



# МІСЦЕ ТА РОЛЬ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ДРТ) У ЛІКУВАННІ НЕПЛІДДЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННІ ФЕРТИЛЬНОСТІ

*Е.В. Капустін, Г.Й. Геревич*  
Медичний центр ІГР, м. Київ

## Резюме

У статті обговорюється місце та роль допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні непліддя та збереженні фертильності.

## Ключові слова

Непліддя, лікування, допоміжні репродуктивні технології.

Загальновідомо, що проблема непліддя є вкрай актуальною. Кількість безплідних пар є великою і має тенденцію до збільшення [1]. Хоча внесок чоловічого та жіночого чинників у розвиток непліддя приблизно однаковий, з огляду на ментальні особливості, набагато частіше звертаються до лікарів жінки. Тому саме гінекологи не тільки лікують своїх пацієнток, але й стають головними для пари спеціалістами з цієї проблеми, адже саме вони наперед визначають план обстеження і лікування подружжя та консультацій інших спеціалістів. Завдяки їх зусиллям значна частина пацієнтів успішно долає непліддя, але є певна частка пар, яким неможливо або не вдається допомогти, використовуючи традиційні методики, їм доцільно застосувати допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) [1].

Яким пацієнтам і коли потрібно запропонувати ДРТ, як довго доцільно лікувати непліддя без ДРТ, яким пацієнтам і коли, з огляду на високий ризик розвитку в них непліддя в майбутньому, доцільно запропонувати можливості ДРТ щодо збереження

фертильності — цим непростим, часто контроверсійним питанням, які є актуальними для кожного спеціаліста, котрий стикається у своїй практиці з проблемою непліддя, присвячена ця робота.

На початку доцільно пригадати визначення основних понять:

**Непліддя** визначається як зниження вірогідності настання вагітності у порівнянні з загальною популяцією. За визначенням ВООЗ, це відсутність вагітності при регулярному статевому житті без застосування контрацепції протягом року.

**Фертильність** — вірогідність настання вагітності в 1-му циклі. Слід пам'ятати, що натуральна фертильність складає приблизно 20% на місяць (менструальний цикл) та залежить від багатьох чинників.

**Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)** — система методик, які використовуються при лікуванні непліддя, за яких деякі етапи запліднення (наприклад, отримання статевих клітин або ембріонів) відбуваються поза межами організму людини.

**До ДРТ відносять:**

- інсемінація внутрішньоматкова (ІВМ);
- перенос гамет до фаллопієвої труби (GIFT);
- перенос зигот до фаллопієвої труби (ZIFT);
- запліднення *in vitro* (IVF);
- ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита (ICSI);
- ін'єкція магніфікованого спермія в цитоплазму ооцита (IMSI);
- дозрівання ооцита *in vitro* (IVM — *in vitro* maturation);
- мікрохірургічна аспірація сперміїв із придатка яєчка (MESA);
- черешкірна аспірація сперміїв із придатка яєчка (PESA);
- аспірація/екстракція сперміїв із тканини яєчка (TESA/TESE);
- донорія: сперми, яйцеклітин, ембріонів;
- сурогатне материнство.

За останні 20-30 років значення ДРТ постійно збільшувалось, і існує стійка тенденція до продовження цього процесу в майбутньому. Так, у найбільш розвинутих країнах на сьогодні від 2 до 4% дітей народжуються після застосування ДРТ, і їх кількість постійно зростає [1, 5]. Переконаливо ілюструє значну соціально-медичну значущість ДРТ той факт, що в країнах ЄС держави забезпечують (фінансують) у середньому 2000 лікувальних циклів ДРТ на один мільйон населення на рік [1, 5]. Очевидно, що ріст потреби в ДРТ зумовлений:

- високою частотою непліддя, яке, у свою чергу, є результатом збільшення віку жінок, які хочуть мати дитину;
- прогресуючим зниженням фертильності чоловічого населення;
- збільшенням розповсюдженості запальних захворювань статевих органів.

На сьогодні завдяки швидкому розвитку ДРТ мають знані можливості, причому це не тільки подолання тих форм непліддя, за яких інші методи є неефективними, отримання генетично спорідненого потомства жінками, які за станом здоров'я не можуть виношувати вагітність (сурогатне материнство), але й збереження фертильності в разі її прогнозованої втрати або зниження в майбутньому (вік, лікування онкологічних та гінекологічних захворювань). Також в арсеналі ДРТ є такі можливості, як передімплантаційна генетична діагностика та з найбільш новітніх технологій — отримання здорового генетично спорідненого потомства при мітохондріальних захворюваннях у жінок.

Успіхи ДРТ та онкології дозволяють успішно вирішувати проблему втрати молодими чоловіками та жінками фертильності після лікування

онкологічних захворювань. Для досягнення цієї мети застосовуються такі технології, як кріоконсервація статевих клітин чи ембріонів або кріоконсервація тканини яєчника для її аутотрансплантації в майбутньому. Дані методики підтвердили свою ефективність, і кількість жінок, які відчули радість материнства після успішного лікування онкологічних захворювань, зростає. Проте дані технології можуть бути застосованими для збереження фертильності не тільки при онкологічних захворюваннях [9, 10].

