

**Хміль С.В., Лесняк Ю.І., Давид Л.В., Пелех Л.Б. Якименко Г.В.
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ – Рівень сучасно науки дозволяє достатньо швидко виявити причину безпліддя, але усунення та досягнення бажано вагітності є надзвичайно складним процесом, особливо, коли мова йде про запліднення.

Дуже важливим та принциповим етапом в лікуванні безпліддя є введення в клінічну практику нових методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які дають змогу реалізувати функцію дітонародження при різних захворюваннях, відновлення фертильності при яких раніше вважалося неможливим.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ – Уровень современной науки позволяет достаточно быстро выявить причину бесплодия, но устранение ее и достижение желаемой беременности является чрезвычайно сложным процессом, особенно, когда речь идет об оплодотворении.

Очень важным и принципиальным этапом в лечении бесплодия является введение в клиническую практику новых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ДРТ), которые дают возможность реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, восстановление фертильности при которых ранее считалось невозможным.

GENERAL CHARACTERISTICS PROGRAM AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGY – The level of modern science can quite quickly identify the cause of infertility, but eliminating it is extremely difficult, especially when it comes to problem insemination.

Very important and fundamental step in treating infertility is the introduction into clinical practice new methods of artificial insemination technology.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, жіноче безпліддя.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, женское бесплодие.

Key words: auxiliary reproductive technologies, women's infertility.

ВСТУП Проблема лікування безпліддя на сьогоднішній день набуває не тільки медичного, соціально-демографічного, але й економічного значення [6].

Все більшого поширення набуває метод лікування безпліддя шляхом запліднення *in vitro* (ЗІВ) преовуляторних ооцитів і переносу ембріонів (ПЕ) в порожнину матки. Метод ЗІВ застосовується у випадку лікування абсолютного жіночого безпліддя (при відсутності або повній непрохідності маткових труб внаслідок перенесених оперативних втручань, запальних та злуквих процесів тощо). На сьогоднішній день ЗІВ застосовується при лікуванні різних форм чоловічого безпліддя (метод ICSI) [3, 6, 9, 10].

Безпліддя може бути первинне, якщо у жінки ніколи не було вагітності і вторинне, якщо була хоча б одна вагітність, незалежно від того чим вона закінчилась – аборт, викинем чи родами [1, 6, 9, 36].

Абсолютним безпліддя вважається тоді, коли у жінки відсутні матка чи яєчники. Відносним – коли у жінки і чоловіка все гаразд, але спеціальні тести вказують на х несумісність [6].

За класифікацією Всесвітньо організації охорони здоров'я, розрізняють 16 причин чоловічого та 22 причини жіночого безпліддя.

Якщо причиною безплідного шлюбу є те чи інше захворювання в організмі жінки, то говорять про жіноче безпліддя. Жіноче безпліддя зустрічається в 35–40 % випадків. Розрізняють різні форми жіночого безпліддя (ЖБ) [6].

Ендокринна форма ЖБ встановлюється в тому випадку, якщо є порушення в гормональному механізмі регуляції репродуктивно функції. При відсутності чи непрохідності маткових труб говорять про трубний фактор безпліддя [6, 10, 23].

Чоловічий фактор рахується причиною безплідного шлюбу в тому випадку, якщо жінка здорова, а чоловік має порушення в утворенні чи дозріванні сперматозоїв, запліднюючій здатності сперми, сексуальній чи еякуляторній функції. Чоловіче безпліддя складає 30–35 % безплідних шлюбів [6, 9, 10, 11, 23].

Оскільки майже в 40 % випадків причиною безпліддя є захворювання обох: як чоловіка, так і жінки – так зване комбіноване безпліддя – то слід проводити комплексне обстеження подружньо пари гінекологом та андрологом. В деяких випадках необхідні консультації терапевта, ендокринолога, уролога та сексопатолога [6, 10, 11, 15, 17, 23].

В 3 % подружніх пар з нормальними показниками регуляції репродуктивно функції та анатомі органів жіночої статеві системи, безпліддя може бути обумовлене імунологічною несумісністю, коли в організмі жінки утворюються особливі білки – антитіла, які порушують рухливість сперматозоїв в статевих шляхах жінки [6].

Нерідкими є випадки, коли причиною безпліддя в хворих є не одне захворювання, а сукупність декількох. Так, наприклад, трубне безпліддя може поєднуватись з ендокринними та імунологічними порушеннями [6, 10].

Також, безпліддя може зустрічатись і серед здорових та добре сумісних пар. Це випадки, так званого, нез'ясованого чи ідіопатичного безпліддя, яке зустрічається в 4–10 % безплідних подружніх пар [6, 10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це методи додання безпліддя, при яких окремі чи всі етапи запліднення та раннього розвитку ембріонів здійснюються поза організмом жінки. За допомогою ДРТ можна подолати практично всі відомі форми безпліддя. [6, 9, 10, 23].

