

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	4
Список сокращений и условных обозначений. . . .	5
Термины и определения	7
Бесплодие: определение.....	13
Классификация бесплодия.....	14
Физиология зачатия	17
Репродуктивное старение	20
Алгоритм обследования супружеской пары . . .	23
Эндокринное бесплодие	54
Трубно-перитонеальное бесплодие.....	98
Эндометриоз-ассоциированное бесплодие	100
Иммунологическое бесплодие	107
Вспомогательные репродуктивные технологии	109
Заключение	172
Список литературы	173

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Бесплодие — заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности пары мужчины и женщины к репродукции. Вмешательства по поводу бесплодия могут быть начаты и ранее 1 года при учете данных медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных физического обследования и диагностических тестов.

Беременность биохимическая — беременность, диагностированная только путем определения β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови или в моче.

Беременность клиническая — беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании (УЗИ) одного или более плодных яиц, наличие достоверных клинических признаков беременности. Кроме маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность.

Бесплодие первичное — состояние, при котором не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств.

Бесплодие вторичное — состояние, при котором в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит.

Внутриматочная инсеминация — процедура, во время которой обработанную в лабораторных условиях сперму вводят в полость матки с целью достижения беременности.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — 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 суррогатное материнство [определение в соответствии со ст. 55 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»].

Индукция овуляции — терапия у женщин с ановуляцией или олигоовуляцией с целью формирования нормальных овуляторных циклов.

Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, — бесплодие, связанное с ановуляцией или олигоовуляцией.

Женское бесплодие трубного происхождения — бесплодие, связанное с врожденной аномалией маточных труб, приобретенной непроходимостью или отсутствием маточных труб.

Женское бесплодие маточного происхождения — бесплодие, связанное с врожденной аномалией матки или с патологией эндометрия и (или) миометрия, вызывающих невозможность имплантации эмбриона.

Женское бесплодие цервикального происхождения — бесплодие, связанное с патологией шейки матки, вызывающей невозможность проникновения сперматозоидов в полость матки.

Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами, — бесплодие, связанное с нарушением репродуктивной функции у мужчины.

Другие формы женского бесплодия — бесплодие, связанное с другими гинекологическими заболеваниями, такими как эндометриоз.

Женское бесплодие неуточненное — бесплодие, при котором причину бесплодия установить не удалось.

Криоконсервация — процесс замораживания биологического материала (гамет, зигот, эмбрионов

на стадии дробления, бластоцист, тканей гонад) при экстремально низких температурах с целью его сохранения.

Овариальная стимуляция/стимуляция яичников — фармакологическая терапия с целью индукции развития фолликулов в яичниках.

Овариальный резерв — количество фолликулов в яичниках, содержащих ооциты; оценивается на основании количества антральных фолликулов по данным УЗИ и уровня антимюллера гормона (АМГ). **Низкий овариальный резерв** — количество антральных фолликулов $< 5-7$ в обоих яичниках [1–3], уровень АМГ $< 0,5-1,1$ нг/мл [1, 4–11]. **Избыточный овариальный резерв** — АМГ $> 3,4$ нг/мл, количество антральных фолликулов ≥ 24 в обоих яичниках [12].

Ответ яичников на овариальную стимуляцию — оценивается на основании количества фолликулов в обоих яичниках ≥ 11 мм по данным УЗИ. **Низкий ответ яичников** на овариальную стимуляцию — получение ≤ 3 фолликулов в двух яичниках диаметром ≥ 11 мм в результате овариальной стимуляции [1, 13]. **Чрезмерный ответ яичников** на овариальную стимуляцию — получение > 18 фолликулов в двух яичниках диаметром ≥ 11 мм в результате овариальной стимуляции [12, 16–17].

Перенос эмбриона(ов) (ПЭ) — введение в полость матки эмбриона(ов) на любой стадии его (их) развития с 1-го по 7-й день после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) либо размороженного(ых) эмбриона(ов).

Преимплантационное генетическое тестирование — анализ ДНК ооцитов (полярных телец) или эмбрионов (на стадии дробления или бластоцисты) для определения генетических аномалий. Он включает: преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии; преимплантационное генетическое

тестирование на моногенные заболевания; преимплантационное генетическое тестирование на хромосомные структурные перестройки.

Синдром гиперстимуляции яичников — чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, характеризующийся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Может быть классифицирован как легкий, умеренный или тяжелый, в зависимости от степени напряженности асцита, увеличения яичников и дыхательных, гемодинамических и метаболических осложнений.

