

Проект

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
N97	Женское бесплодие
N97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции
N97.1	Женское бесплодие трубного происхождения
N97.2	Женское бесплодие маточного происхождения
N97.3	Женское бесплодие цервикального происхождения
N97.9	Женское бесплодие неуточненное

1.2 Дата разработки протокола: 2014 год.

Дата пересмотра протокола: 2023 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ – аланинаминотрансфераза;

АМГ – антимюллеровой гормон;

АсАТ – аспартатаминотрансфераза;

Анти ТПО – антитела к тиреопероксидазе;

АчТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ВГКН- врожденная гиперфункция коры надпочечников;

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;

ВПЧ- вирус папилломы человека;

ВОП – врач общей практики;

ГСГ – гистеросальпингография;

ДГЭА сульфат – дегидроэпиандростерон сульфат;

ИМТ – индекс массы тела;

КТ – компьютерная томография;

КОК – комбинированные оральные контрацептивы;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы;

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

ПЭ – перенос эмбриона;

СПКЯ – синдром поликистозных яичников;

СПИЯ – синдром преждевременного истощения яичников

СРЯ – синдром резистентных яичников;

ТТГ – тиреотропный гормон;

Т3св- трийодтиронин свободный

Т4 св – тироксин свободный;

ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, репродуктологи, врачи общей практики, терапевты.

5) Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение ^[3]:

Бесплодным считается брак, в котором, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения каких-либо контрацептивных средств беременность не наступает, при условии, что супруги находятся в детородном возрасте.

1.8 Классификация (по этиологии, стадиям):

Классификация женского бесплодия по клиническим формам^[1]

- ✓ **трубная, перитонеальная, трубно-перитонеальная форма** бесплодия – нарушение продвижения сперматозоидов по репродуктивному тракту;
- ✓ **эндокринное бесплодие** – нарушение овуляции;
- ✓ **маточная форма бесплодия** – гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия, миома, аденомиоз, синехии, пороки развития, аномалии положения матки, инородные тела матки, патология шейки матки (цервикальный фактор бесплодия).

Классификация эндокринного бесплодия от вида нарушения овуляции^[1]:

- ✓ **ановуляция:** аменорея, олигоменорея, нерегулярные менструации, регулярный цикл;
- ✓ **недостаточность** лютеиновой фазы.

Классификация ановуляции по ВОЗ^[1]:

Класс	Название	Комментарии
ВОЗ класс 1	Гипогонадотропная гипогонадальная ановуляция (гипоталамическая аменорея)	Эти женщины имеют низкие или нормальные концентрации сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и низкие концентрации эстрадиола в сыворотке из-за снижения секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или гипофизарной невосприимчивости к ГнРГ
ВОЗ класс 2	Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция	Эти женщины могут выделять нормальное количество гонадотропинов и эстрогенов. Однако секреция ФСГ во время фолликулярной фазы цикла является субнормальной. В эту группу входят женщины с синдромом

		поликистозных яичников (СПКЯ). Некоторые овулируют иногда, особенно с олигоменореей
ВОЗ класс 3	Гипергонадотропная гипогэстрогенная ановуляция	Основными причинами являются преждевременная недостаточность яичников (отсутствие яичниковых фолликулов из-за ранней менопаузы) и резистентность яичников (фолликулярная форма)
ВОЗ класс 3	Гиперпролактинемическая ановуляция	Эти женщины являются ановуляторными, потому, что гиперпролактинемия ингибирует гонадотропин и, следовательно, секрецию эстрогена; у них могут быть регулярные ановуляторные циклы, но у большинства есть олигоменорея или аменорея. Концентрация гонадотропина в сыворотке обычно нормальная

2. Методы, подходы и процедуры диагностики

2.1 Диагностические критерии ^[3]:

Жалобы:

- отсутствие беременности в браке в течение одного года, при условии регулярной половой жизни без контрацепции;
- рост волос по телу, акне вульгарис (признаки гиперандрогении);
- болевой синдром (дисменорея, диспареуния, постоянные боли внизу живота, усиливающиеся во время менструации) (признак эндометриоза);
- редкие, скудные менструации (признак дисфункции яичников).

Анамнез:

- наличие в анамнезе острого воспаления придатков матки, операции на органах малого таза, ручного обследования полости матки в послеродовом периоде, медицинских аборты могут быть причиной трубной или маточной формы бесплодия;
- нерегулярные менструации, отсутствие менструаций (признаки эндокринного бесплодия);