До складу допоміжних репродуктивних технологій належать:

- запліднення *in vitro* – ЗІВ;
- ін'єкція сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини (ооцита) – ICSI;
- відбір максимально якісного сперматозоїда в результаті морфологічного аналізу (MCOM) для якіснішого проведеного ICSI – метод IMSI ;
- допоміжний хетчинг (надсичення оболонки ембріона);
- біопсія бластомерів (PGD);
- донорія сперми;
- донорія ооцитів;
- сурогатне материнство;
- інсемінація.

Запліднення *in vitro* (ЗІВ) – запліднення яйцеклітини поза організмом жінки («в пробірці»), складається з декількох етапів:

- обстеження пацієнтів;
- індукції суперовуляції;
- пункції фолікулів;
- запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів;
- переносу ембріонів в порожнину матки;
- підтримки II фази стимульованого менструального циклу;
- діагностики вагітності [6, 9, 10, 23].

Метод ICSI дає змогу ефективно здійснювати лікування безпліддя подружньо пари при наявності в чоловіка виражено олігозооспермії і астенозооспермії. Для застосування методу достатньо мати в зразку сперми лише пооди-

нокі сперматозоїди, в той час як раніше єдиним способом отримання вагітності в таких пар було застосування донорської сперми. Використання на практиці методу ICSI підвищує ефективність лікування чоловічого безпліддя і дає змогу чоловікові мати генетично рідну дитину. В зв'язку з впровадженням методу ICSI успішно застосовується техніка отримання окремих сперматозоїдів в чоловіків з азооспермією, некрозооспермією та аспермією шляхом прямо транскутанно аспірації сперматозоїдів із яєчка. Ця методика не є складною з хірургічної точки зору. Як правило, при обструктивній азооспермії в більшості випадків вдається отримати достатню кількість сперматозоїдів для виконання процедури ICSI [5, 9, 10].

Метод IMSI є виключно допоміжним для ефективнішого проведення методики ICSI. За усередненими даними (ESHRE) вірогідність настання вагітності при методиці ICSI складає близько 35%. Технологія IMSI ґрунтується на якійсній оцінці сперми, після чого результативність ЕКЗ+ICSI значно підвищується [5].

Морфологічний аналіз MCOME, що є частиною процедури IMSI, базується на аналізі морфології сперматозоїдів. Цей аналіз дозволяє визначити приналежність досліджуваного сперматозоїда до таких груп:

- сперматозоїди з високими якісними характеристиками;
- сперматозоїди, що провокують переривання вагітності;
- сперматозоїди з вірогідністю генетичних дефектів плода;
- сперматозоїди, що не приводять до вагітності.

Морфологічна оцінка сперматозоїдів при аналізі MCOME здійснюється при збільшенні в 6300 разів.

Морфофункціональний тест MCOME дозволяє вибрати оптимальний варіант при виражених порушеннях сперматогенезу, що забезпечує при використанні методики ICSI вибір якісного сперматозоїда [5].

Розпочато впровадження в практику методики флуоресцентно *in situ* гібридизації (FISH), яка забезпечує преімплантаційну діагностику вроджено хромосомно патологі. Метод дає змогу зробити заключення про стан хромосом як в полярих тільцях, так і в бластомерах ембріона на ранніх стадіях дроблення. Для цього окремі поляри тільця або бластомери необхідно видалити з ембріона, що є необхідним для здійснення FISH-аналізу. Ембріони з позитивними характеристиками можуть бути перенесені в порожнину матки для подальшого розвитку, а ембріони з виявленою патологією не переносяться (цей метод є особливо важливим у профілактиці таких захворювань, як гемофілія А і В, міопатія Дюшена, синдром Мартіна-Бела, синдром Дауна, синдром Патау, синдром Едварда, моносомія Шерешевського-Тернера та ін.). Таким чином, пацієнтка застерігає себе від необхідності проведення абортів у випадку настання патологічно вагітності [2, 4, 10, 14, 35, 36, 39].

Допоміжний хетчинг – це процес надсичення оболонки ембріона в певну фазу його розвитку для полегшення «вилуплення» ембріона. Хетчинг намагаються проводити в дні, коли стан ендометрія є оптимальним для імплантації ембріона, в період «імплантаційного вікна». Синхронізація цих двох процесів може підвищити ймовірність настання вагітності. Показання до застосування даного методу: віковий фактор (жінки віком від 37 років), відсутність вагітності після кількох спроб ЗІВ. Розрізняють такі варіанти хетчингу: механічний, хімічний, лазерний та за допомогою п'єзо-методики [6, 9, 10, 23].