Частота наступления клинической беременности — количество клинических беременностей на 100 начатых циклов, циклов с пункцией фолликулов или циклов с ПЭ. При предоставлении данных о частоте наступления клинической беременности необходимо указывать, относительно каких циклов она рассчитана [на начатые циклы, на циклы с пункцией фолликулов или на циклы с ПЭ].

Частота родов живым ребенком — количество родов, которые закончились рождением хотя бы одного живого ребенка, в расчете на 100 начатых циклов, циклов с пункцией фолликулов или циклов с ПЭ. При представлении частоты родов необходимо указывать, относительно каких циклов она рассчитана [на начатые циклы, на циклы с пункцией фолликулов или на циклы с ПЭ].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — последовательность манипуляций, включающая ЭКО ооцитов. Оно включает традиционную инсеминацию *in vitro* (ЭКО) и ИКСИ.

Проблема бесплодия по-прежнему актуальна и является частью глобальной демографической проблемы Российской Федерации, стран Европы и Северной Америки. Снижение рождаемости в этих регионах, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже в текущем столетии может обернуться катастрофическим исчезновением евро-

пеоидной расы. Парадоксально, но к снижению рождаемости привели такие позитивные факторы, как рост уровня жизни, повышение социального статуса женщины, а также бурное развитие медицинских технологий. В результате этого появилась возможность планировать семью, что отодвинуло рождение детей на более поздний возраст (**рис. 1**); на первое место вышло достижение определенного материального и социального статуса семьи, при котором возможно обеспечить комфортные условия для физического и психологического развития ребенка.

Согласно данным формы № 12 федерального статистического наблюдения, в 2023 г. в РФ число женщин с бесплодием составило 254,8 тыс. человек, из них с впервые установленным диагнозом — 66,8 тыс. человек.

Средний возраст женщин, рожаящих первенца, наряду с общей продолжительностью жизни неуклонно растет во всем мире. В России он составляет



Рис. 1. Средний возраст матери при рождении первенца

24,6 года, достигая в ряде регионов 28 лет; в странах Евросоюза колеблется от 25,7–25,8 года (в Болгарии и Румынии) до 30,4–30,6 года (в Испании и Италии).

В России, согласно отчету Росстата по демографии, число «поздних» родов кратно растет: в 2021 г. у женщин старше 40 лет родилось почти 57 000 детей, и это максимальный показатель с 1990-х годов (данные на 12.12.2023 г.).

Однако физиологические возможности женской фертильности не безграничны, и уже после 35 лет в репродуктивной системе начинаются инволютивные изменения. Таким образом, возможность индивидуального планирования семьи, столь популярная в настоящее время, стала одной из причин сокращения рождаемости (снижения фертильности).

Зарегистрированная частота бесплодных браков в европейских странах, а также в России, Беларуси и Украине составляет 15–20%, на долю женского бесплодия приходится около 60%. Значимое место в структуре женского бесплодия занимают эндокринные нарушения. В России бесплодны около 4–4,5 млн супружеских пар. Примерно каждая седьмая супружеская пара в нашей стране на протяжении жизни сталкивается с проблемой бесплодия.

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие

Клиническая картина и диагностика эндометриоз-ассоциированного бесплодия

Эндометриоз возникает у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Примерно 30–50% женщин репродуктивного возраста с эндометриозом страдают бесплодием. Основную проблему составляют женщины с наружными формами эндометриоза — эндометриозом яичников и аденомиозом III–IV степени.

Как правило, пациентка с эндометриозом попадает к гинекологу-репродуктологу с уже установленным диагнозом «эндометриоз» после хирургического лечения. Однако бывают ситуации, когда оценка состояния тазовых органов с помощью лапароскопии еще не проводилась, но клиническая картина уже позволяет заподозрить эндометриоз (отмечаются дисменорея, диспареуния, дизурия, овуляторные боли, хроническая тазовая боль и т.п.). В таких случаях обследование должно включать в себя сбор анамнеза (возраст менархе, характеристики менструального цикла, предыдущие беременности и их исходы, использование гормональной терапии, хирургический анамнез, семейный анамнез, касающийся эндометриоза или гинекологических раков), физикальный осмотр (биману-

альный и ректовагинальный, более информативны во время менструации) и визуализационные методы исследования (трансвагинальное УЗИ, при необходимости — МРТ, ректальное УЗИ, цистоскопия, колоноскопия). Рутинное тестирование на СА-125 как часть диагностического исследования эндометриоза выполняться не должно, хотя уровень СА-125 в сыворотке крови может быть несколько повышен при умеренных и тяжелых формах эндометриоза. По результатам метаанализа 23 исследований, в которых изучались уровни СА-125 в сыворотке крови у женщин с хирургически подтвержденным диагнозом «эндометриоз», чувствительность этого анализа составляла только 28%, а специфичность — 90%. Однако при выявлении любого образования яичника, в том числе эндометриоидной кисты, для исключения рака уровень СА-125 все же определяют. При наличии эндометриоидной кисты он, как правило, выше нормы, но гораздо ниже, чем при раке яичников.

