



**Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова.**

**Кафедра акушерства и гинекологии
имени С.Н. Давыдова, г. Санкт-Петербург**



БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

*доктор медицинских наук, профессор
Рищук Сергей Владимирович*

Список рекомендуемой литературы

- ❑ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»
- ❑ Женское бесплодие: клинические рекомендации МЗ РФ. РОАГ и РАРЧ. 2021.
- ❑ Мужское бесплодие: клинические рекомендации МЗ РФ. РОУ. 2021.
- ❑ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- ❑ Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008с.
- ❑ Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.
- ❑ Эндотоксинемия при акушерско-гинекологической патологии: учебное пособие / С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, О.С. Арнт, Д.С. Россолько, М.С. Гогуа. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 112 с.
- ❑ Рищук С.В. Нелекарственная терапия в репродуктологии. Учебно-методическое пособие для студентов / С.В. Рищук, Н.А. Татарова, А.М. Маржевская, Т.А. Дудниченко, В.Е. Мирский, В.А. Рындин, С.Н. Гусев, Т.А. Душенкова. СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 50 с.
- ❑ Татарова Н.А. Диагностика функционального состояния репродуктивной системы семейной пары при бесплодии. Учебно-методическое пособие для студентов / Н.А. Татарова, С.В. Рищук, В.Е. Мирский, А.М. Маржевская, Т.А. Дудниченко, С. Н. Гусев, Т.А. Душенкова. СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 50с.

Определение бесплодия

Бесплодие - заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером.

❑ Вмешательства по поводу бесплодия могут быть начаты и ранее 1 года, основываясь на данных медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных физикального обследования и диагностических тестов.

❑ Бесплодие - это заболевание, которое характеризуется наличием препятствия к реализации репродуктивной функции.

Важные термины и определения

- **Беременность биохимическая** - беременность, диагностированная только путем определения бета-ХГ в сыворотке крови или в моче.
- **Беременность клиническая** - беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании (УЗИ) одного или более плодных яиц, или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность.

Условия наступления беременности

- Сперматогенез (мужской фактор) и овогенез (женский фактор)
- Осеменение (коитальный фактор)
- Овуляция (яичниковый фактор)
- Взаимодействие цервикальной слизи и спермы (цервикальный фактор)
- Оптимальный pH среды в полости матки, обеспечивающий активное движение сперматозоидов
- Оплодотворение (слияние сперматозоида с яйцеклеткой)
- Проподимость и функциональность маточных труб (трубный фактор)
- Подготовленность эндометрия (децидуализация, размеры, рецептивность)
- Нормальные размеры и форма полости матки (маточный фактор)

Эпидемиология бесплодия

Статистика бесплодия семейных пар в мире



В России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах

Гендерные особенности формирования бесплодия - возможны нарушения в репродуктивной системе у одного или у обоих супругов:

- женский фактор - 45-50% (первичное бесплодие – 35%, вторичное – 65%)
- мужской фактор - 35-40%
- сочетанный - 10-15%

Последствия бесплодного брака

❑ **Медико-биологические** - связаны с психологической неудовлетворённостью из-за нереализованного родительского потенциала:

- развитие неврозов
- психо-сексуальные расстройства
- формирование комплекса неполноценности
- снижение жизненной активности
- усугубление нарушения в репродуктивной системе
- возникновение или утяжеление экстрагенитальных заболеваний (в т.ч. сердечно-сосудистых и обменно-эндокринных)

❑ **Социальные:**

- снижение социальной и трудовой активности наиболее работоспособной группы населения на фоне психологической неудовлетворённости из-за невозможности реализации родительской функции
- резкое повышение числа разводов, подрывающих в обществе институт семьи
- усугубление неблагоприятной демографической ситуации в стране в целом

Классификации женского бесплодия

Женское бесплодие по МКБ10

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.

Классификации женского бесплодия

I. По периоду наступления:

- ❑ **Бесплодие первичное** - состояние, при котором у женщины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств (60%).
- ❑ **Бесплодие вторичное** - состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит (40%).

II. По абсолютности нарушений:

- ❑ **Абсолютное бесплодие** — возможность возникновения беременности естественным путем полностью исключена (при отсутствии матки, яичников, маточных труб, аномалиях развития половых органов)
- ❑ **Относительное бесплодие** — сохранение фертильности до вступления в брак и после его расторжения, но невозможность иметь детей именно в рассматриваемом браке (очевидная причина — мужская инфертильность)

Классификации женского бесплодия

III. По периоду возникновения:

Врожденное бесплодие:

- пороки развития
- наследственно обусловленные нарушения гормонального контроля репродуктивной функции

Приобретенное бесплодие — следствие неблагоприятного воздействия разнообразных внешних и внутренних причинных факторов на репродуктивную систему в постнатальном периоде

IV. С учётом патогенетических факторов:

Трубно-перитонеальное бесплодие – органические или функциональные нарушения проходимости маточных труб в сочетании или без спаечного процесса в малом тазу;

Эндокринное бесплодие – овуляторные нарушения при отклонениях гормональной регуляции репродуктивной системы;

Маточное бесплодие – при патологии эндометрия (гиперплазия, полипы, синехии, аденомиоз), миоме, пороках развития матки, а также при наличии цервикальных факторов;

Иммунологическое бесплодие

Классификации женского бесплодия

V. С учётом причинных факторов:

- Инфекции** (инфекционное бесплодие)-75-84%
- Эндокринопатии** (эндокринное бесплодие) – 35-40%
- Неинфекционные и неэндокринные причины бесплодия: опухолевые и опухолеподобные заболевания матки (в т.ч. миома, эндометриоз) - 50%**
- Иммунные механизмы** (иммунное бесплодие)
- Генетические нарушения** (генетическое бесплодие)
- Вторичное (в том числе метаболическое) бесплодие** (на фоне нарушения в других органах и системах)
- Сочетанное** (сочетание выше указанных причин)

Эффекты возбудителей половых инфекций и их эндотоксинов (ЛПС) у женщин

Воспалительные очаги

- Нарушение функции органов репродуктивной системы (бесплодие, невынашивание)

Иммунопатологические эффекты

- Аутоиммунные реакции
- Вторичная инфекция

Хромосомные aberrации

- Нарушение эмбриогенеза

Антиапоптозный эффект

- Опухолевая трансформация

Репродуктивно значимая инфекционная патология, формирующая бесплодие у женщин (наиболее частая)

Название заболевания	Возбудитель
Урогенитальный хламидиоз	Chlamydia trachomatis (15 сероваров: А-К)
Урогенитальный трихомониаз	Trichomonas vaginalis
Урогенитальная нейссерияльная инфекция (гонорея)	Neisseria gonorrhoeae
Герпетическая инфекция 1 и 2 типов	Herpes simplex 1 и 2
Эндогенная бактериальная инфекция: ❖ урогенитальный анаэробноз ❖ урогенитальный аэробноз (в т.ч. урогенитальная микоплазменная инфекция)	Эндогенная условно-патогенная микрофлора: бактерии (в т.ч. <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>)

Репродуктивно значимая половая инфекция, формирующая бесплодие



Первичное инфицирование экзогенными патогенами (половой контакт)



Нарушение соотношения облигатной и факультативной составляющих резидентной (постоянной) микробиоты



Дисбиоз (дисбактериоз) влагалища



Вагинит*



Воспалительные очаги в других органах мочеполовой системы*



Воспалительные очаги в органах других систем**



Бесплодие

Этапность формирования урогенитальной экзо-эндогенной инфекции у женщин

[Рищук С.В., Кахиани Е.И. и др., 2015; 2016].

*местная, негенерализованная ЭИ;
**генерализованная ЭИ.

Бактериемия

Антигенемия

Патогенез репродуктивных нарушений у женщин при инфекционном процессе



- ❑ Трубно-перитонеальные механизмы
- ❑ Овариальные (эндокринные) механизмы
- ❑ Маточные механизмы

Трубно-перитонеальные механизмы

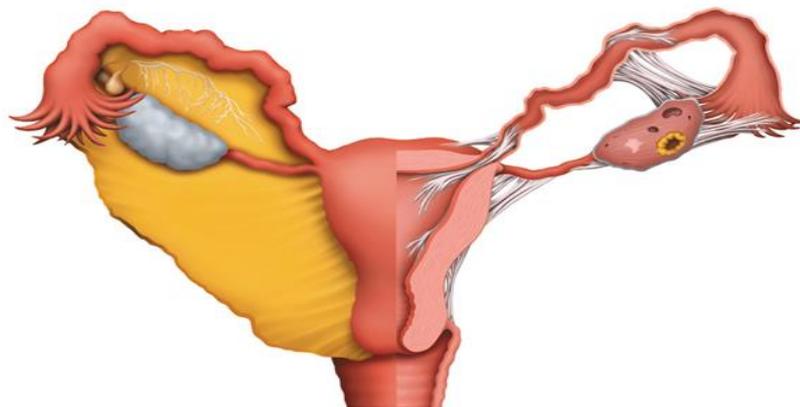
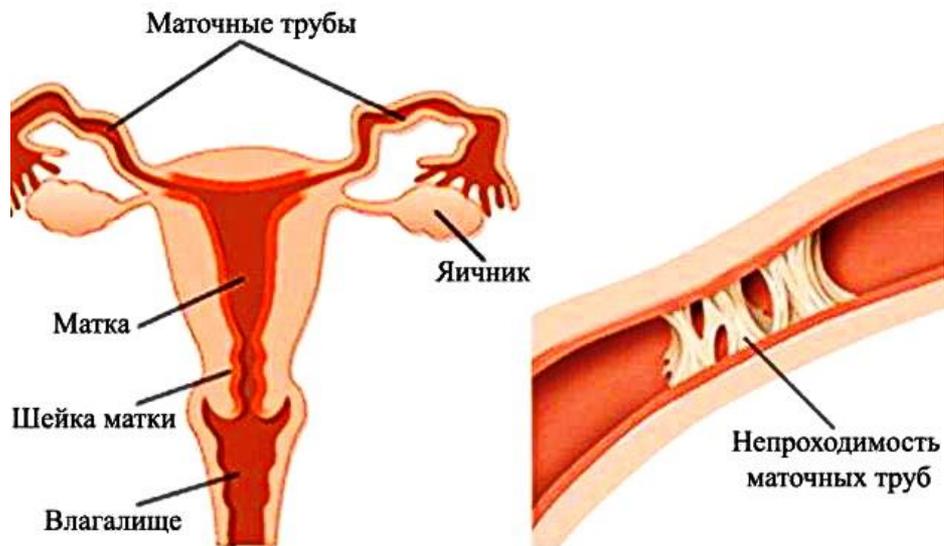
- **Органические нарушения проходимости маточных труб за счет воспалительного процесса после:**
 - ❖ **оперативных вмешательств на матке, придатках, кишечнике (в том числе аппендэктомии)**
 - ❖ **инвазивных диагностических и лечебных процедур (ГСГ, кимопертубация, гидротубация, диагностические выскабливания)**
 - ❖ **абортов и родов**