Отже, доцільно розглянути застосування ДРТ:

- перед початком лікування онкологічних захворювань у молодих жінок та чоловіків;
- у жінок віком  $\geq 34$  років, які планують вагітність, але в майбутньому (після 37-40 років);
- у жінок зі зниженим відносно вікових норм оваріальним резервом (СПВЯ, ятрогенного генезу, ендометріоз);
- при високому ризику передачі потомству деяких генетичних (зчеплених зі статтю, моногенних) захворювань та за наявності у батьків хромосомних аномалій.

Загальновідомо, що ендометріоз спричиняє негативний вплив на фертильність — від 30 до 50% жінок з ендометріозом страждають на непліддя, а у жінок, які страждають на непліддя, в 6-8 разів частіше зустрічається ендометріоз, ніж у фертильних [1, 7]. Дуже актуальною, на нашу думку, є проблема непліддя, асоційованого з ендометріозом, у нас у країні з огляду на значну розповсюдженість захворювання та невідповідність підходів до її вирішення, які часто застосовуються в порівнянні з настановами провідних світових експертних спілок. Так, відомо, що консервативна терапія ендометріозу у жінок із непліддям не покращує частоту настання вагітності, і її застосування може лише відтермінувати застосування ефективних методик [7]. На жаль, як показує досвід, така ситуація є дуже розповсюдженою.

Також недоцільно застосовувати лапароскопію при ендометріозі I-II ст. як єдиний метод лікування непліддя — така помилка також зустрічається. Проте найчастіше пацієнтка потрапляє до репродуктолога після тривалого поєданого хірургічного та консервативного лікування, причому інколи хірургічні втручання застосовуються повторно. Така тактика є не дуже ефективною, водночас її використання значно ускладнює перспективи застосування ДРТ внаслідок насамперед ятрогенного зниження оваріального резерву та відтермінування початку лікування.

Варто пам'ятати, що найбільш результативним методом подолання непліддя, обумовленого



ендометріозом, є ДРТ: IVF/ICSI [7]. Одним із найбільш контроверсійних є питання доцільності хірургічного претритменту при ДРТ у жінок з ендометріозом. З огляду на доказову медицину на сьогодні немає достатніх даних вважати, що застосування хірургічного лікування перед ДРТ покращує результати [7].

Однією з найбільш поширених (розповсюдженість 20%) причин непліддя є трубно-перитонеальний чинник. Хотілося б нагадати, що консервативне лікування є малоефективним, хірургічні методи, безумовно, можуть бути корисними, проте для того, щоб їх застосування було максимально успішним, доцільно не робити повторні втручання, якщо попередні були неефективними, враховувати вік, оваріальний резерв, характер та ступінь вираженості пошкодження маткових труб та технічні можливості (кваліфікація хірурга, володіння мікрохірургічними техніками, відповідне матеріальне забезпечення). Головне слід пам'ятати, що тривале безрезультатне використання може відтермінувати застосування найбільш ефективних методів для даного контингенту — ДРТ (IVF/ICSI) [1, 5, 6].

#### **Орієнтовний алгоритм дій при трубно-перитонеальному неплідді:**

- Абсолютне трубне, гідросальпінгс, хірургічне лікування без ефекту в анамнезі або обструкція труб у проксимальних відділах, вік  $\geq 37$  років — IVF/ICSI.
- Вік  $\geq 35$  років, знижений оваріальний резерв — IVF/ICSI або донація ооцитів.
- Вік  $< 37$  років, нормальний оваріальний резерв, відсутність інших чинників, які знижують фертильність — хірургічне лікування — якщо неможливо відновити функцію труб, то ДРТ, якщо виконано втручання з відновлення функції труб — оцінка результатів через 3-4 місяці (МСГ), якщо результат хороший — планування вагітності, якщо вагітність не настала через 12 місяців — IVF/ICSI.

Ендокринне (ановуляторне) непліддя також є однією з найпоширеніших причин непліддя. Методи корекції ановуляторних розладів розроблені й успішно застосовуються понад 30 років, проте і серед пацієнток цієї групи є такі, яким необхідно рекомендувати ДРТ [1, 5].

#### **Орієнтовний алгоритм дій при ендокринному неплідді:**

- Вік жінки  $\geq 37$  років — IVF/ICSI.
- Вкрай низький оваріальний резерв та/або гіпергонадотропна аменорея — донація ооцитів.

- Вік жінки  $\geq 35$  років, знижений оваріальний резерв — ICSI або донація ооцитів.
- Вік жінки  $< 35$  років, знижений оваріальний резерв — стимуляція овуляції + IBM або ICSI.
- Вік жінки  $< 37$  років, нормальний/високий оваріальний резерв/СПКЯ, відсутність інших чинників, які знижують фертильність — тривалість лікування непліддя до 12-18 місяців за відсутності ефекту — IVF/ICSI.