Основным методом скрининга и «золотым стандартом» первичной инструментальной диагностики в гинекологии является трансвагинальное УЗИ. Диагностика распространенных инфильтративных форм эндометриоза включает в себя комплекс современных методов обследования, таких как УЗИ, МРТ, колоноскопия, цистоскопия и т.д.

Удаление небольших эндометриом перед ЭКО не рекомендуется, особенно в случае повторных операций при подтвержденном диагнозе «эндометриоз».

Тем не менее операция остается обязательной при наличии подозрительных результатов УЗИ и у женщин с синдромом тазовых болей.

Требуется оценка овариального резерва (контроль АМГ и подсчет антральных фолликулов) перед планированием оперативного лечения у пациенток с эндометриомами яичников.

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия

Результаты исследований показали, что подавление функции яичников для повышения фертильности при минимальных и умеренных формах эндометриоза неэффективно. Национальные руководства разных стран [США (ASRM, 2006), Канады (2010), Великобритании (RCOG, 2006), Европы (ESHRE, пересмотр 2008 г.), России (Клинические рекомендации «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» (2022))] не рекомендуют назначать гормональное лечение с целью восстановления фертильности.

Тактика ведения пациенток с эндометриозом и бесплодием зависит, прежде всего, от возраста.

Основным методом лечения является хирургический — лапароскопия, выполненная высококвалифицированным хирургом. Хирургическое вмешательство предпочтительно проводить с помощью лапароскопического доступа, который позволяет добиться сокращения времени госпитализации и реабилитации, при этом обеспечивая более качественную визуализацию эндометриоидных гетеротопий, даже в самых недоступных местах, и сопровождается меньшим образованием спаек. Очаги эндометриоза могут быть удалены во время лапароскопии при помощи эксцизии, коагуляции или вапоризации с использованием лазера (углекислый, калий-титан-фосфатный или аргоновый лазер). Иссечение очагов эндометриоза с подлежащей брюшиной считается предпочтительным.

Гормональное подавление функции яичников, по данным большинства международных рекомендаций, до или после хирургического лечения эндометриоза также не показано, так как нет никаких свидетельств повышения эффективности терапии сверх того, чего позволяет достичь хирургическое лечение. Гормональная терапия лишь продлевает временной

промежуток, отведенный на лечение, и задерживает наступление беременности. Тактика дальнейшего ведения зависит от степени тяжести эндометриоза, возраста пациентки, овариального резерва и фертильности спермы партнера.

Тактика ведения пациенток моложе 35 лет при фертильной сперме партнера

Тактика при эндометриозе I–II степени тяжести

Женщины в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом в отсутствие сочетанных причин бесплодия могут планировать спонтанное зачатие в течение 6–12 мес. Тактика ведения пациенток после хирургического лечения должна быть активной, так как шансы на наступление беременности максимальны в первые 6 мес после операции. Отслеживают овуляцию (так называемое программируемое зачатие), при необходимости проводят индукцию овуляции и внутриматочную инсеминацию. По данным некоторых рандомизированных контролируемых исследований, внутриматочная инсеминация в стимулированном цикле улучшает фертильность при эндометриозе минимальной и средней степени тяжести. Однако эффективность внутриматочной инсеминации без контролируемой индукции овуляции остается неясной. После трех-четырех циклов контролируемой индукции овуляции и внутриматочной инсеминации вероятность зачатия характеризуется эффектом плато, поэтому после нескольких неудачных циклов рекомендуется переходить к лечению с помощью ВРТ (ESHRE, пересмотр 2021 г.).

Тактика при эндометриозе III–IV степени тяжести

Рандомизированные контролируемые исследования или метаанализы по оценке влияния эффективности хирургического лечения эндометриоза умеренной и тяжелой степени на частоту наступления

беременности отсутствуют. Результаты трех нерандомизированных исследований свидетельствуют о существовании обратной связи между тяжестью болезни и частотой спонтанной беременности после хирургического лечения эндометриоза. Положительное влияние хирургического лечения глубоких инфильтративных форм эндометриоза, в том числе ректовагинального, на сегодняшний день не доказано. Вследствие этого большинство национальных руководств (канадских, американских, европейских) при эндометриозе III–IV степени тяжести рекомендуют после оперативного лечения переходить на программы ВРТ. Некоторые авторы советуют сразу направлять пациенток на ЭКО при подозрении на тяжелые формы эндометриоза без предшествующего оперативного лечения.