в виде:

- **полной непроходимости труб для сперматозоидов за счет сальпингита, осложненного спаечным процессом**
- **дефимбрилизации проходимых труб за счет сальпингита**

- **Функциональные нарушения проходимости маточных труб за счет воспалительного процесса:**
 - ❖ **локальное накопление биологически активных веществ (простогландинов, тромбксана А₂, ИЛ и др.)**

Непроходимость маточных труб



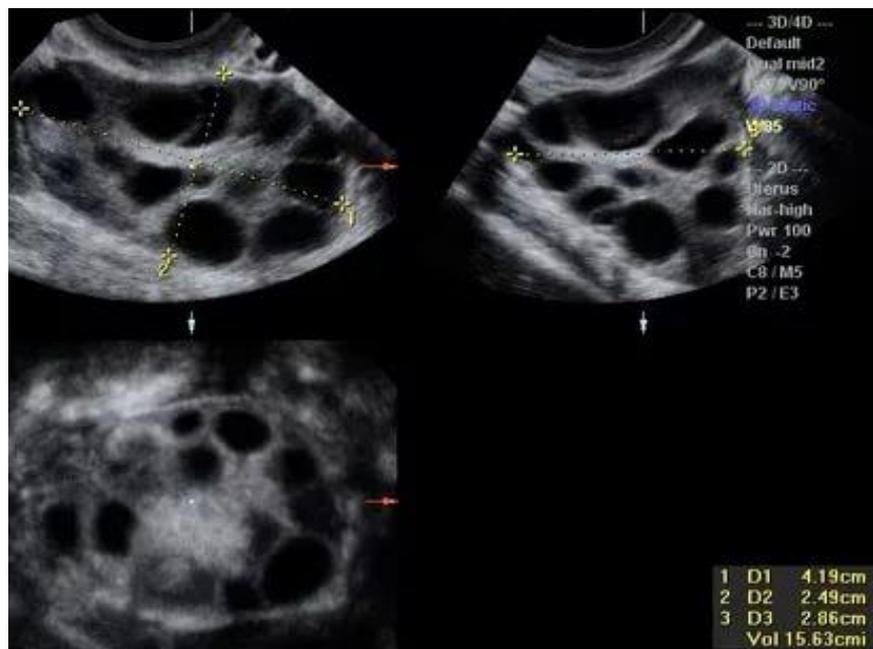
Овариальные (эндокринные) механизмы

Овуляторные нарушения и снижение функции желтого тела при воспалительном процессе в яичниках:

- ❑ **Нарушение адекватной рецепции в яичниках к ФСГ и ЛГ, а также паракринных механизмов за счет оофорита, в результате которых формируется:**
 - ановуляция в виде атрезии или персистенции фолликула (вторичное кистозное изменение яичников)
 - недостаточность желтого тела при наличии овуляции (НЛФ-синдром)
 - лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром)

- ❑ **Нарушение стероидогенеза в яичниках, как проявление гипергонадотропного гипогонадизма с нарушением роста и созревания эндометрия:**
 - отсутствие nidации оплодотворенной яйцеклетки и плацентации — из-за снижения выработки прогестерона и неадекватного его воздействия на эндометрий

Кистозное изменение яичников (атрезия фолликулов)



Маточные механизмы

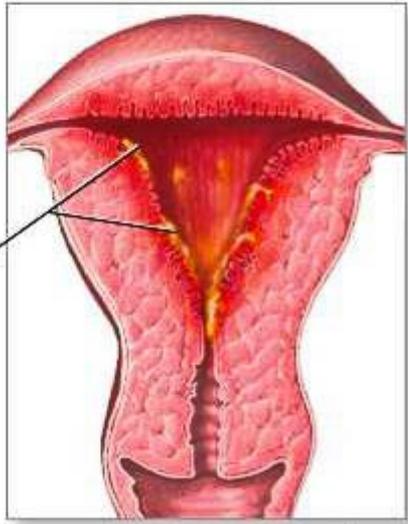
Нарушение созревания эндометрия при воспалительных процессах:

- ❑ **Нарушение роста и созревания эндометрия за счет нарушения рецепции к половым стероидам при эндометрите (нарушение нидации и плацентации)**
- ❑ **Нарушение нидации и плацентации за счет спаечного процесса как осложнения хронического эндометрита**
- ❑ **Изменение цервикальной слизи при эндоцервицитах.**

Endometritis



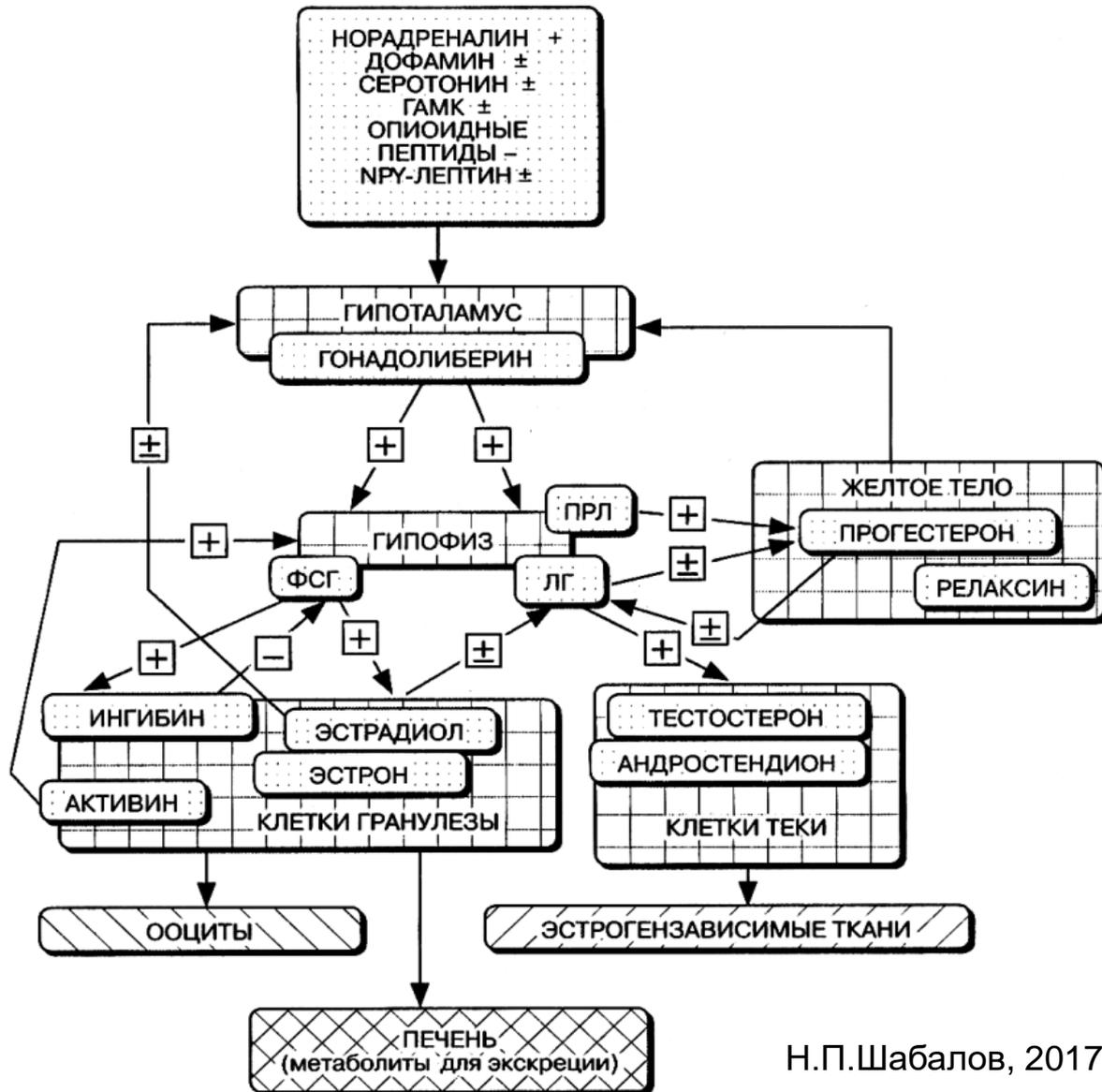
Inflammation and infection of the endometrium (the lining of the uterus)



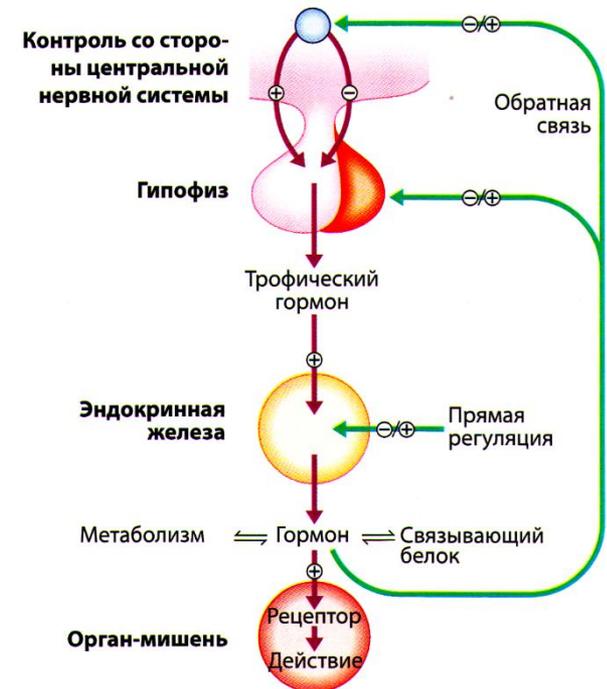
Эндометрит



Эндокринное бесплодие у женщин



Типичная эндокринная ось



В основе эндокринного бесплодия:

- ❑ Синдром ановуляции
- ❑ Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ-синдром)
- ❑ Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром)

Все выше названные синдромы приводят к гормональному дисбалансу (абсолютная или относительная гиперэстрогемия, гиперандрогемия) с нарушением:

- ❖ сократительной активности маточных труб (гипертонусу, гипотонусу, дискоординации) без очевидных анатомо-морфологических изменений
- ❖ пролиферативных процессов в эндометрии и секреторной трансформации эндометрия
- ❖ качества эндоцервикальной слизи

Механизмы формирования эндокринного бесплодия:

Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе (гипогонадизм)

Гипогонадизм (яичниковая недостаточность) — патологическое состояние, клиническая картина которого обусловлена **фолликулярной недостаточностью** и, в связи с этим, стойким, часто необратимым **снижением синтеза** яичниками **половых стероидов** или **ослаблением их действия**.

Гипогонадизм характеризуется недоразвитием половых органов, вторичных половых признаков и, как правило, бесплодием.

