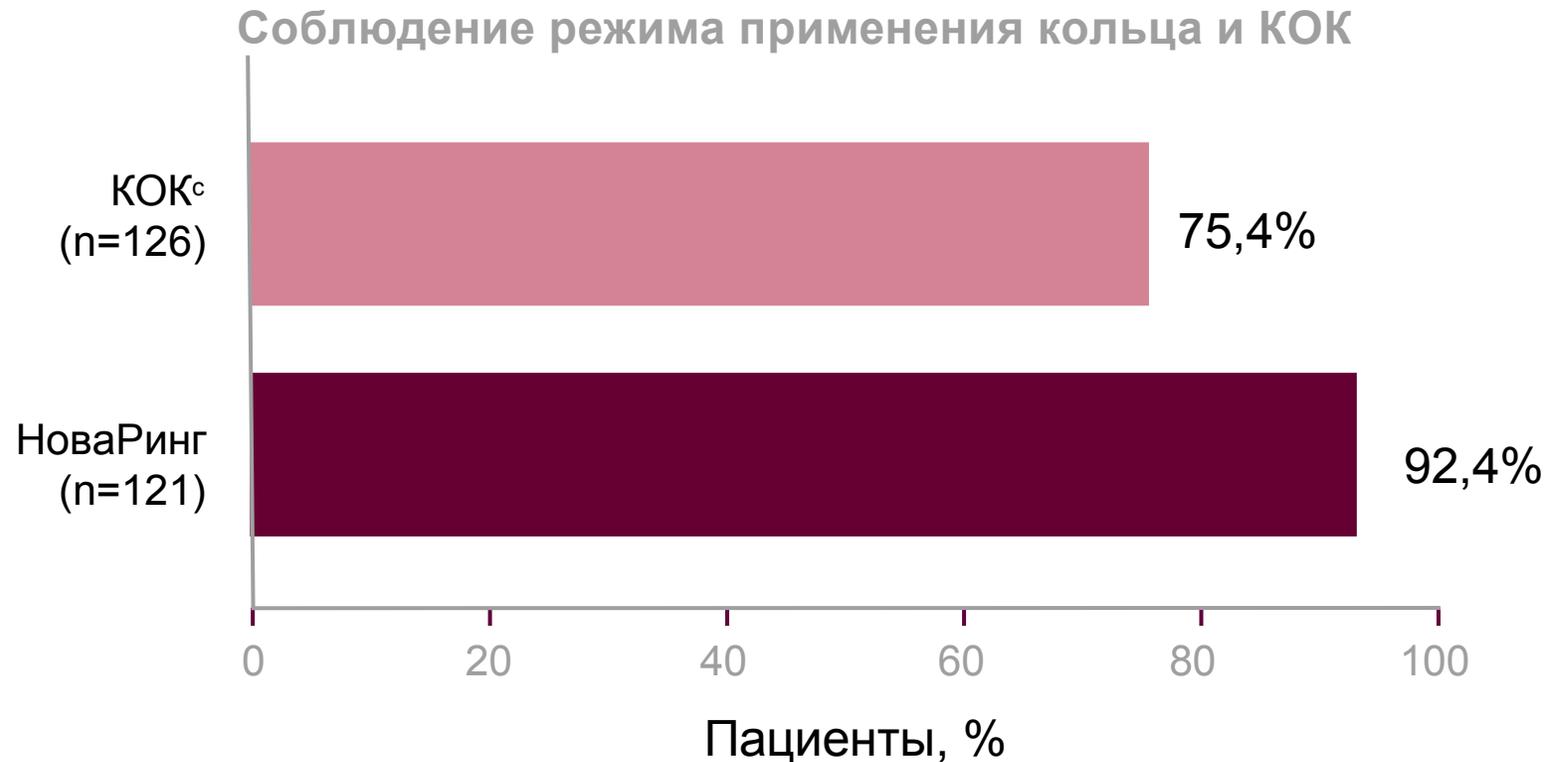
¹Global Health Outcomes Research, Eli Lilly and Company, ²Department of Public Health, School of Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana, and ³Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Table II. Rate of dose-taking compliance by frequency of regimen.

Frequency of Regimen	No. of Reports*	Mean Dose-Taking Compliance (%)	SD (%)	Range (%)
1 dose/d (QD)	29	79 ^{†‡§}	14	35–97
2 doses/d (BID)	32	69	15	38–90
3 doses/d (TID)	13	65 [†]	16	40–91
4 doses/d (QID)	11	51	20	33–81
All regimens	85*	71	17	34–97

Систематический обзор 76 клинических исследований, выполненных с 1986 по 2000гг, продемонстрировал достоверное снижение комплаентности при увеличении кратности приема

НоваРинг®: Превосходная приверженность режиму использования 1 раз в месяц



^aДля НоваРинга цикл считался прошедшим без нарушений режима применения, если период применения кольца не отклонялся более чем на 48 часов от плановых 3 недель и если период без кольца не отличался более чем на 24 часа от схемы; ^bДля участниц из группы получавших КОКи, полным соблюдением режима применения считался цикл, в котором были приняты все намеченные таблетки; ^cЛевоноргестрел, 150 мкг, с этинилэстрадиолом, 30 мкг.

Вагинальное кольцо обеспечивает постоянные, стабильные уровни этоногестрела и этинилэстрадиола

- Мягкая, гибкая, безлатексная конструкция ²
- Простота введения и извлечения³
- Обратимый метод длительного действия позволяет избавиться от необходимости ежедневного приема препарата.⁴
- Контролируемое высвобождение низких концентраций гормонов позволяет снизить колебания гормонов в крови.^{5,6}
- Высокая эффективность при постоянном и корректном применении⁷
- Незаметно⁵
- Приемлемо для женщины и ее партнера⁸
- Быстрое восстановление фертильности⁷



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

- **tapnatalia@yandex.ru**
- **+7(921)9336126**