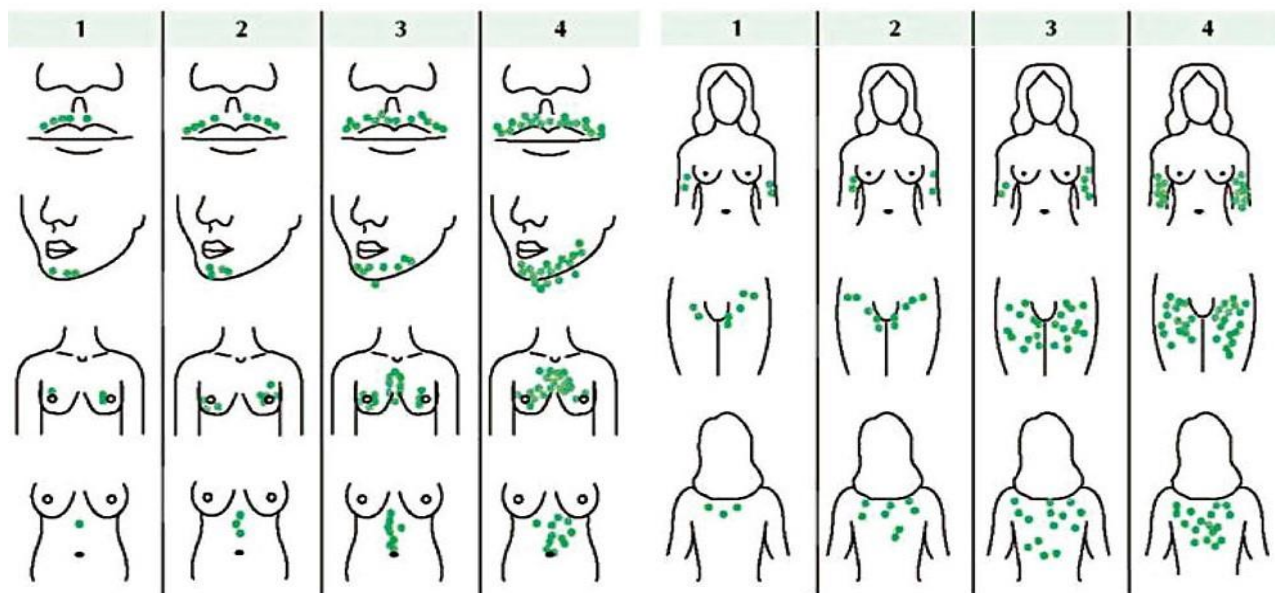
- болезненные менструации, болезненный половой акт (диспареуния), постоянные боли внизу живота, усиливающиеся во время менструации (признаки эндометриоза);
- обильные и длительные менструации (признак миомы матки, гиперплазии эндометрия).

Физикальное обследование (УД – А) ^[1,5]:

- **Определение индекса массы тела:**
 - ✓ ИМТ выше или равно 30 свидетельствует об ожирении (признак дисфункции яичников);
 - ✓ ИМТ ниже 17,5 – о дефиците массы тела (признак гипофункции яичников);
- **Оценка телосложения:**
 - ✓ широкие плечи, гирсутизм, наличие акне – признаки гиперандрогении (дисфункция яичников);
- **Оценка степени выраженности гирсутизма (оценка по шкале D. Ferriman, J. Galwey).**

Гирсутизм: полуколичественная оценка по Ferriman-Gallwey

Патологическое число > 8



Модифицированная шкала оценивает распространенность терминальных волос в 9 андрогензависимых зонах по 5 балльной шкале (от 0 до 4 баллов). Таким образом, общий показатель по шкале Ферримана на Голлвея может варьировать от 0 до 36 баллов.

При оценке степени оволосения следует обязательно учитывать конституционально наследственные факторы. Известно, что выраженность

оволосения отличается у представителей разных рас и народностей, как у мужчин, так и у женщин. Так, у здоровых женщин Кавказа вместе с выраженной пигментацией наблюдается также усиленный рост волос.

Интерпретация результатов оценки выраженности гирсутизма по шкале Феррима на Голлвея

Для женщин показатель по шкале Ферримана Голлвея **8 баллов и выше** свидетельствует о наличии гирсутизма, в том числе:

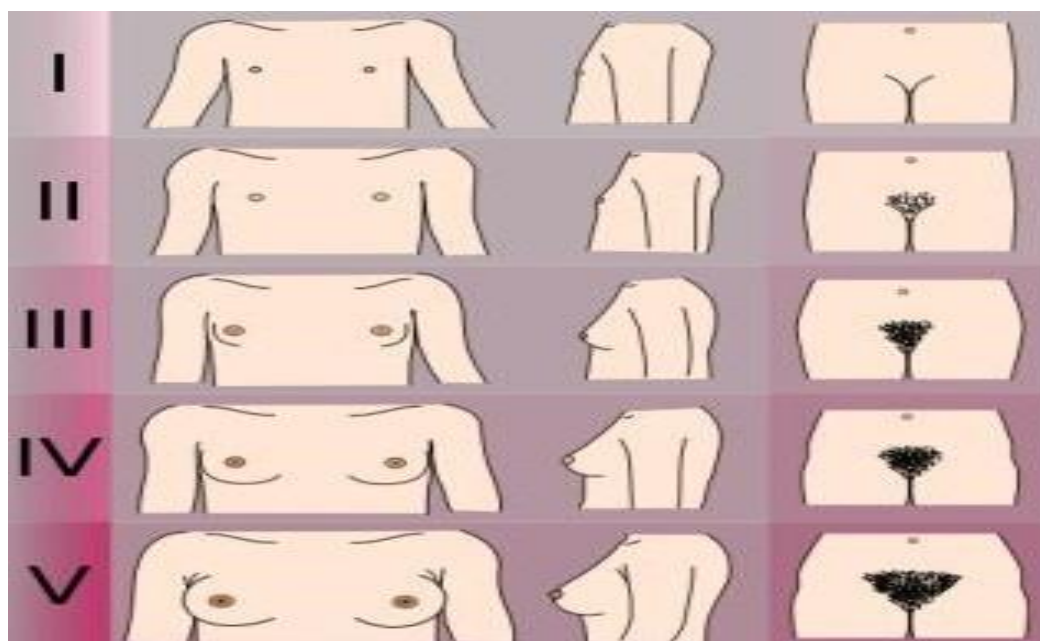
- ✓ 8-15 баллов – умеренный гирсутизм;
- ✓ 15 и более – выраженный гирсутизм.

ВАЖНО!

Гирсутное число **выше 12 баллов** признак гиперандрогении (дисфункция яичников)!