Разновидности гипогонадизма (гипофункции яичников)

ГИПОГОНАДИЗМ (ГИПОФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ)

Гипергонадотропный

Гипогонадотропный

Нормогонадотропный

Гипоталамического генеза

Гипофизарного генеза

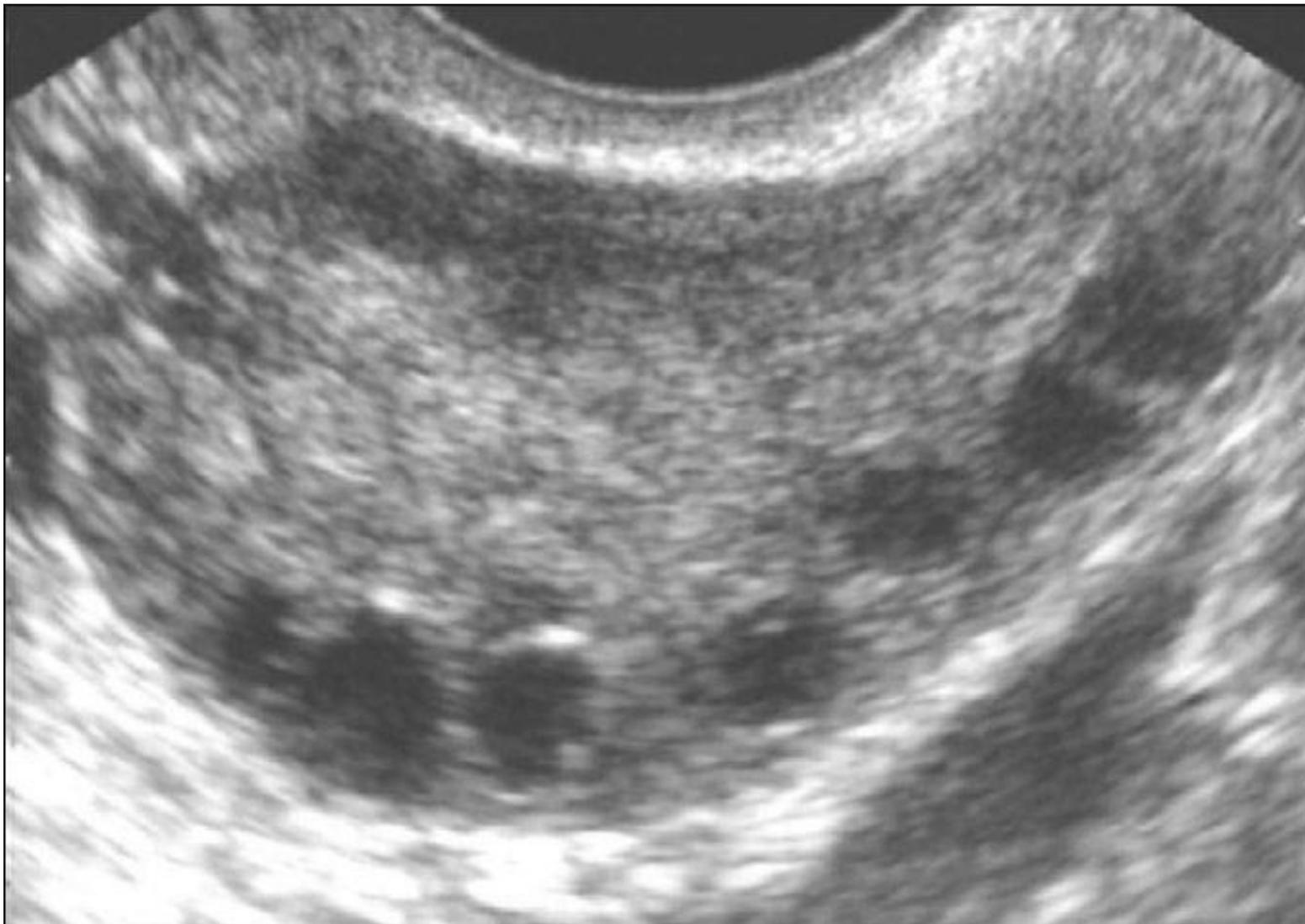
Врождённая недостаточность

Приобретенная недостаточность

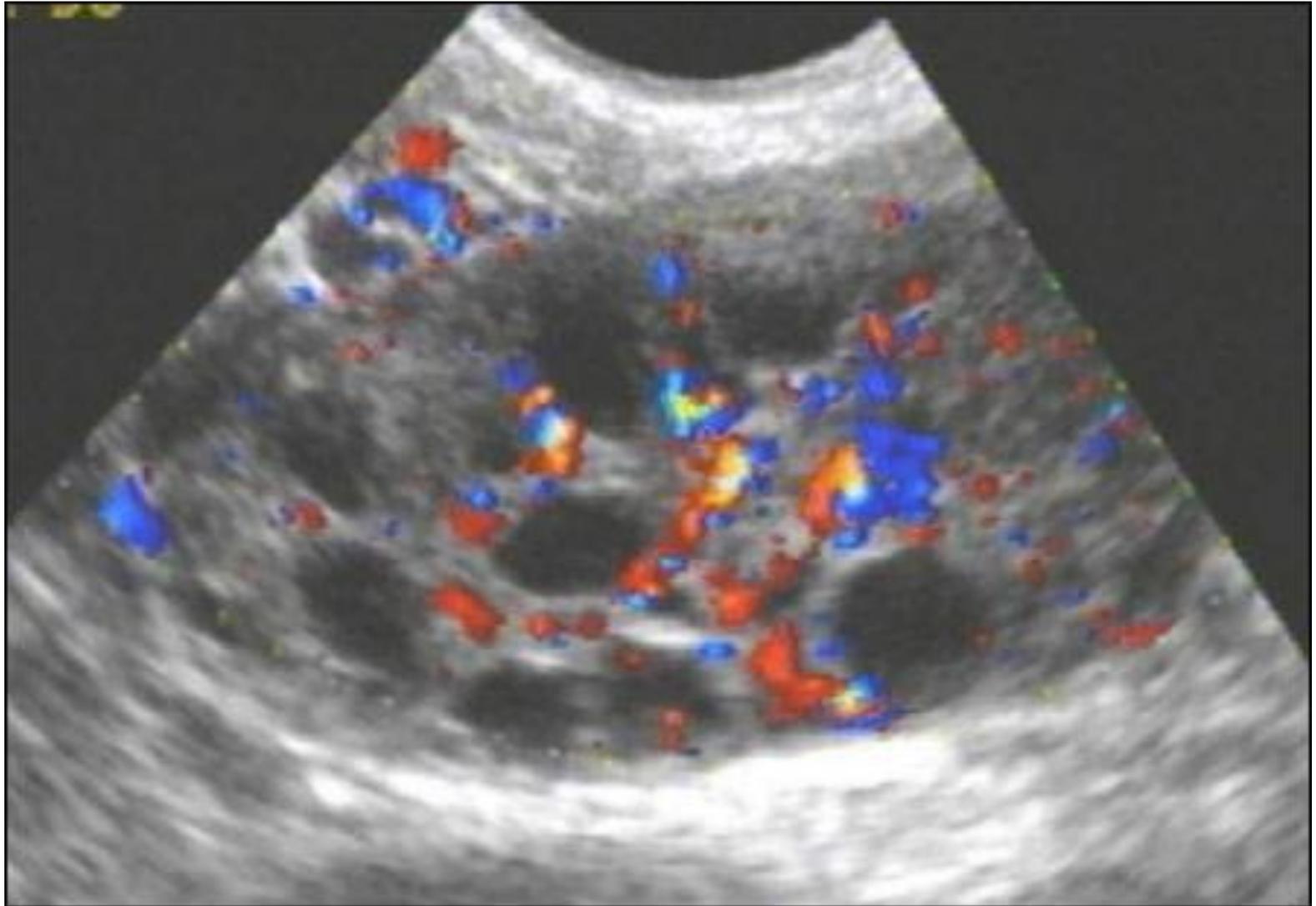
Разновидности гипогонадизма

- ❑ **Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм** развивается как результат врожденных или приобретенных нарушений функции яичников. Его отличительным признаком является снижение циркуляции продуцируемых яичниками гормонов (эстрогена и прогестерона) при значительном возрастании уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) как результат реализации механизма отрицательной обратной связи.
- ❑ **Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм** - изолированное снижение секреции одного из гонадотропинов (ФСГ или ЛГ) или снижение продукции одновременно ФСГ и ЛГ как результат врожденного или приобретенного поражения гипофиза.
- ❑ **Гипогонадотропный (третичный) гипогонадизм** - изолированное снижение секреции одного из гонадотропинов (ФСГ или ЛГ) или снижение продукции одновременно ФСГ и ЛГ как результат врожденного или приобретенного поражения гипоталамуса в виде нарушения секреции гонадолиберина.

**Кистозное изменение яичников
(атрезия фолликулов при СПКЯ)**



Кистозное изменение яичников при доплерографии (атрезия фолликулов)



Песистирующие фолликулы (при синдроме ГСЯ)



Лютеинизация неовулировавшего доминантного фолликула



Неинфекционные и неэндокринные причины бесплодия у женщин

Маточные формы бесплодия:

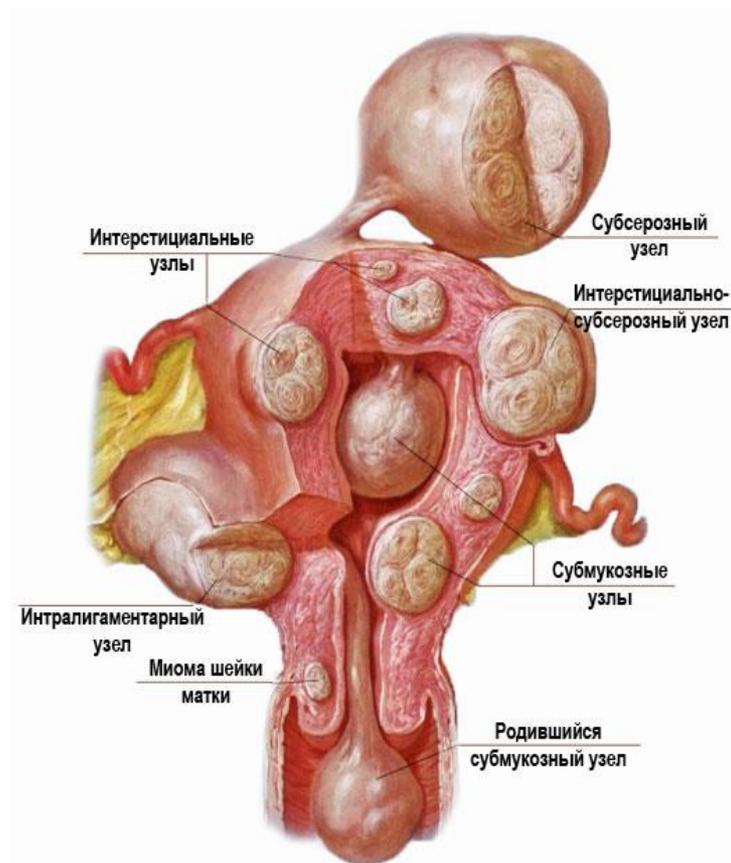
- гиперпластические процессы эндометрия
- миома матки
- эндометриоз (аденомиоз)
- синехии (синдром Ашермана)
- специфический туберкулёзный эндометрит
- пороки развития матки (в т.ч. синдром Рокитанского-Кюстнера-Хаузера)
- аномалии положения матки
- инородные тела матки
- патология шейки матки (цервикальные факторы бесплодия)

Миома матки

Миома матки (лейомиома)

- муноклональный
гормоночувствительный
пролиферат, состоящий из
фенотипически измененных
гладкомышечных клеток
миометрия.