Біопсія бластомерів (PGD) з ембріонів не є абсолютно безпечною і нерідко порушує подальший розвиток ембріона, так як це пов'язано із зміною цілісності оболонки ембріона (хімічним або механічним шляхом). Останнім часом для біопсії застосовується лазер, що дає змогу зменшити порушення цілісності оболонки. Лазерним пучком робиться отвір в оболонці ембріона, через який легко, без ускладнень вивільняється бластомер [9, 10].

Важливим науково-практичним аспектом програми ЗІВ та ПЕ є вивчення патогенезу безпліддя, обумовленого ендометріозом, полікістозними змінами яєчників.

Розроблені та введені в клінічну практику методи використання донорських ооцитів при яйниковій формі аменореї, синдромі передчасного виснаження яєчників та ін. У випадку, коли спроби вплинути на яєчники не дають позитивного результату, тільки метод донації ооцитів, запліднення *x in vitro* спермою чоловіка та перенос ембріонів в порожнину матки дає можливість цим пацієнткам, які не можуть продукувати власних ооцитів, завагітніти та мати власних дітей [6, 8, 10, 19, 24].

Велика увага надається подальшому вивченню патогенезу, профілактиці та лікуванню синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), який є серйозним ускладненням, яке виникає при проведенні стимуляції супероовуляції [6, 10, 18, 19, 24].

Важливе значення в реалізації програми ЗІВ мають дослідження ролі ендокринних порушень, *x* профілактика та корекція. Розробляються підходи для вивчення порушень функції кори надниркових залоз та різних аутоімунних станів, а також *x* вплив на ефективність методу ЗІВ [6, 9, 10].

Безпліддя в чоловіків пов'язане, як правило, з перенесеними ними інфекційними захворюваннями (епідемічний паротит, краснуха, кір), а також з неправильним лікуванням ряду захворювань, які передаються статевим шляхом, зокрема венеричних (наприклад, гонорея). Причиною безпліддя може бути крипторхізм; ряд шкідливих факторів зовнішнього середовища можуть призводити до порушення сперматогенезу [6, 9].

Хоча застосування методів ДРТ не дасть змогу в цілому вирішити критичну демографічну ситуацію в країні, однак широке *x* застосування в медичній практиці допоможе позбавитися від безпліддя великій кількості подружніх пар.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА *x* ОБГОВОРЕННЯ

За звичайних умов, в популяції людей вагітність відбувається не більш як в 30% випадків на одну спробу. Методи ДРТ дають змогу дублювати і, навіть, перевищувати цей відсоток. Важливу роль у цьому відіграють добре розроблені схеми стимуляції супероовуляції. Хороші показники досягаються за рахунок застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормонів (декапептил та ін.), антагоністів гонадотропін-релізинг гормонів (оргалутран та ін.), сечових (мепопур) та рекомбінантних (пурегон) гонадотропінів, а також *x* комбінації [6, 9, 10].

Програма ЗІВ є складною у зв'язку з тим, що вона є багатоетапною, але не кожен з етапів можна об'єктивно контролювати. Розглянемо деякі проблеми, які виникають при застосуванні даних методик [3, 10, 17, 18, 38].

У жінок під час одного природного менструального циклу можна отримати в середньому не більше однієї яйцеклітини. Маніпулюючи з ооцитом, його легко загубити або травмувати, наприклад: в піпетці, в краплі середовища для культивування і т.д. Відповідно, є необхідним резерв клітин [10, 12, 22].

В зв'язку з цим виникла ідея стимуляції супероовуляції, отримання великої кількості яйцеклітин (5–10). Однак збільшення кількості яйцеклітин зумовлює негативний фактор: деякі з них можуть виявитися неповноцінними, з порушеннями оогенезу чи з хромосомною патологією, а інші можуть стати на шлях зворотного розвитку в процесі фолікулогенезу. Таким чином, не всі отримані яйцеклітини можуть бути запліднені і нормально розвиватись [10, 12, 18, 19, 22, 24].

Оскільки хромосомний аналіз за матеріально-технічних причин не доступний для більшості лабораторій клінік ДРТ, то візуальну оцінку якісних характеристик ембріона здійснює ембріолог [6, 10].

Ускладнену ситуацію і необхідність переносу в порожнину матки не більше 3 нормальних ембріонів, так як число 3

рекомендовано багатьма конгресами по ДРТ як оптимальне для переносу.

В програмі ЗІВ, на жаль, є можливість виникнення ряду суттєвих ускладнень акушерсько-гінекологічного характеру, які існують й за звичайних умов. Основні з них: позаматкова вагітність, яка може відбутися, навіть якщо маткові труби в жінки непрохідні, а також у випадках, коли вони видалені недостатньо радикально [6, 10].