- **Оценка развития вторичных половых признаков:**

Шкала Tanner



Шкала Таннер позволяет объективизировать клинические наблюдения, поскольку дети одного и того же хронологического возраста могут находиться как минимум, на трех различных половых стадиях развития.

Согласно шкале Таннера половое созревание у девочек разделено на пять этапов:

Фаза 1 – фаза предвкушения, характеризуется отсутствием видимого лобкового волоса и незначительным выделением самих сосков;

Фаза 2 – проявляется незначительным лобковым волосом в области половых губ; груди на этом этапе принимают так называемую стадию бутона (небольшое увеличение и выпуклость ареолы сосков);

Фаза 3 – характеризуется дальнейшим развитием лобковых волос, волосы становятся темнее и вьющимися; дальнейшее увеличение груди, контур контура груди; на этом этапе наблюдается наибольшее увеличение роста (около 8 см / год), также появляются подмышечные волосы, возможны прыщи;

Фаза 4 – происходит плотная лобковая шерсть, ограниченная контактом бедер и промежности, а грудь продолжает увеличиваться (ареолы сосков образуют дополнительные выделения на груди);

Фаза 5 – правильный лобковый волос для последней фазы полового созревания – это рост волос на внутренних частях бедер; баланс у девочек на этом этапе показывает зрелую форму груди (ареолы сосков соответствуют форме всей груди).

• **Специальное гинекологическое исследование:**

✓ осмотр наружных половых органов (наличие гипоплазии вторичных половых признаков – признак гипофункции яичников);

✓ двуручное исследование:

уменьшение размеров матки при двуручном исследовании признак гипофункции яичников;

матка увеличена, бугристая, либо пальпируются узлы – миома матки;

ретропозиция матки, ограничение ее подвижности, чувствительность при движении за шейку матки, увеличение матки перед менструациями, асимметрия матки – эндометриоз.

Лабораторные исследования:

Мазок на онкоцитологию (УД А) ^[1,10]:

• дисплазия шейки матки – цервикальный фактор бесплодия (маточная форма бесплодия).

Определение гормонов крови методом ИФА:

- повышение пролактина (при гиперпролактинемии);
- низкое содержание ФСГ (при гипотизарной недостаточности);
- концентрация ЛГ выше ФСГ (при поликистозе яичников);
- повышение тестостерона (при гиперандрогенемии) (УД – II-1, В) ^[1,10];
- повышение ТТГ (при гипотиреозе);
- снижение ТТГ и повышение ТЗсв (при тиреотоксикозе).

Инструментальные исследования:

Гистеросальпингография ^[11-13]:

Клиническая форма бесплодия	Критерии	Интерпретация
Трубное бесплодие	отсутствие визуализации маточных труб, визуализация маточных труб до истмического отдела	непроходимость маточных труб в интерстициальном или истмическом отделах труб
	визуализация маточных труб на всем протяжении, отсутствие излития контрастного вещества в брюшную полость	непроходимость маточных труб в ампулярном отделе маточных труб
	увеличение размеров маточных труб	сактосальпинксы
Перитонеальное бесплодие	неравномерное распределение контрастного вещества в малом тазу, подтянутость труб к костям таза, излитие контраста в небольшом количестве	затрудненная проходимость труб
Маточное бесплодие	наличие «законтурных» теней	признак аденомиоза (внутреннего эндометриоза)
	утолщение и неравномерность слизистой оболочки матки	гиперплазия эндометрия
	деформация полости матки	миоматозный узел или полип эндометрия
	пороки развития матки	двуродная матка, седловидная матка

УЗИ органов малого таза:

- толщина эндометрия менее 15 мм на 21-23 день МЦ (при недостаточности функции желтого тела).

Биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием биоптата: наличие поздней фазы пролиферации или ранней фазы секреции на 21-23 день МЦ (недостаточность функции желтого тела).

КТ или МРТ черепа и турецкого седла: микро-и макропролактиномы гипофиза или синдрома «пустого» турецкого седла (эндокринное бесплодие) (УД I, А)^[4]:

УЗИ щитовидной железы:

- увеличение щитовидной железы, уменьшение размеров щитовидной железы возможно вследствие нарушения функции щитовидной железы (УД I, А)^[4].

УЗИ молочной железы:

- наличие диффузной мастопатии вследствие дисфункции яичников.
- **гистероскопия** на 7-8 день менструального цикла (при подозрении на патологию полости матки и эндометрия).