- ❖ Миомы могут составлять 2–10% всех причин бесплодия в результате сдавления фаллопиевых труб, или из-за нарушения имплантации эмбриона.

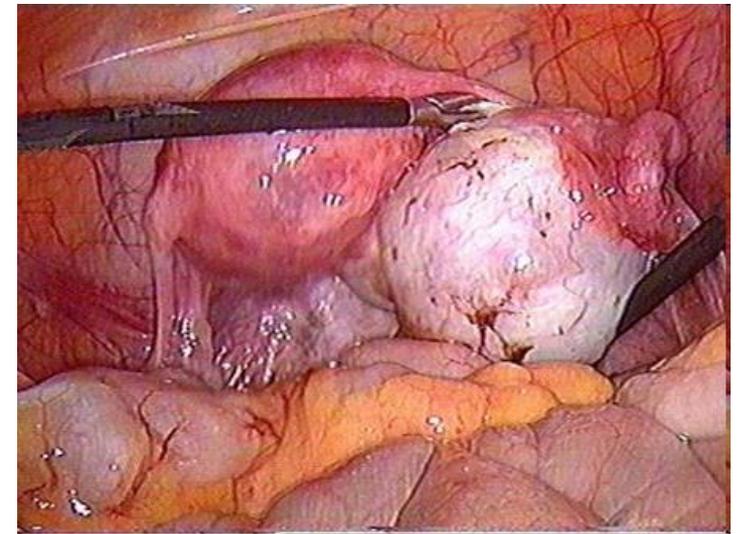
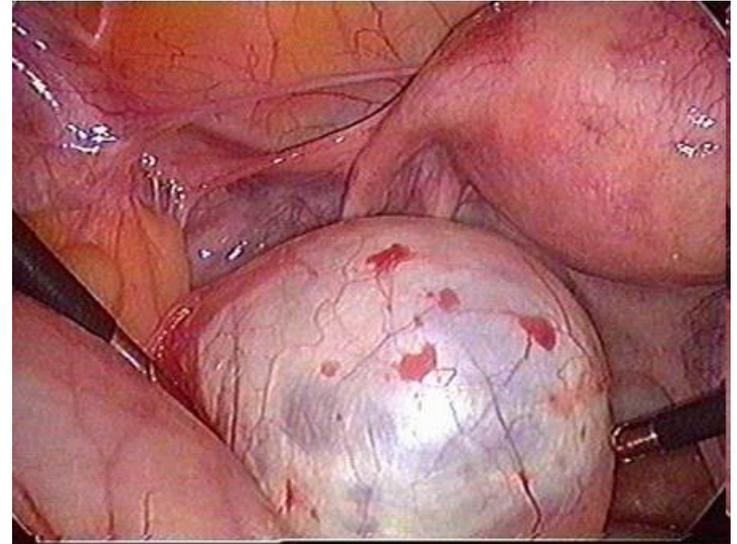


Причины infertility при миоме

- ❑ **Относительная прогестероновая недостаточность, нарушающая процесс nidации оплодотворенной яйцеклетки.**
- ❑ **Наиболее частое сочетание бесплодия с субмукозной и интерстициальной форм миомы матки с центрипетальным ростом:**
 - ❖ **деформации полости матки**
 - ❖ **механические препятствия для успешной nidации оплодотворённой яйцеклетки.**

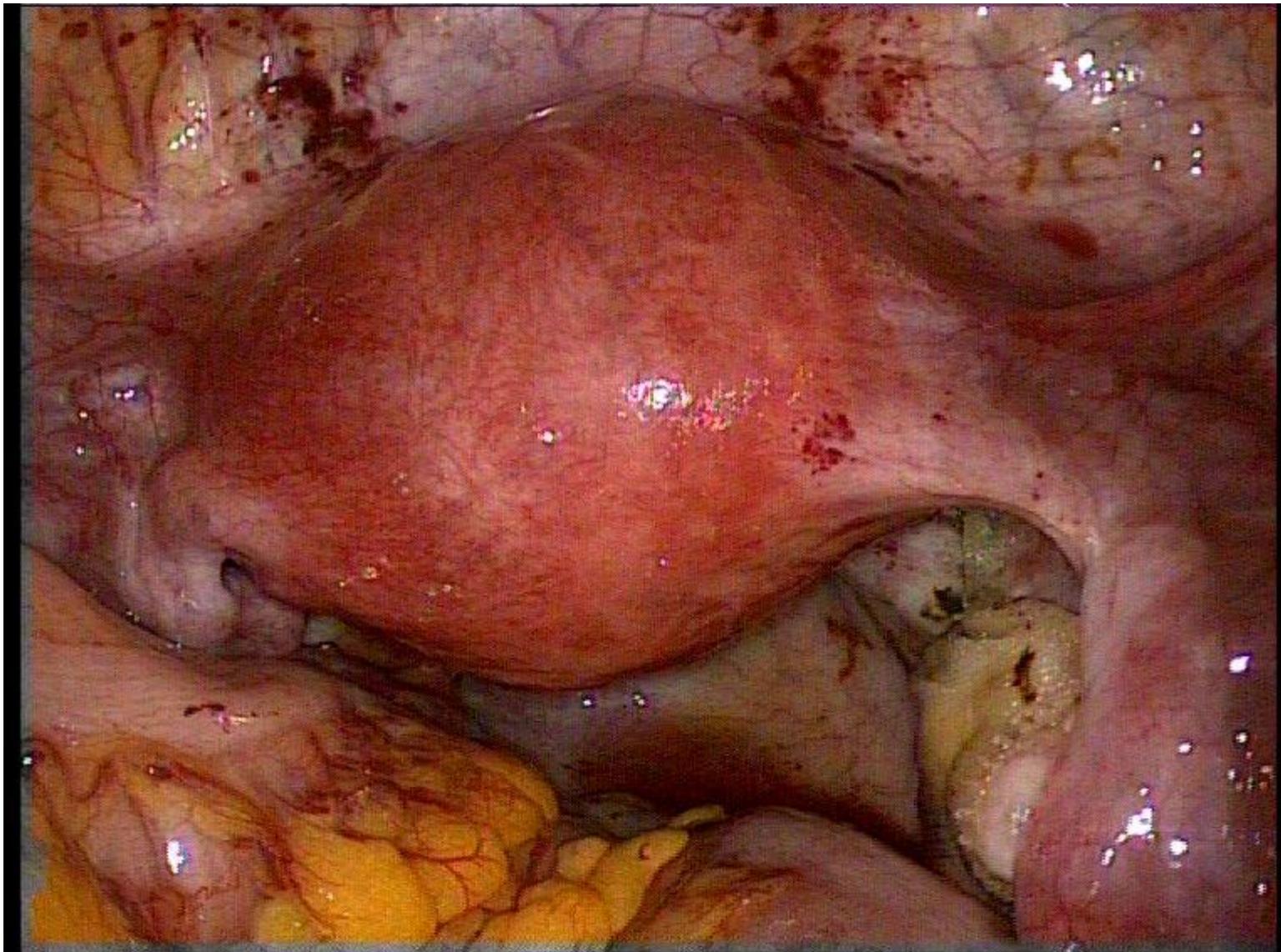
Эндометриоз и бесплодие

Дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся присутствием эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастанием. Это разрастание сходной по морфологическому строению с эндометрием ткани за пределами обычной его локализации т.е. за пределами полости матки.



- Среди фертильных женщин эндометриоз диагностируют примерно у 6-7 %
- Среди пациенток, страдающих бесплодием частота эндометриоза может достигать 20-48 %

Эндоскопическая картина эндометриозидных гетеротопий у пациентки с бесплодием, ассоциированным с НГЭ [Толибова Г.Х., 2018]



Причины infertility при эндометриозе

1. Трубные механизмы

- Органические поражения маточных труб, характеризующиеся непроходимостью на фоне спаек и сдавления патологическими эндометриоидными образованиями.
- Функциональные нарушения сократительной активности маточных труб (гипертонус, гипотонус, дискоординация) за счёт локального накопления медиаторов воспаления и цитокинов (простогландинов, тромбксана А2, ИЛ-ов и др.), образующихся в очагах эндометриоидных гетеротопий, и их воздействия на маточные трубы; а также на фоне гормонального дисбаланса (постоянной относительной гиперэстрогении, в сочетании с прогестероновой недостаточностью во второй фазе цикла).

2. Перитониальные механизмы

- Возникает на фоне эндометриоза при спаечном процессе в малом тазу, под влиянием локального воспаления в области эндометриоидных гетеротопий.

3. Эндокринные механизмы

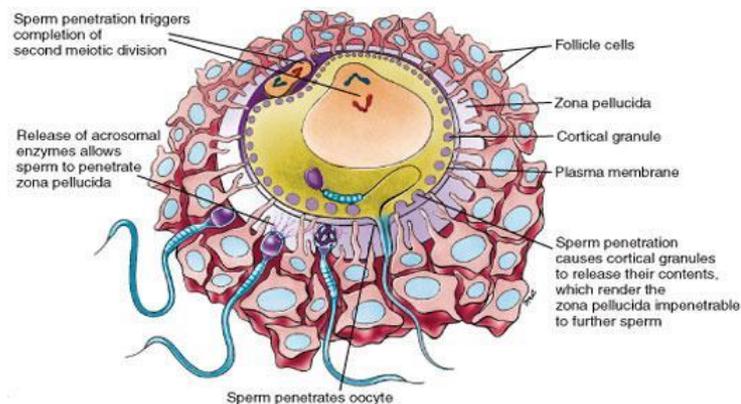
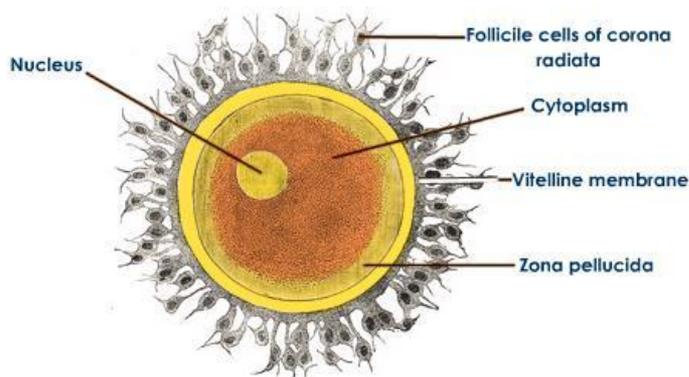
- Характеризуется ановуляцией, НЛФ, синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула на фоне неадекватного функционирования оси «гипоталамус-гипофиз-яичники».
- Обуславливается дисбалансом женских половых стероидов (абсолютным и относительным повышением эстрогенов), потенцированием образования пролактина, которые нарушают гонадотропиновую регуляцию функции яичников.