Поскольку эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, существуют опасения относительно негативного влияния сверхфизиологического уровня эстрогенов во время индукции суперовуляции. Но риск повторного проявления болезни не является поводом откладывать ЭКО-терапию после оперативного вмешательства при III–IV стадиях болезни, поскольку уровень повторных проявлений эндометриоза после индукции суперовуляции ЭКО не возрастает (уровень доказательности 2a) (ESHRE, пересмотр 2021 г.).

Согласно существующим в настоящее время международным рекомендациям, наиболее приемлемым методом гормональной подготовки к ЭКО больных эндометриозом является использование агонистов ГнРГ в течение 2–3 мес. Использование агонистов ГнРГ на этапе подготовки к ЭКО с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ. Существуют также отдельные работы о возможности использования в качестве супрессивной терапии перед ЭКО КОК или диеногеста.

Тактика при эндометриоидных кистах

Основываясь на имеющихся литературных источниках, можно отметить отсутствие консенсуса относительно метода лечения эндометриоидных кист яичников у пациенток с бесплодием. Наличие эндометриоидных кист у женщин, планирующих лечение методом внутриматочной инсеминации или ЭКО, предположительно, отрицательно влияет на результаты этих методов лечения, хотя литературные источники не содержат единого мнения по данному вопросу. Преимуществом хирургического лечения кисты перед проведением внутриматочной инсеминации или ЭКО является получение гистологического диагноза. Недостатком является утрата овариальной ткани, окружающей кисту и содержащей фолликулы, что приводит к снижению овариального резерва и плохому ответу яичников на стимуляцию.

Согласно системному обзору Кокрановской базы данных, удаление эндометриоидных кист диаметром менее 3 см в сравнении с выжидательной тактикой не дает преимуществ по частоте наступления беременности.

Все иностранные руководства по эндометриозу рекомендуют удалять эндометриоидные кисты размером более 3–4 см. Это позволяет получить информацию об удаляемых тканях, может препятствовать развитию злокачественных опухолей, ослабить тазовые боли и уменьшить дискомфорт при половом акте, снизить риск разрывов кист и перекрута придатков матки, облегчить трансвагинальный доступ к фолликулам в яичниках и, возможно, улучшить ответную реакцию яичников на стимуляцию. В случае рецидива эндометриоидной кисты, если хирургическое лечение ранее уже проводилось, тактика должна быть пересмотрена. Поскольку риск малигнизации низок и нет свидетельств об улучшении фертильности в результате проведенного лечения, а риск критической потери фолликулярного аппарата после операции повыша-

ется, решение о повторном хирургическом лечении должно быть основано на оценке симптомов и размере кисты: чем значительнее боль или больше размер образования, тем более вероятна потребность в повторном хирургическом вмешательстве (Канадское руководство по эндометриозу, 2010 г.). В России большое внимание уделяется онкологической настороженности, поэтому в Клинических рекомендациях по эндометриозу и в Национальном руководстве сохраняются рекомендации по проведению операций, ставящих задачей удалить кисту с минимальным повреждением здоровой ткани яичников независимо от размера эндометриомы. Считается, что лапароскопическая цистэктомия крупных эндометриоидных кист (диаметром >4 см) лучше влияет на фертильность, чем дренирование и коагуляция. Коагуляция или лазерная вапоризация эндометриоидных кист без эксцизии псевдокапсулы связаны с заметно более высоким риском рецидива кисты (уровень доказательности 1B).

Тактика ведения пациенток старше 35 лет при сопутствующих факторах бесплодия

У пациенток старше 35 лет терапией выбора становятся ВРТ, этого мнения придерживаются все иностранные руководства (уровень доказательности III). Национальное руководство рекомендует направлять на ЭКО сразу же, независимо от формы и тяжести эндометриозного процесса, всех пациенток старше 38 лет. Показаниями к ЭКО при эндометриозе являются также трубно-перитонеальное бесплодие, мужской фактор бесплодия и (или) неэффективность прочих видов лечения (уровень доказательности 2B). Согласно Национальному руководству, при бесплодии, связанном только с аденомиозом, больным изначально рекомендуют ЭКО, поскольку при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется бесперспективным.