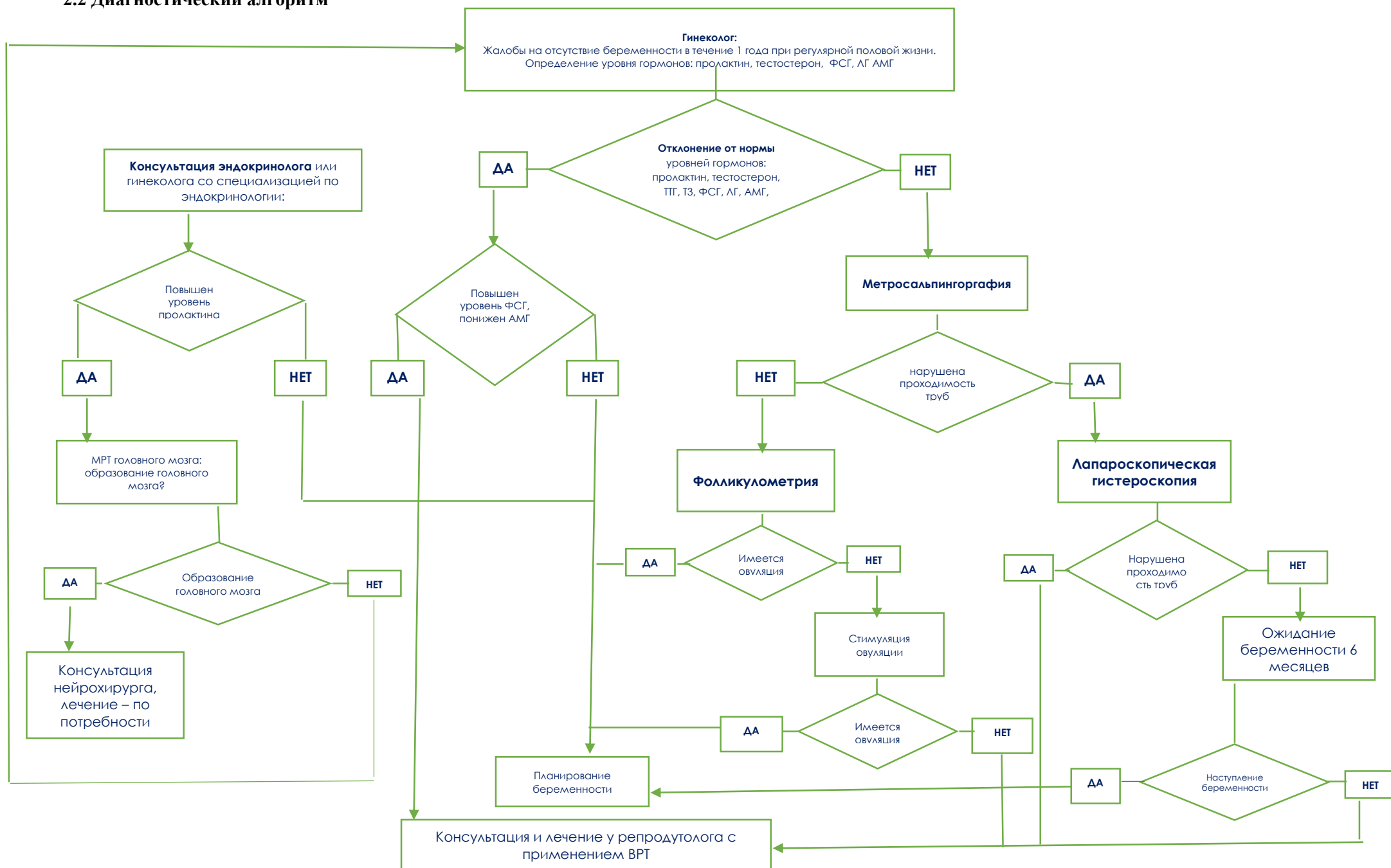
Консультации специалистов:

Консультации профильных специалистов проводятся с целью установления причины бесплодия и раннего начала лечения, что позволит сократить продолжительность периода бесплодия.

Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта в целях исключения соматических заболеваний;
 - консультация эндокринолога при наличии патологии щитовидной железы;
 - консультация нейрохирурга при подозрении на макроаденому гипофиза;
- консультация маммолога при подозрении на патологию молочной железы.

2.2 Диагностический алгоритм



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование

Дифференциальный диагноз: не проводится.

Обоснование дополнительных исследований:

- **фолликулометрия** – проведение теста на овуляцию в течение 2-3 менструальных циклов (у женщин с регулярным менструальным циклом) – при отсутствии патологических изменений со стороны маточных труб, гормонального фона и спермограммы супруга;
- **определение гормонов крови ТТГ, Т3св, Т4св, Анти ТПО ИФА методом:** тестостерон у женщин с клиническими признаками гиперандрогении на 4-7 день цикла; ТТГ, Т3св, Т4св, Анти ТПО у женщин с патологией щитовидной железы (на 4-7 день цикла у женщин с регулярными менструациями, в любой день у женщин с олигоменореей/аменореей);
- **мазок на онкоцитологию** – в случаях патологии шейки матки;
- **кольпоскопия** по показаниям (при наличии эктопии шейки матки, патологическом мазке на онкоцитологию и ВПЧ положительном тесте);
- **биопсия эндометрия** с последующим гистологическим исследованием в целях диагностики функции желтого тела у женщин с регулярными менструациями на 21-23 день цикла – при наличии патологии эндометрия.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Немедикаментозное лечение:

Режим: Общий.

Диета: 3-4 месячное использование низкокалорийной диеты, физические нагрузки (наличие эндокринного бесплодия в сочетании с ожирением (индекс массы тела более 30)).

Медикаментозное лечение:

При эндокринном бесплодии первоначально проводится тот или иной вид специфической терапии, направленной на восстановление адекватного гормонального баланса и лишь только при сохраняющем бесплодии такая терапия может быть дополнена препаратами, стимулирующих овуляцию.

Стимуляция овуляции может быть, как самостоятельная терапия при наличии овуляторных нарушений без идентификации их причин (II-1, В) [2,10].