4. Иммунные реакции

- ❑ Угнетение процесса имплантации бластоцисты в эндометрий.
- ❑ Поражение сперматозоидов активированными макрофагами.

Иммунологические факторы, приводящие к бесплодию у женщин (иммунное бесплодие)

- ❑ Антиспермальные антитела (антитела к антигенам сперматозоидов) в эндоцервикальной слизи и крови
- ❑ Антиэндометриальные антитела
- ❑ Антиовариальные антитела - антитела к антигенам яичников (в т.ч. к Zona pellucida)
- ❑ Антитела к ХГЧ
- ❑ Антитела к аннексину V
- ❑ Избыточная или недостаточная цитотоксическая активность децидуальных НК-клеток



Антиспермальные антитела

```
graph TD; A[Антиспермальные антитела] --> B[Префертилизационное действие:]; A --> C[Постфертилизационные эффекты:]; B --> D[Снижают подвижность сперматозоидов, нарушают их функциональную активность.]; B --> E[Подавляют проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь.]; B --> F[Подавляют такие этапы подготовки сперматозоида к оплодотворению как капацитация и акросомальная реакция.]; C --> G[Влияют на процесс имплантации бластоцисты]; C --> H[Оказывают эмбриотоксический эффект.];
```

Префертилизационное действие:

- Снижают подвижность сперматозоидов, нарушают их функциональную активность.
- Подавляют проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь.
- Подавляют такие этапы подготовки сперматозоида к оплодотворению как капацитация и акросомальная реакция.

Постфертилизационные эффекты:

- Влияют на процесс имплантации бластоцисты
- Оказывают эмбриотоксический эффект.

Генетические причины бесплодия

[Foresta D. et al., 2001; Мутовин Г.Р., 2010]

1. Гоносомные синдромы (включая мозаичные формы):

- ❖ синдром Шерешевского-Тернера;
- ❖ дисгенезия гонад с низким ростом - кариотипы: 45,X; 45X/46,XX; 45,X/47,XXX; Xq-изохромосома; del (Xq); del (Xp); r(X).

2. Дисгенезии гонад с линией клеток, несущих Y-хромосому:

- ❖ смешанная дисгенезия гонад (45,X/46,XY);
- ❖ дисгенезия гонад при кариотипе 46,XY (синдром Свайера);
- ❖ дисгенезия гонад при истинном гермафродитизме с линией клеток, несущих Y-хромосому или имеющих транслокации между X-хромосомой и аутосомами;
- ❖ дисгенезия гонад при синдроме трипло-Х (47,XXX), включая мозаичные формы.

Генетические причины бесплодия

[Foresta D. et al., 2001; Мутовин Г.Р., 2010]

3. Аутосомные синдромы, обусловленные инверсиями или реципрокными и робертсоновскими транслокациями.

4. Хромосомные aberrации в ооцитах женщин в возрасте старше 35 лет, а также в ооцитах женщин с нормальным кариотипом, у которых 20% ооцитов и более могут иметь хромосомные аномалии.

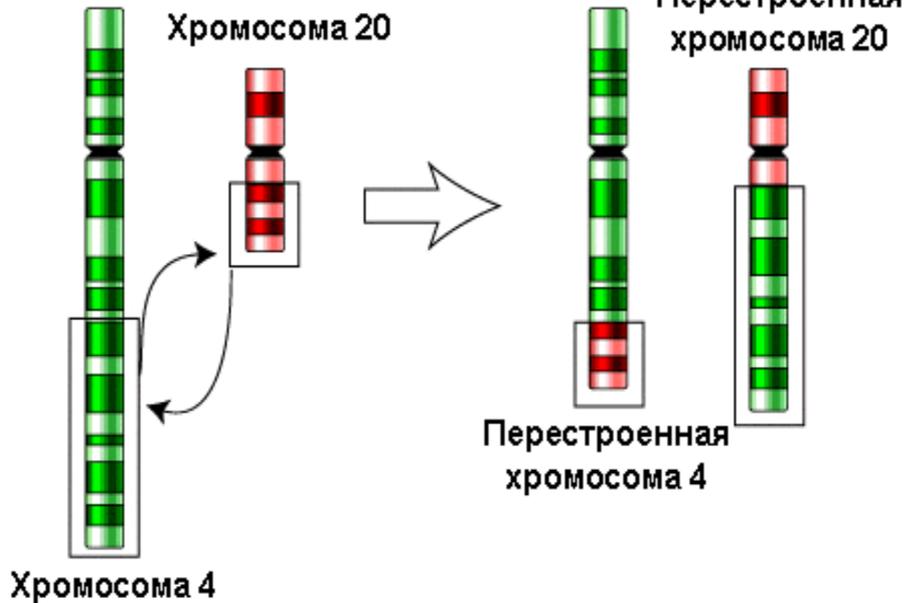
5. Мутации в X-сцепленных генах:

- ❖ полная форма тестикулярной феминизации
- ❖ синдром ломкой X-хромосомы (FRAXA, синдром fraX)
- ❖ синдром Кальмана.

Транслокации

До транслокации

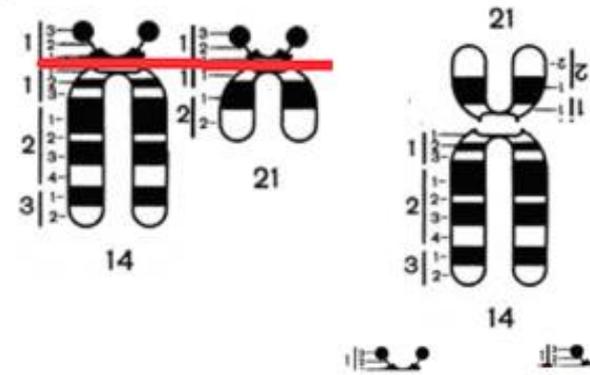
После транслокации



Реципрокная транслокация между хромосомами 4 и 20

Робертсоновская транслокация

45,XX, der(14;21)(q10;q10)



Дериват (14;21)

Робертсоновская транслокация, или центрическое слияние

Генетические причины бесплодия

[Foresta D. et al., 2001; Мутовин Г.Р., 2010]

6. Генетические синдромы, при которых бесплодие является ведущим симптомом:

- ❖ мутации в генах, кодирующих субъединицу ФСГ, рецепторы к ЛГ и ФСГ и рецептор гонадолиберина;
- ❖ синдромы VPES (блефарофимоз, птоз, эпикант), Денис-Дрэша и Фрэзье.

7. Генетические синдромы, при которых бесплодие не является ведущим симптомом:

- ❖ недостаточность ароматической активности; недостаточность ферментов стероидогенеза (21-бета-гидроксилаза, 17-бета-гидроксилаза);
- ❖ бета-талассемия, галактоземия, гемохроматоз, миотоническая дистрофия, муковисцидоз, мукополисахаридозы;
- ❖ мутации гена DAX1;
- ❖ синдром Прадера-Вилли

Вторичное (в том числе метаболическое) бесплодие у женщин - на фоне нарушения в других органах и системах

Группы системных заболеваний, нарушающих обмен веществ и нарушающих функцию яичников:

Эндокринные заболевания, нарушающие обмен веществ:

- сахарный диабет
- заболевания надпочечников
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз)
- ожирение и инсулинорезистентность

Неэндокринная (соматическая) патология:

- заболевания сердечно-сосудистой системы
- заболевания дыхательной системы
- заболевания системы кроветворения
- заболевания пищеварительной системы и печени
- заболевания мочевыделительной системы
- заболевания нервной системы

Заболевания, связанные с системным воздействием экзогенных факторов:

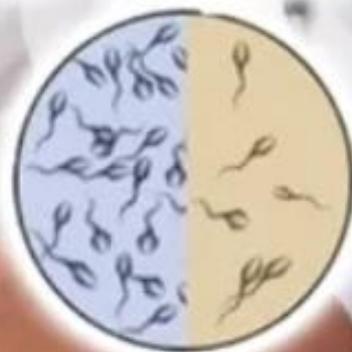
- состояние хронического стресса
- алиментарные факторы (микрэлементозы, гиповитаминозы)
- нарко- и токсикомании

Мужское БЕСПЛОДИЕ

норма 20 млн/мл концентрация
V спермы > 2мл ниже нормы

нормальная патология

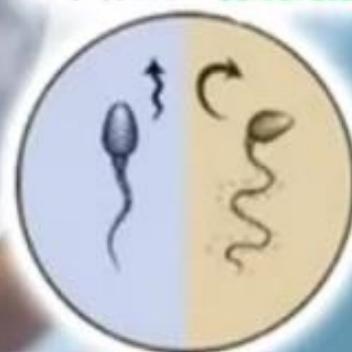
правильное движение
движение вперед
хвотичное
50% от всех



количество



форма



подвижность

Классификации мужского бесплодия

Мужское бесплодие по МКБ10

46 мужское бесплодие (азооспермия, олигоспермия)

I. По уровню поражения репродуктивной системы:

Претестикулярные нарушения - гипогонадотропный гипогонадизм (т. е. патология гипоталамуса и гипофиза)

Тестикулярные нарушения - гипергонадотропный гипогонадизм; посттестикулярные нарушения.