Однією з основних причин непліддя є чоловічий чинник, який є головним етіологічним чинником приблизно в 30% безплідних пар [1, 3-5]. Проблема зниження чоловічої фертильності, як зазначалося вище, є дуже актуальною. Як показує практика, незважаючи на досягнення сучасної андрології, суттєвій частині пацієнтів для подолання непліддя необхідно застосувати ДРТ.

Азооспермія обструктивна та необструктивна з гіпергонадотропінемією, патологічний каріотип, мікрodelеції в AZF-локусі та інші структурні аномалії в Y хромосомі, виражена оліго/астено/тератозооспермія є, на нашу думку, показаннями до застосування ДРТ. При помірній оліго/астено/тератозооспермії та необструктивній азооспермії з гіпогонадотропінемією необхідна консультація андролога з наступною корекцією супутньої патології та стимуляцією сперматогенезу — за відсутності ефекту через 3-6 місяців або у разі неможливості досягти стійкого покращення показників до рівня перспективного щодо зачаття *in vivo*, а також за відсутності настання вагітності через 1-2 роки лікування доцільно перейти до застосування ДРТ (ICSI/IMSI).

Контроверсійним є питання, який ступінь оліго/астено/тератозооспермії є вже неперспективним для терапії без застосування ДРТ. На нашу думку, існує тенденція до переоцінки андрологами їх можливостей, що призводить до відтермінування застосування більш ефективних методів (ДРТ) та невиправданих витрат.

Особливе місце серед причин непліддя посідають імунологічне та ідіопатичне, вони зустрічаються рідше, ніж вищезгадані, і погано піддаються лікуванню. Власне, ДРТ є єдиним методом із доведеною ефективністю [1, 5, 8]. Тобто якщо встановлено діагноз імунологічного або ідіопатичного непліддя, то це є прямим показанням до застосування ДРТ.

Вище ми згадали окремо деякі найбільш поширені причини непліддя, але на практиці дуже часто безплідна пара має декілька патологічних чинників, тобто непліддя є поєднаним [1, 5]. У такому

випадку, на нашу думку, доцільно пам'ятати і дотримуватись таких принципів:

- чим більше чинників, що обумовлюють непліддя, тим менша вірогідність успіху лікування, причому найбільш ефективними є в таких випадках ДРТ;
- оцінити вірогідність корекції кожного з чинників і лікувати, тільки якщо вона висока;
- якщо наявний чоловічий чинник, то починати лікування з партнера, і тільки при досягненні стійкого позитивного ефекту починати лікування партнерши;
- вік жінки  $\geq 37$  років — IVF/ICSI;
- вік жінки  $\geq 35$  років, знижений оваріальний резерв — ICSI, донатія ооцитів;
- вік жінки  $< 35$  років, знижений оваріальний резерв — тривалість лікування непліддя до 6 місяців, за відсутності ефекту — ICSI;
- вік жінки  $< 36$  років, нормальний оваріальний резерв — тривалість лікування непліддя до 1 року, за відсутності ефекту — IVF/ICSI.

Таким чином, ДРТ посідають важливе місце в арсеналі можливостей сучасної медицини щодо подолання непліддя та збереження фертильності. Вчасне та обгрунтоване застосування ДРТ, яке залежить насамперед від лікарів-гінекологів первинної ланки, є суттєвим чинником покращення результатів, а в дуже багатьох випадках — єдиною можливістю подолати непліддя.

Надійшла до редакції 27.05.2016 р.

## Список використаної літератури

1. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: Навч. посіб. для лікарів-слухачів закл. післядипл. освіти / Ред. Ф.В. Дахно, В.В. Камінський, О.М. Юзько. Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. — К., 2011. — 336 с.
2. Mathews T.J., Hamilton B.E. Delayed Childbearing: More Women Are Having Their First Child Later in Life. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. — NCHS Data Brief. — 2009. — № 21.
3. Kühnert B., Nieschlag E. Reproductive function of the ageing male // Hum. Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10 (4). — P. 327-339.
4. Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1388-1393.
5. Clinical gynecology / [edited by] Eric J. Bieber, Joseph S. Sanfilippo, Ira R. Horowitz. — 2014. — P. 751-759.
6. The Practice Committee of the ASRM. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion // Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 103. — P. 37-43.
7. The Practice Committee of the ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion // Fertil. Steril. — 2012. — Vol. 98. — P. 591-598.
8. The Practice Committee of the ASRM. Effectiveness and treatment for unexplained infertility // Fertility and Sterility. — 2006. — Vol. 86, Suppl. 4, November.
9. Fertility preservation in reproductive age women with cancer / P. Kovacs // J. Obstet. Gynaecol. India. Epub. — 2014, Dec. — Vol. 64 (6). — P. 381-7.
10. Kim S.S., Lee W.S., Chung M.K., Lee H.C., Lee H.H., Hill D. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients // Fertil. Steril. Epub. — 2009, Jun. — Vol. 91 (6). — P. 2349-54.

## Place and role of the assisted reproductive technology (ART) in the treatment of infertility and fertility preservation

*E.V. Kapustin, H.I. Herevyich*

### Summary

The article discusses the role and place of assisted reproductive technology in the treatment of infertility and fertility preservation.

**Keywords:** infertility treatment, assisted reproductive technology.