Таблица 1. Алгоритм лечения эндокринного бесплодия

Нозологическая форма	Лечение	Сроки лечения
Группа 1	1 этап. Подготовительная, заместительная, циклическая	3-12 месяцев

гипоталамо - гипофизарная недостаточность(ОГН) ЛГ < 5 МЕ / л ФСГ < 3 МЕ / л E2 <70 нмоль /	терапия эстрогенами и гестагенами.	
	2 этап. Индукция овуляции с использованием прямых стимуляторов яичников - менопаузальных и рекомбинантных гонадотропинов (пурегон или гонал F, профаза или прегнил).	3–6 мес. в зависимости от возраста женщины
	Если индукция моноовуляции без эффекта, ЭКО с ПЭ на фоне индукции суперовуляции	до 6 мес.
Гиперпролактинемия	При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению – препараты допаминергические производные эргомина, в зависимости от уровня пролактина под контролем пролактина, базальной температуры и уровня прогестерона на 22 день менструального цикла. При нормализации уровня пролактина – стимуляция овуляции кломифеном. При отсутствии эффекта – использование гонадотропинов (Фоллитропин альфа, Фоллитропин бета)	6-24 мес. 3 мес. до 6 мес
Группа 2 Гипоталамо- гипофизарная дисфункция (ГГД)	Подготовительная терапия с синтетическими прогестинами (ципротерона ацетат и этинилэстрадиол; дезогестрел и этинилэстрадиол и т.п).	3–6 мес.
	Подготовительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон и др. - 2-3 г в сутки в зависимости от уровня андрогенов). При нормализации уровня андрогенов – стимуляция овуляции с помощью кломифен -	3–6 мес.

	под контролем УЗИ и уровня Е2 в крови. Гонадотропин хорионический 5-10 тыс. ЕД в/м однократно при наличии фолликула 18-20 мм.	
	При отсутствии эффекта от использования кломифен – стимуляция овуляции гонадотропинами (фоллитропин альфа, фоллитропин бета). Неэффективность терапии - оперативная лапароскопия. При отсутствии эффекта от операции в течение 3-6 мес. - ЭКО с ПЭ	3–6 мес.
Группа III. Яичниковая недостаточность, связанная с гиперфункцией аденогипофиза (гипергонадотропный гипогонадизм) (ФСГ > 20 МЕ/л и ЛГ > 30 МЕ/л)	ЭКО с донацией ооцитов или усыновление	до 6 мес.
Группа IV. ВГКН	См. КП: «Дисфункция яичников», утвержденный на Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол № 10 от «04» июля 2014 года	

При наличии нарушения толерантности к глюкозе применяется метформин по 500 мг 3 раза в сутки. (II-1, В) ^[4].

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	---	-------------------	-------------------------

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.	Кломифен	Перорально. кломифен цитрат – 1-ый курс лечения: рекомендуемая доза составляет однократно 50 мг в сутки в течение 5 дней при контроле реакции яичников клиническими и лабораторными исследованиями. Обычно овуляция наступает между 11-м и 15-м днем цикла. 2-ой курс лечения: эту схему следует применять при неэффективности 1-го курса лечения. Если овуляция не наступила после 1-го курса лечения, следует назначать ежедневно однократно по 100 мг препарата в течение 5 дней, начиная с 5-го дня следующего цикла, то есть через 30 дней после предыдущего цикла. При синдроме поликистоза яичников, в связи с тенденцией к гиперстимуляции, начальная доза должна быть снижена (25 мг в сутки). При назначении кломифена в дозе 25 мг в сутки следует избрать другой,	A^[4-9]
---	-----------------	--	--------------------------

		содержащий кломифен, препарат, с помощью которого можно осуществить такую дозировку. При постконтрацептивной аменорее следует применять однократную дозу по 50 мг в сутки; 5-дневный курс обычно достигает успеха, даже с применением 1-й схемы.	
Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены.	Дезогестрел	дезогестрел — Перорально по 1 таблетке в сутки однократно . При отсутствии гормональной контрацепции в предыдущем месяце. Прием таблеток следует начать в первый день менструального цикла (то есть в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема таблеток со 2-го до 5-го дня менструации, но в данном случае в течение первых 7 дней приема таблеток во время первого цикла рекомендуется применять барьерные методы контрацепции. После аборта в первом триместре беременности	C ^[16-19]

		рекомендуется начать прием таблеток немедленно. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции. После родов или аборта во втором триместре беременности Применение лекарственного продукта Лакрис после родов рекомендуется начать до начала следующей менструации. Если после родов прошло более 21 дня, то перед началом приема следует исключить беременность и в течение первой недели применять дополнительный барьерный метод контрацепции.	
Гормональные контрацептивы для системного применения.	Этинилэстрадиол Левоноргестрел	этинилэстрадиол + левоноргестрел Перорально по 1 таблетке 1 раз в день, независимо от времени приема пищи в течение 21 дня с перерывом в 7 дней. Прием препарата начинается с 1 или с 5 дня цикла. После перерыва в семь дней начинается прием следующей упаковки	C ^[4-9]

		препарата, независимо от продолжительности менструальноподобных кровянистых выделений. При пропуске препарата следует принять следующую таблетку в течение 12 часов, либо 2 таблетки на следующие сутки.	
Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные эстрогена.	Норэтистерон	этинилэстрадиол + норэтистерон Перорально 1 таблетка ежедневно, начиная с 5-х суток менструального цикла (то есть 5-е сутки после начала менструации). Если в упаковке 21 таблетка, после приема последней делают перерыв 7 сут. Если в упаковке 28 таблеток, их принимают ежедневно без перерыва (в 7 таблетках — плацебо). Если менструация задерживается, следует исключить беременность. При наступлении менструации прием препарата возобновляют через 7 сут после приема последней таблетки предыдущего цикла. Если на фоне регулярного приема менструация не	C ^[4-9]