II. С учетом патогенетических факторов:

Секреторное бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными заболеваниями

Экскреторное бесплодие, обусловленное врожденным или приобретенным нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям

Иммунологическое бесплодие

Идиопатическое бесплодие (отсутствуют известные причины)

Классификации мужского бесплодия

III. С учетом причинных факторов:

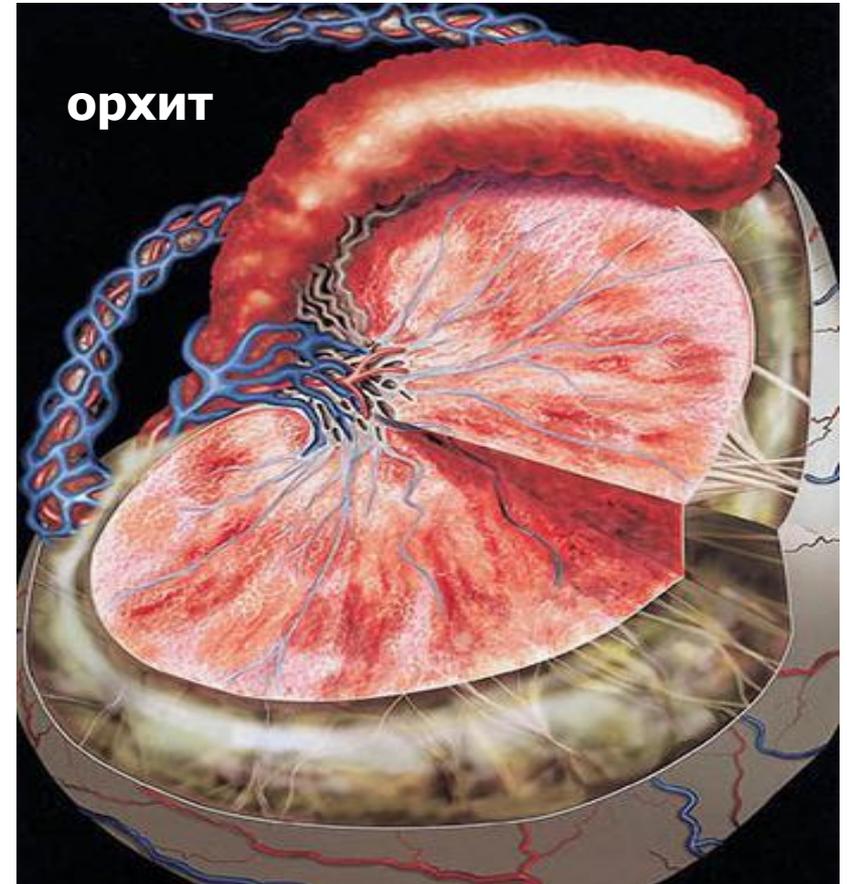
- Инфекции (инфекционное бесплодие)**
- Эндокринопатии (эндокринное бесплодие)**
- Генетическое бесплодие**, связанное с дефектным сперматогенезом и сперматозоидами
- Иммунное бесплодие**
- Вторичное (в том числе метаболическое) бесплодие** (на фоне нарушения в других органах и системах)
- Сочетанное** (сочетание причинных факторов)

Эффекты возбудителей половых инфекций и их эндотоксинов (ЛПС) у мужчин



Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Гогоу М.С., Нилова Л.Ю., Оришак Е.А., Дудниченко Т.А., Душенкова Т.А., Лебедева Е.А., Россолько Д.С. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у мужчин // Вопросы урологии и андрологии, 2019, том 7, №1, С.33-48.

Инфекционное бесплодие у мужчин



Локализация основных воспалительных очагов при бесплодии

Участие патогенов в формировании репродуктивных проблем у мужчин

Ассоциированные с дисбиозом экзогенные патогены

- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Mycoplasma genitalium*

Ассоциированные с дисбиозом эндогенные патогены

- Факультативная резидентная микробиота (бактерии, грибы, вирусы и др.)

- ❖ Баланопостит
- ❖ Уретрит
- ❖ Везикулит
- ❖ Простатит
- ❖ Орхит
- ❖ Эпидидимит

- ❖ Бесплодие
- ❖ Стриктуры
- ❖ Эректильная дисфункция
- ❖ Реактивный артрит

Первичное инфицирование экзогенными патогенами (половой контакт)

Нарушение соотношения облигатной и факультативной составляющих резидентной (постоянной) микробиоты

Дисбиоз (дисбактериоз) уретры

Уретрит*

Воспалительные очаги в других органах мочеполовой системы*

Воспалительные очаги в органах других систем**

Бесплодие

Этапность формирования урогенитальной экзо-эндогенной инфекции у мужчин

*местная, негенерализованная ЭИ
**генерализованная ЭИ

Бактериемия

Антигенемия

Механизмы формирования бесплодия у мужчин [Бухарин О.В. и др., 2006]



Основные причины бесплодия у мужчин при инфекционной патологии

- Количественные и качественные нарушения эякулята (тестикулярные и посттестикулярные нарушения)**
- Невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция)**

Тестикулярные нарушения

Формируются за счёт орхита и включают:

- ❑ **Повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:**
 - ❖ **вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счёт нарушения аутокринных механизмов и рецепции к ФСГ (снижается количество и качество сперматозоидов);**
 - ❖ **вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к ЛГ и снижает выработку тестостерона – формирование гипергонадотропного гипогонадизма (снижается количество и качество сперматозоидов);**

- ❑ **Повреждение сперматозоидов со снижением их качества:**
 - ❖ **факторами патогенности патогенов;**
 - ❖ **за счёт возникновения аутоиммунных реакций при непосредственном участии патогенов**

Посттестикулярные нарушения

Формируются за счёт воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы: в придатках яичка, семявыносящих протоках, семенных пузырьках и предстательной железе.

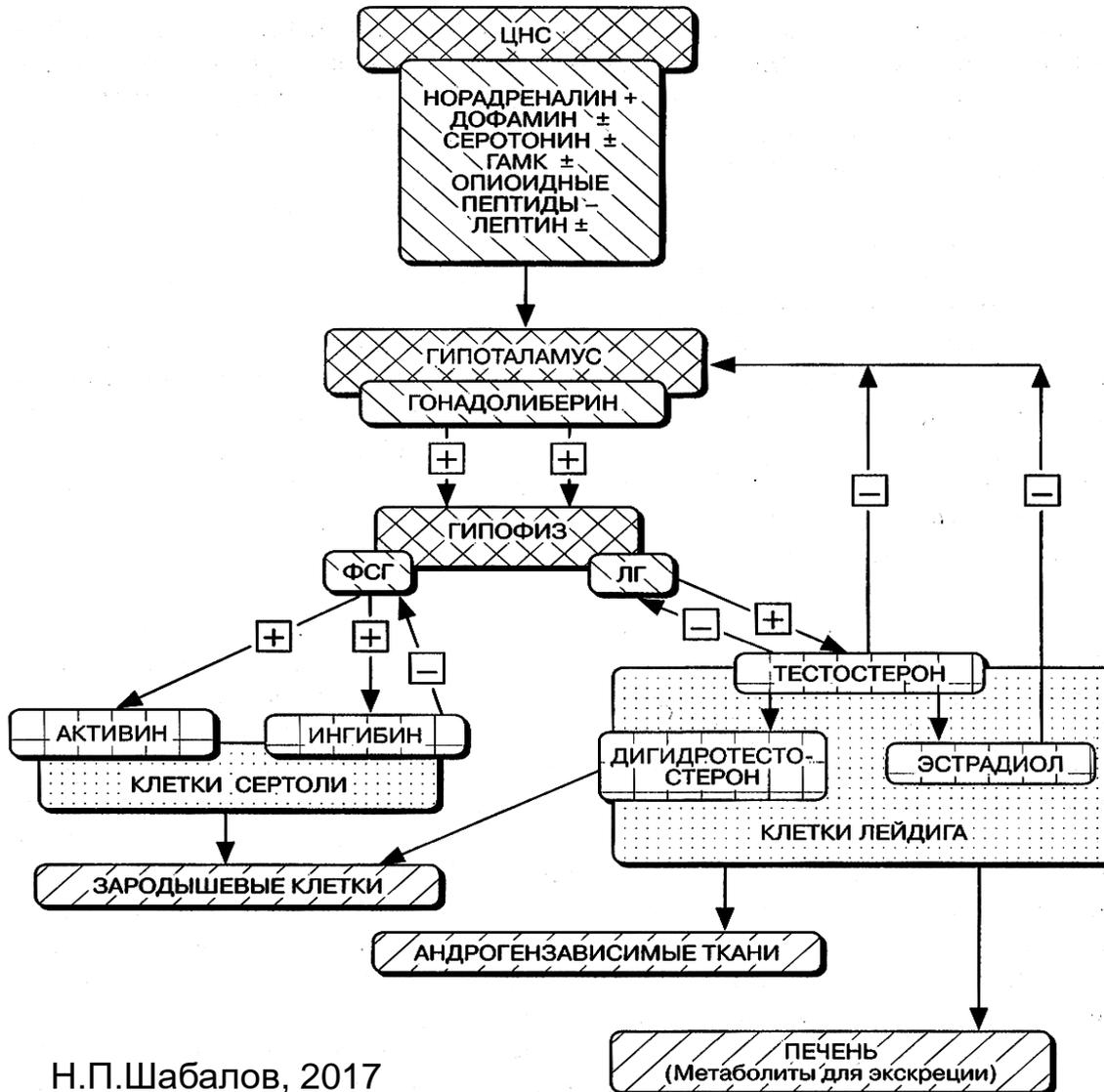
При этом:

- ❖ повреждаются семявыносящие протоки за счёт рубцового процесса и формируется их непроходимость; при этом могут ухудшаться количественные показатели сперматозоидов;**
- ❖ повреждаются непосредственно сперматозоиды факторами патогенности микроорганизмов и за счёт аутоиммунных реакций;**
- ❖ ухудшаются характеристики семенной плазмы за счёт снижения качества экскретов семенных пузырьков и предстательной железы.**

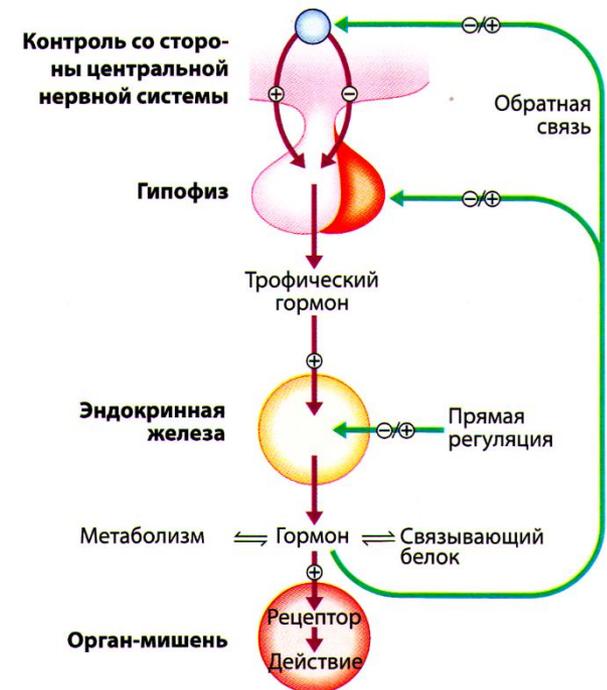
Таким образом, патогенез инфекционного бесплодия у мужчин

- **Возникновение воспалительных очагов**
- **Образование антиспермальных антител**
- **Повреждение сперматозоидов экзо- и эндотоксинами патогенов**
- **Генетические нарушения: влияние токсинов и НК вирусов**

Эндокринное бесплодие у мужчин



Типичная эндокринная ось



Гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)

Патологическое состояние, характеризующееся изолированным стойким, часто необратимым снижением в организме уровня андрогенов (гипоандрогенемия) или ослаблением их действия **в сочетании с нарушением сперматогенеза или без него**

Разновидности гипогонадизма

- ❑ **Первичный гипогонадизм** развивается как результат врожденных или приобретенных нарушений функции яичек; его отличительным признаком является снижение циркуляции продуцируемых яичками гормонов (тестостерона и ингибина) при значительном возрастании уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) как результат реализации механизма отрицательной обратной связи. Поэтому первичный гипогонадизм называется **гипергонадотропным**.
- ❑ Изолированное снижение секреции одного из гонадотропинов (ФСГ или ЛГ) или снижение продукции одновременно ФСГ и ЛГ рассматривается как результат врожденного или приобретенного поражения гипофиза (**вторичный гипогонадизм**) или гипоталамуса (**третичный гипогонадизм**). Две последние формы характеризуются снижением секреции гонадотропинов и их объединяют под названием **гипогонадотропный гипогонадизм**.