		наступила, после исключения беременности прием продолжают. Если нет двух последовательных менструаций, перед продолжением приема необходимо исключить беременность. После пропуска приема 1 таблетки на следующий день принимают 2 таблетки. После пропуска приема 2 таблеток в течение 2 последующих суток принимают по 2 таблетки. После пропуска приема 3 таблеток прием прекращают и возобновляют, начиная с 1-х суток следующего менструального цикла.	
Другие препараты для лечения гинекологических заболеваний. Пролактин ингибиторы.	Каберголин	Перорально 0,5 мг, таблетки. Внутрь, во время еды. Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в первый день после родов. Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 таблетки) два раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 мг). Лечение	B[4-9]

		нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно, предпочтительно на 0,5 мг в неделю с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.	
Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции. Гонадотропины.	Фоллитропин бета	Применяют различные схемы стимуляции. В течение, по крайней мере, 4 первых дней рекомендуется внутримышечно вводить 100-225 МЕ препарата. После этого дозу можно подбирать индивидуально,	B^[4-9]

		исходя из реакции яичников. В клинических исследованиях было показано, что обычно бывает достаточно применения поддерживающей дозы в 75-375 МЕ в течение 6-12 дней, однако в некоторых случаях может потребоваться и более длительное лечение.	
Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции. Гонадотропины.	Хорионический гонадотропин	Стимуляция овуляции при бесплодии обусловленном ановуляцией или нарушением созревания фолликулов. Назначается одна внутримышечная инъекция 5 000 – 10 000 МЕ для завершения лечения препаратом, содержащим фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Подготовка к пункции фолликулов в программах контролируемой гиперстимуляции яичников. Как правило, одна инъекция 5 000 – 10 000 МЕ для завершения лечения препаратом, содержащим ФСГ.	A ^[4-9]

		Поддержание лютеиновой фазы. Можно провести 2 или 3 повторные инъекции по 1 000 – 3 000 МЕ каждая в течение 9 дней после овуляции или переноса эмбрионов (например, на 3, 6 и 9 день после стимуляции овуляции).	
--	--	--	--

* Не зарегистрирован в РК

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции. Гонадотропины.	Фоллитропин альфа	Лечение начинать с ежедневного однократного внутримышечного введения 75-150 МЕ ФСГ; при необходимости дозу препарата можно увеличивать на 37.5 (предпочтительно) или 75 МЕ через каждые 7 или 14 (предпочтительно) дней для достижения адекватной, но не чрезмерной реакции. Лечение следует адаптировать к индивидуальной реакции пациентки, оценивая ее с помощью ультразвукового исследования размера фолликула и (или) уровня секреции эстрогенов. Максимальная суточная доза	A ^[4-9]

		препарата обычно не превышает 225 МЕ ФСГ.	
Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции. Гонадотропины.	Фоллитропин бета	Применяют различные схемы стимуляции. В течение, по крайней мере, 4 первых дней рекомендуется вводить внутримышечно однократно 100-225 МЕ препарата. После этого дозу можно подбирать индивидуально, исходя из реакции яичников. В клинических исследованиях было показано, что обычно бывает достаточно применения поддерживающей дозы в 75-375 МЕ в течение 6-12 дней, однако в некоторых случаях может потребоваться и более длительное лечение.	А ^[4-9]
Препараты для лечения заболеваний уrogenитальных органов и половые гормоны. Другие препараты для лечения гинекологических заболеваний. Пролактина секрции ингибиторы.	Бромокриптин	Перорально. Начальная доза препарата 1,25 мг (1/2 таблетки) во время еды, за ужином. Через 2-3 дня дозу Бромокриптина-Рихтера увеличивают до 2,5 мг. В дальнейшем, дозу препарата можно повышать каждые 2-3 дня на 1,25 мг, до достижения суточной дозы 5 мг (по 2,5 мг 2 раза в сутки). При необходимости, дальнейшее повышение дозы препарата можно проводить по этой же схеме.	В ^[4-9]

Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды. Метформин.	Метформин	Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды. Взрослые: монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами: • Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови. • Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три приема.	A ^[4-9]
Фермент	Бовгиалуронидаза азоксимер	в\м каждые 3 дня №10 или свечи вагинально или ректально каждые 2 дня №10	ПВ ^[27-36]

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Динамическое наблюдение по поводу женского бесплодия обеспечивается согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-149/2020 «Об утверждении правил организации оказания медицинской помощи лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований» следующим образом:

Наименование группы заболеваний	Периодичность осмотров		Минимум лабораторных и диагностических исследований		Сроки наблюдения
	осмотр врачом ПМСП	осмотр профильных специалистов	исследования	кратность	
Женское бесплодие (N97)	1 раз в год	1 раз в год акушер-гинеколог	1) Мазок на онкоцитологию; мазок на степень чистоты	1 раз в год	восстановление фертильности
			2) УЗИ органов малого таза		
			3) Общий анализ крови, исследование крови на гормоны методом иммуноферментного анализа: прогестерон; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, тиреотропный гормон (ТТГ), Т3 свободный, антитела к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови		

При отсутствии беременности в течение 6 месяцев после операции - консультация репродуктолога.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- наступление беременности.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

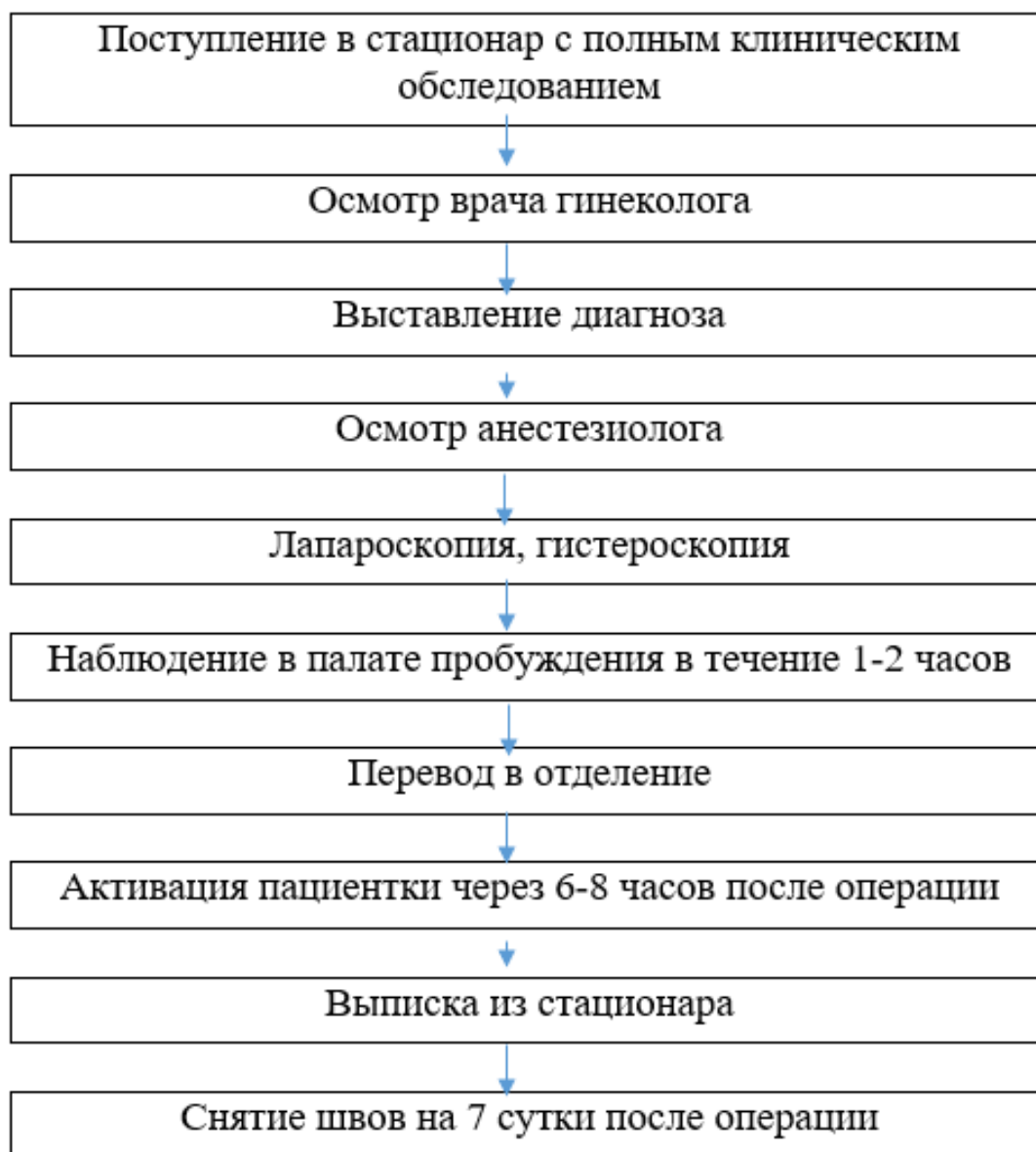
4.1 Показания для плановой госпитализации:

- эндометриоз (для проведения лапароскопии и гистероскопии) или патология матки (для проведения гистероскопии);
- бесплодие трубного и/или перитонеального характера, маточная форма бесплодия (для проведения реконструктивно-пластических операций на трубах, матке).

4.2 Показания для экстренной госпитализации: не проводится.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: общий

Диета: Ограничение сладкого, мучных изделий, газированных напитков.

Снижение веса, прогулки на свежем воздухе

5.3 Медикаментозное лечение: обезболивание по показаниям

5.4 Хирургическое вмешательство: (УД – I A) ^[10]:

Реконструктивно-пластические операции проводятся при трубной и перитонеальной формах бесплодия с использованием эндовидеохирургии:

- сальпинголизис (освобождение маточных труб от сдавливающих их спаечных сращений);

- фимбриопластика (восстановление входа в воронку маточной трубы);
- миомэктомия (удаление субсерозных и интрамуральных миоматозных узлов)
- иссечение эндометриоидных гетеротопий, вылушивание капсулы эндометриомы (УД - I А) ^[10,11,12].

Тубэктомия: при выраженных сактосальпинксах перед ЭКО (УД – С) ^[11-12];

ЭКО:

Показания ЭКО: непроходимость маточных труб в интерстициальном или истмическом отделах, выраженные сактосальпинксы после проведения предварительной тубэктомии.

Операции при маточной форме бесплодия:

- диагностическое выскабливание полости матки под контролем гистероскопа (при наличии гиперплазии эндометрия);
- удаление полипа эндометрия и инородного тела в полости матки с использованием гистероскопии с рабочим каналом или гистерорезектоскопии;
- удаление субмукозного миоматозного узла, внутриматочных синехий, перегородки полости матки путем гистерорезектоскопии.

5.5 Дальнейшее ведение:

Диагностика причин и длительность лечения должны быть ограничены до 6 месяцев.

Общая продолжительность лечения ТПБ с применением хирургических и консервативных методов лечения не должна превышать 6 месяцев, после чего при сохраняющейся инфертильности пациенток рекомендуют направлять на ЭКО^[10-12].