Разновидности гипогонадизма (гипофункции яичек)



**Генетическое бесплодие,
связанное с дефектным
сперматогенезом и
сперматозоидами**

Локализация и эффекты генных дефектов, влияющих на подвижность сперматозоидов, капацитацию и взаимодействие с яйцеклеткой

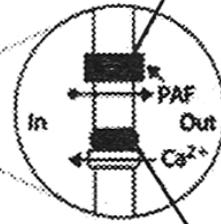
Фертилин: недостаточность субъединиц фертилина- α и β или белка-чаперона калмегина ведет к нарушению транспорта в фаллопиевых трубах и связывания сперматозоида с zona pellucida и плазматической мембраной ооцита

Кислая сфингомиелиназа (ASM): недостаток ведет к повреждению наружной и акросомальной мембран сперматозоидов, деполяризации митохондриальной мембраны и в результате – нарушению подвижности и капацитации

Анион-проводящий трансмембранный митохондриальный протеин (VDAC): необходим для стабильности аксонемы и подвижности жгутика

Тестикулярная форма ангиотензин-превращающего фермента (tACE): способствует высвобождению гликозил-фосфатидил-инозитол-связанного фермента, который взаимодействует с эпителием семявыносящего тракта и zona pellucida

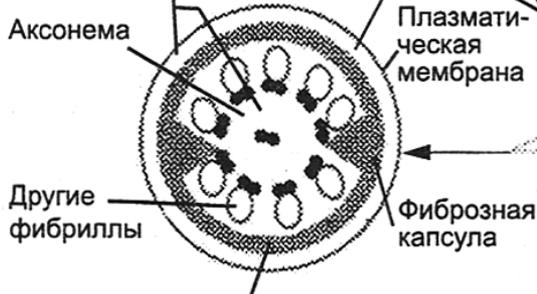
Рецептор фактора активации тромбоцитов (PAF): является аутокринным медиатором капацитации



Bin 1b: β -дефенсин, экспрессирующийся в хвосте эпидидимуса. Активирует L-тип кальциевых каналов

Ca²⁺-зависимая АТФаза плазматической мембраны (PMCA4): необходима для выведения из клетки кальция при гиперактивации; недостаточность вызывает конденсацию митохондрий

CatSper1/CatSper2: регулируют Ca²⁺-зависимые трансмембранные каналы; необходимы для гиперактивации



А-киназа фиксирующий протеин (AKAP4): опорный белок для локализации компонентов сигнального и гликолитического пути фиброзной капсулы, в т.ч. цАМФ-зависимой киназы. Играет важную роль в обеспечении подвижности сперматозоидов

Иммунное бесплодие у мужчин

В норме иммунологическая толерантность яичка обусловлена:

- ❖ наличием гематотестикулярного барьера
- ❖ иммуносупрессивной активностью клеток Сертоли

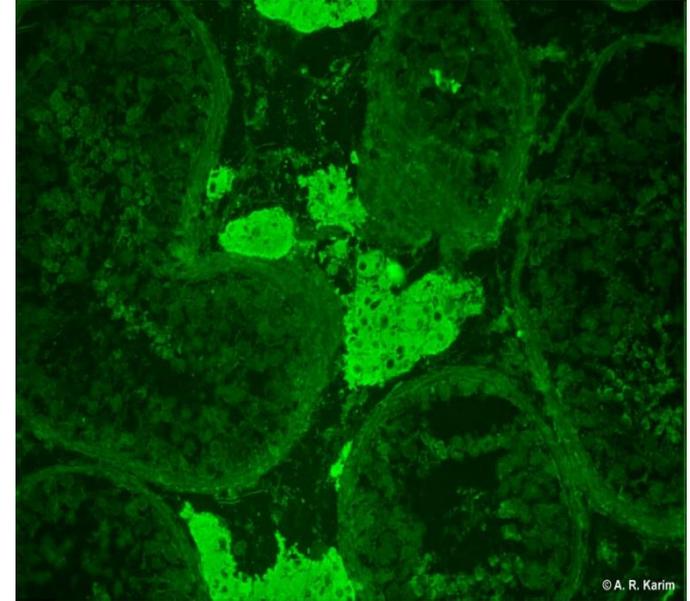
❑ Антиспермальные антитела - антитела к антигенам сперматозоидов (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE):

- ❖ спермоиммобилизирующие
- ❖ спермоагглютинирующие
- ❖ спермолизирующие

❑ Антитела к ткани яичек.

Степень нарушения фертильности зависит от:

- ❖ класса антиспермальных АТ
- ❖ количества антител в секретах
- ❖ плотности покрытия поверхности сперматозоида
- ❖ точки приложения действия АТ на сперматозоид



Антитела к клеткам яичек
(Лейдига, Сертоли)
– вызывают нарушение функции
половых желёз

Влияние антиспермальных АТ на репродуктивную функцию в пределах бесплодной пары

- 1. Нарушение сперматогенеза, приводящее к олиго-, терато- и азооспермии.**
- 2. Снижение и/или подавление подвижности сперматозоидов:**
 - агглютинация в семенной плазме
 - нарушение миграции через канал шейки матки, саму матку и маточные трубы
 - деструкция сперматозоидов в половых органах женщины посредством воздействия активированного комплемента
- 3. Подавление процесса взаимодействия гамет:**
 - капацитации и акросомальной реакции
 - связывания и пенетрации
 - слияния сперматозоида с ооцитом
 - слияния пронуклеусов
- 4. Трубно-перитонеальный фактор:**
 - наличие антиспермальных АТ в маточных трубах
 - присутствие АТ в перитонеальной жидкости
 - нарушение перистальтики маточных труб
- 5. Блокирование процесса имплантации эмбриона.**

Вторичное (в том числе метаболическое) бесплодие у мужчин - на фоне нарушения в других органах и системах

Группы системных заболеваний, нарушающих обмен веществ и нарушающих функцию яичек:

Эндокринные заболевания, нарушающие обмен веществ:

- сахарный диабет
- заболевания надпочечников
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз)
- ожирение и инсулинорезистентность

Неэндокринная (соматическая) патология:

- заболевания сердечно-сосудистой системы
- заболевания дыхательной системы
- заболевания системы кроветворения
- заболевания пищеварительной системы и печени
- заболевания мочевыделительной системы
- заболевания нервной системы

Заболевания, связанные с системным воздействием экзогенных факторов:

- состояние хронического стресса
- алиментарные факторы (микрэлементозы, гиповитаминозы)
- нарко- и токсикомании

Принципы диагностики бесплодия

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

Субъективный статус (*Status subjektivus*)

I. Жалобы.

II. Анамнестические данные:

- 1. Анамнез настоящего заболевания.**
- 2. Гинекологический анамнез (характеристика менструального цикла, беременностей с исходами, гинекологических заболеваний).**
- 3. Анамнез жизни (характеристика социально-экономических условий труда и быта, вредных факторов; становление пубертата; особенности половой жизни; наличие соматической негинекологической патологии).**
- 4. Эпиданамнез (инфекционные заболевания, контакты с инфекционными больными, парентеральные введения препаратов, нахождение в эпидемических зонах).**
- 5. Наследственность.**
- 6. Аллергии.**

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

Объективный статус (*Status objektivus*)

I. Общее физикальное обследование:

1. Антропометрия и типобиологическая оценка.
2. Оценка выраженности и типа распределения подкожной жировой клетчатки.
3. Осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек.
4. Оценка стигм дисэмбриогенеза.
5. Оценка степени оволосения.
6. Оценка полового развития.

II. Оценка органов и систем:

1. Состояния подкожных лимфатических узлов.
2. Состояния костно-мышечной системы.
3. Состояния щитовидной железы.
4. Состояния молочных желез.
5. Центральной и периферической нервной системы.
6. Зрения и слуха.
7. Сердечно-сосудистой системы.
8. Дыхательной системы.
9. Системы пищеварения.
10. Мочевыделительной системы.
11. Репродуктивной системы.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

Объективный статус (*Status objektivus*)

III. Лабораторные исследования:

1. Инфекционный скрининг.
2. Гормональный скрининг (с гормональными пробами).
3. Иммунологический скрининг.
4. Генетический скрининг.

IV. Инструментальные исследования:

1. Кольпоскопия и кольпомикроскопия.
2. Раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и эндометрия.
3. УЗИ органов малого таза, щитовидной железы и молочных желез.
4. Гистероскопия, эхогистеросальпингоскопия.
5. Диагностическая лапароскопия.
6. Кимопертубация.
7. Рентгенологические методы исследования:
 - гистеросальпингография;
 - рентгенографическое исследование черепа и области турецкого седла;
 - компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ);
 - маммография.
8. Радионуклидное сканирование и динамическая сцинтиграфия матки и маточных труб.
9. Исследование аспирата из полости матки.

V. Тесты функциональной диагностики (оценка овуляции).

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Субъективный статус (*Status subjektivus*)

I. Жалобы.

II. Анамнестические данные:

1. Анамнез настоящего заболевания.
2. Урологический анамнез (состояние эрекции и эякуляции, урологические заболевания).
3. Анамнез жизни (характеристика особенностей становления пубертата, условий жизни, половой жизни, соматической неврологической патологии).
4. Эпиданамнез (инфекционные заболевания, контакты с инфекционными больными, парентеральные введения препаратов, нахождение в эпидемических зонах).
5. Наследственность.
6. Аллергии.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Объективный статус (*Status objektivus*)

I. Физикальное исследование:

1. Антропометрия и типобиологическая оценка.
2. Оценка выраженности и типа распределения подкожной жировой клетчатки.
3. Осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек.
4. Оценка стигм дисэмбриогенеза.
5. Оценка степени оволосения.
6. Оценка полового развития.

II. Оценка эректильной и эякуляторной функций (анкеты и опросники).

III. Оценка органов и систем:

1. Состояния подкожных лимфатических узлов.
2. Костно-мышечной системы.
3. Щитовидной железы.
4. Оценка области грудных желез (гинекомастии).
5. Центральной и периферической нервной системы.
6. Зрения и слуха.
7. Сердечно-сосудистой системы.
8. Дыхательной системы.
9. Системы пищеварения.
10. Мочевыделительной системы.
11. Репродуктивной системы.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Объективный статус (*Status objektivus*)

IV. Лабораторные исследования:

- 1. Исследование эякулята (спермограмма, актосомальной реакции сперматозоидов, определение уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте — CP-тест).**
- 2. Цитологическое исследование секрета предстательной железы и семенных пузырьков.**
- 3. Инфекционный скрининг.**
- 4. Гормональный скрининг (с гормональными пробами).**
- 5. Иммунологический скрининг.**
- 6. Генетический скрининг.**

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 2010.

WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen

FIFTH EDITION



WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed.

Previous editions had different title : WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction.

1.Semen - chemistry. 2.Semen - laboratory manuals. 3.Spermatozoa - laboratory manuals. 4.Sperm count. 5.Sperm-ovum interactions - laboratory manuals. 6.Laboratory techniques and procedures - standards. 7.Quality control. 1.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 154778 9

(NLM classification: QY 190)

© World Health Organization 2010

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel. +41 22 791 3264, fax. +41 22 791 4857, e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications—whether for sale or for noncommercial distribution—should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806, e-mail: permissions@who.int).

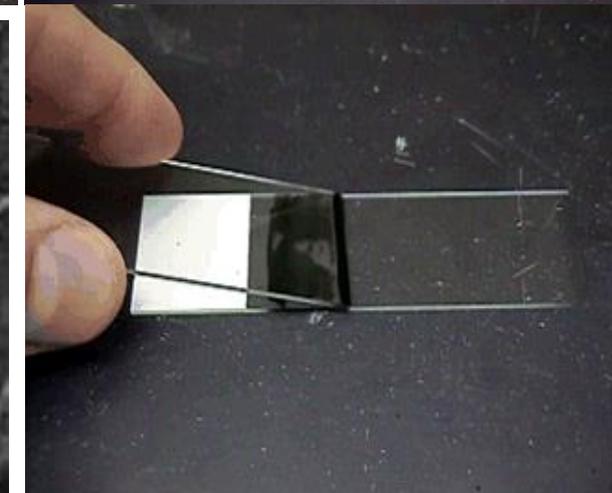
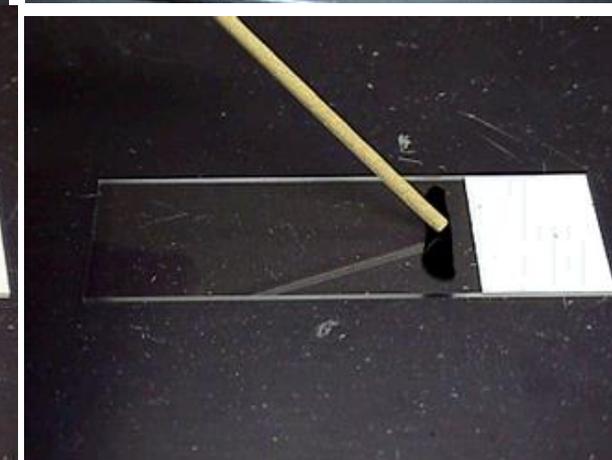
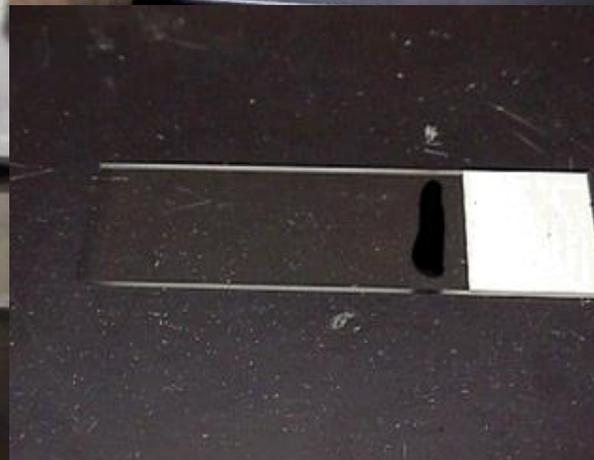
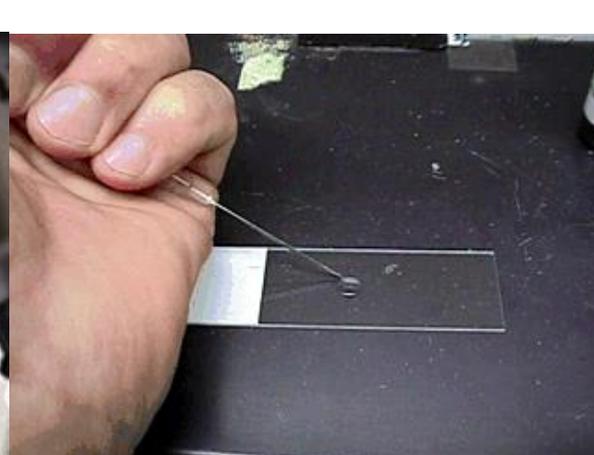
The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

Printed in Switzerland.

Cover photo: courtesy of C. Brazil



Нормальные значения параметров эякулята (ВОЗ, 2010 г.)

Показатель	Значение
Объем эякулята (мл)	1,5 мл и более
Общее количество сперматозоидов (млн)	39 млн. и более
Концентрация сперматозоидов (млн в 1 мл)	15 млн. и более
Общая подвижность сперматозоидов (%)	40% и более
Сперматозоидов с прогрессивным движением (%)	32% и более
Жизнеспособность (%)	58% и более
Морфология: нормальных форм (%)	4% и более

Терминология (основная)

(Методические указания ВОЗ, 2010)

- **Нормозооспермия** - показатели спермы соответствуют нормальным.
- **Олигозооспермия** - концентрация сперматозоидов менее 15 млн/мл.
- **Тератозооспермия** - нормальных форм сперматозоидов менее 4% при неизменённых показателях общего количества и доли подвижных форм.
- **Астенозооспермия** - подвижность сперматозоидов менее 32% категории А или менее 40% категории А+В при нормальных показателях количества и морфологии сперматозоидов.
- **Олигоастенотератозооспермия** - сочетания трёх вариантов патозооспермии.
- **Азооспермия** - сперматозоиды в сперме отсутствуют.
- **Аспермия** - отсутствие спермы как таковой (объём спермы 0 мл).

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Объективный статус (*Status objektivus*)

V. Инструментальные исследования:

1. УЗИ органов мошонки и простатовезикулярного комплекса.
2. Уретроскопия.
3. Дуплексное сканирование сосудов полового члена.
4. Измерение ночной тумесценции полового члена.
5. Морфометрия наружных половых органов.
6. Рентгенологические методики:
 - кавернозометрия и кавернозография;
 - магнитно-резонансная томография органов мошонки, брюшной полости и черепа.
7. Диагностические андрологические операции:
 - биопсия яичка;
 - ревизия паховых каналов;
 - дуктография;
 - ревизия органов мошонки.
8. Термография органов мошонки (дистанционная или контактная).

Принципы лечения, исходя из причин бесплодия

- **Инфекции (инфекционное бесплодие)** - этиотропная терапия (антибиотики, бактериофаги, пробиотики, иммунокоррекция и др.)
- **Эндокринопатии (эндокринное бесплодие)** - гормонотерапия
- **Генетические нарушения** - этиотропное лечение не разработано, однако возможна заместительная гормонотерапия, хирургическое лечение и ВРТ
- **Другие причины бесплодия** - хирургическое лечение и ВРТ
- **Сочетание выше указанных причин** - сочетание выше указанных методов

Таким образом, лечение бесплодия - это лечение причины бесплодия

Лечебный комплекс при вирусно-бактериальной половой инфекции

Этиотропные препараты (!):

- ❖ антибактериальные
- ❖ противовирусные
- ❖ антипротозойные
- ❖ противогрибковые
- ❖ бактериофаги

Системная энзимотерапия (!)

Сорбенты (!)

Иммуномодулирующие препараты (!)

Органопротекторы (!)

Противовоспалительная (в т.ч. физиотерапия).

Противоспаечная терапия (в т.ч. физиотерапия).

Симптоматическая терапия.

Психотерапия.

Про-, пре- и синбиотики – с целью коррекции вагинальной и кишечной микрофлоры (!)

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

ВРТ представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства)

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся следующие программы и методы:

- экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) - оплодотворение in vitro и перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки**
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) - IntraCytoplasmatic Sperm Injection (ICSI)**
- In Vitro Maturation (IVM) - программа ЭКО, предполагающая изъятие незрелых яйцеклеток без гормональной стимуляции с целью их дозреванием в лабораторных условиях**
- донорство эмбрионов, спермы и яйцеклеток**
- искусственная внутриматочная инсеминация спермой**
- суррогатное материнство**
- криоконсервация яйцеклеток, сперматозоидов и эмбрионов**
- ПГД (предимплантационная генетическая диагностика)**

Показания к ВРТ

- ❖ отсутствие или непроходимость маточных труб (при невозможности применения хирургической коррекции)
- ❖ эндокринное бесплодие при отсутствии результата от консервативной терапии
- ❖ маточная форма патологии (при неэффективности или невозможности хирургической коррекции), патология эндометрия, опухолевые новообразования
- ❖ мужское бесплодие, не поддающееся консервативной терапии
- ❖ эндометриоз (если беременность не наступает после лекарственной терапии или лапароскопии в течение 1,5–2 лет)
- ❖ бесплодие неясного генеза
- ❖ истощение овариального резерва яичников
- ❖ иммунологическое бесплодие, которое обусловлено образованием антител к половым клеткам, эндометрию, тканям яичника и иными причинами
- ❖ генетическая патология в семье при наличии показаний для проведения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) вне зависимости от статуса фертильности

Абсолютные противопоказания к ВРТ

- ❑ **Злокачественные новообразования (вне зависимости от расположения опухоли и стадии заболевания). Однако пациентам репродуктивного возраста возможно проведение программ ВРТ по решению консилиума врачей (репродуктологов совместно с онкологами) с целью сохранения биологического материала (ооцитов и/или эмбрионов). Данные программы проводятся до начала лечения основного заболевания и позволяют в будущем реализовать репродуктивную функцию**
- ❑ **Хронические тяжелые формы экстрагенитальных патологий: осложненный сахарный диабет, печеночную и почечную недостаточность, врожденные и приобретенные пороки сердца. При беременности они могут спровоцировать ухудшение состояния пациентки и создать высокие риски для здоровья и жизни как женщины, так и ребенка. Однако в таких ситуациях возможно проведение программ суррогатного материнства. В этом случае суррогатная мать вынашивает эмбрион, культивированный из половых клеток потенциальных родителей**
- ❑ **Врожденные аномалии развития половых органов, не поддающиеся коррекции с применением современных хирургических методик. Данная патология также является показанием для программ суррогатного материнства**
- ❑ **Психические заболевания со стойкими расстройствами личности, которые характеризуются неадекватными поведенческими реакциями**

ДОСТИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

- 1. Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД).**
- 2. Сравнительная геномная гибридизация.**
- 3. Трехродительские эмбрионы.**
- 4. Полногеномное секвенирование.**
- 5. Неинвазивная пренатальная диагностика (НПД) и неинвазивный пренатальный скрининг (НИПТ).**
- 6. Генная/клеточная терапия плода.**
- 7. Прогностическое генетическое тестирование.**

Алгоритм обследования и лечения бесплодных пар



Алгоритм клинико-морфологической диагностики эндометриальной дисфункции