Направление на ВРТ (УД - I, А) ^[12]:

- при отсутствии восстановления проходимости маточных труб во время операции;
- при отсутствии наступления беременности в течение 6 месяцев после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах;
- при отсутствии наступления беременности на фоне гормональной терапии в течение года при эндокринном бесплодии.

Длительность лечения эндокринного бесплодия так же должна быть не более 1 года, при сохранении инфертильности пациентка должна быть направлена на ВРТ.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения: смотрите пункт 3.5 настоящего клинического протокола.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Иманкулова Балкенже Жаркемовна – кандидат медицинских наук, МВА, врач акушер-гинеколог высшей категории Отдела гинекологии Клинического академического департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center»;

2) Укыбасова Талшын Мухадесовна – доктор медицинских наук, профессор, Корпоративного фонда «University Medical Center», акушер-гинеколог высшей категории, старший ординатор-консультант Клинического академического департамента женского здоровья;

3) Примбетов Берик Узакбаевич – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог высшей категории, руководитель Отдела гинекологии Клинического академического департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center»;

4) Камзаева Назира Калдешовна – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог высшей категории отдела гинекологии Клинического академического департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center»;

5) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – врач клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

6.3 Рецензенты:

1) Кудайбергенов Талгат Капаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Института репродуктивной медицины города Алматы.

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356 [published Online First: 2012/12/29];

2) Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Human reproduction (Oxford, England) 2007;22(6):1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046 [published Online First: 2007/03/23];

3) Evaluation of female infertility Wendy Kuohung, MD, Mark D Hornstein, MD updated: Apr 01, 2019;

4) Raymond Hang Wun Li. Management of anovulatory infertility, MBBS, MMedSc, MRCOG, FHKAM(O&G), Cert RCOG (Reproductive Medicine), Doctor, Associate Consultant, Ernest Hung Yu Ng, MBBS, MD,

FRCOG, FHKAM (O&G), Doctor, Associate Professor Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 26 (2012) 757–768.);

5) Dancet EA, D'Hooghe TM, van der Veen F, et al. "Patient-centered fertility treatment": what is required? *Fertil Steril* 2014; 101:924;

6) Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Child-rearing ability and the provision of fertility services: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:50;

7) Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med* 2016; 374:1942;

8) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:119;

9) Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E, et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2018; 391:758;

10) Tan J, Tannus S, Taskin O, et al. The effect of unilateral tubal block diagnosed by hysterosalpingogram on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126:227;

11) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2012; 97:539;

12) Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, et al. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:434;

13) Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD009461;

14) Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1:CD003857;

15) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27;

16) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9;

17) Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol* 2015; 125:268. Reaffirmed 2017;

18) Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, et al. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:62.e1;

19) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20:370;

20) Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. JAMA 2017; 318:1367;

21) ACOG Committee Opinion No. 773: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. Obstet Gynecol 2019; 133:e274;

22) Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. Fertil Steril 2014; 101:523;

23) Su HI, Sammel MD, Homer MV, et al. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. Fertil Steril 2014; 101:1766;

24) Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update 2015; 21:262;

25) Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2016; 387:2622;

26) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103:e44;

27) С. В. Котов , А. Д. Болотов, С. В. Беломытцев, Д. Н. Суренков, А. В. Воробьева Мультицентровое рандомизированное исследование эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидаза) у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы, 2021;

28) В.В. Хасанова, И.И. Кукарская, Т.П. Шевлюкова , Е.Ю. Кукарская. Пермский медицинский журнал 2021 том XXXVIII № 2 45 Современный подход к комбинированной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза;

29) Тапильская Н.И., Копылова А.А , Будиловская О.В., Крысанова А.А., Хуснутдинова Т.А., Савичева А.М., Женская клиника, № 2, декабрь 2020 Женская клиника, № 2, декабрь 2020 Women's Clinic 1 Оценка эффективности применения бовгиалуронидазы азоксимера в лечении хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации;

30) М.Р. Оразов. Л.М. Михалева. М.Н. Бекулова Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс. Есть ли причинно-следственная связь?, Гинекология, 2021; 23(2) 198-204;

31) Кузнецова И.В. Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. С. 8-14;

32) Кукарская И.И., Хасанова В.В., Суханов А.А., Кукарская Е.Ю. Результаты сравнительного исследования эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированной терапии больных ВЗОМТ // StatusPraesens.

Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — №4 (59). — С. 97–102. «Выйти из сети»;

33) Федорович О.К., Матвеев А.М., Поморцев А.В. Эффективность использования противоспаечных средств и Лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения непрерывавшейся трубной беременности // Российский вестник акушера гинеколога., – 2014. - №6. – С. 91-93;

34) Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. //Медицинский совет., 2020;(3):170–175. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-170-175. Уровень доказательности (Оксфордский Центр Доказательной Медицины): когортное исследование (IIB), Источник в сети Интернет (URL): <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5587/5091>;

35) Лапина И.А., Озолия Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности.//Consilium Medicum., 2016; 18 (6): 77–81. Уровень доказательности (Оксфордский Центр Доказательной Медицины): когортное исследование (IIB <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-endometrioza-farmakologicheskie-aspekty-protivospaечноy-aktivnosti/viewer>;

36) Федорович О.К., Матвеев А.М., Поморцев А.В. Эффективность использования противоспаечных средств и Лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения непрерывавшейся трубной беременности // Российский вестник акушера гинеколога., – 2014. - №6. – С. 91-93. Уровень доказательности (Оксфордский Центр Доказательной Медицины): когортное исследование (IIB);

37) Источник в сети Интернет (URL): <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/downloads/ru/031726-61222014620>.