В процесі стимуляції суперовуляції може виникати ряд ускладнень, а саме – синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) при дозріванні великої кількості фолікулів. СГЯ може мати різні ступені прояву: від легкого, який практично не вимагає терапії, до тяжкого, який потребує хірургічного втручання [10, 12, 18, 19, 22, 24].

Також програма ЗІВ та ПЕ дає змогу здійснити перенос ембріонів від жінки, яка за своїм соматичним статусом не може виносити дитини, жінці-реципієнту для виношування та народження цієї дитини з подальшим поверненням генетичним батькам [10, 18, 20].

Отримання хороших показників настання вагітності при лікуванні безпліддя в програмі ДРТ ще не означає, що народжуваність в цій групі буде такою ж високою, як часто імплантування ембріонів. Це пояснюється рядом причин: складний медичний статус пацієнтів (тривале безпліддя, порушення ендокринного фону репродуктивної системи, яка потребує відповідної корекції, значне інфікування подружжя). Одним із ускладнюючих факторів цієї групи пацієнток є вік, особливо старше 30 років [6, 9, 11].

Серед спеціалістів даної галузі не завжди прийнято аналізувати кінцеві результати народжуваності після лікування безпліддя з допомогою методик ДРТ. Вагітна жінка часто випадає з поля зору спеціалістів, які здійснювали ДРТ. Всі пацієнтки, які лікувались від безпліддя, потребують детального спостереження з подальшим лікуванням, якщо виникає така потреба [5, 6, 9, 10].

ВИСНОВКИ. В останні роки більшість фахівців, аналізуючи показники народжуваності в жінок після лікування від безпліддя з допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), приходять до висновку, що поки що не вдається отримати ідеальних результатів в прослідковуваних процесів, пов'язаних з вагітністю в таких пацієнток, тому, на перспективу, ці питання повинні розглядатися більш детально та скрупульозно [6, 10].

Це пояснюється тим, що показник народжуваності здорової дитини в популяції в звичайних умовах при одній спробі завагітніти протягом одного місяця складає близько 20 % для подружніх пар віком 20 років. Цей показник знижується до 15 % в 30-літнього подружжя, а в 40-літнього – до 10 % [10].

Технології допоміжних репродуктивних технологій вдосконалюватимуться, так що бажані результати не заставлять себе чекати.

Обнадійливим, але майже науково-фантастичним напрямком є застосування в числі допоміжних репродуктивних технологій методу клонування. Це цікаве питання, яке зумовлює багато дискусій і потребує ґрунтовного підходу у перспективі [6, 10].

ЛІТЕРАТУРА

1. Головачев Г.Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель. – М., 1983. – С. 290.
2. Голубовская И.Н. Генетический контроль поведения хромосом в мейозе // Онтогенез. – 1975. – Т. 6. № 2. – С. 127-139.
3. Груздев В.С. Опыт с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих // Врач. – 1897. – Т. 42. – С. 1199-1203.
4. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. – М., 1978. – 390 с.
5. За даними інтернет-сайта клініки «Вікторія». – Ки в., 2008.
6. Корсак В.С., Исакова Э.В. Как зачать ребенка: борьба с бесплодием. – М., 2003. – С. 57-115.

7. Красовская О. В. Оплодотворение яйца кролика *in vitro* // Арх.анат., гистол., эмбриол. – 1934. – Т. 13, № 2. – С. 327-342.
8. Красовская О. В. Трансплантация яйца кролика в матку другого животного // Арх. анат., гистол., эмбриол. – 1936. – Т. 15, № 2. – С. 135-145.
9. Кулаков В.И., Кузьмичев Л.Н., Мосесова Ю.Е. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит: современное состояние. – М., 2007. – С. 5-8.
10. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. – М., 2000. – С. 5-14.
11. Никитин А. И. Старение гамет и врожденная патология // Акуш. и гин. – 1981. – № 3. – С. 6-9.
12. А.И. Никитин, Г.А. Савицкий, Э.М. Китаев и др. Фолликулярные ооциты человека // Онтогенез. – 1982. – Т. 13. – № 2. – С. 123-129.
13. Светлов П. Г. Эмбриологические исследования как теоретическая база проблемы охраны антенатального периода жизни человека // Ежегодник ИЭМ АМН СССР. – Л., 1963. – Вып. 7-8. № 1. – С. 151-157.
14. Angell R., Templeton A, Aitken R. Chromosome studies in human in vitro fertilization // *Ibid*. 1986. – Vol. 72. No. 3. – P. 333-339.
15. Balkan W., Martin R. // Cell Biology rev. / Ed.: J. Egoran. – 1987. – Vol. 13, No. 13. – P. 44-72.
16. Chang M.C. Fertilization and normal development of follicular oocytes in the rabbit // Science. – 1955. – Vol. 121. – P. 867-869.
17. Edwards R.G., Steptoe P.C., Purdy J.H. Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes // Nature. – 1970. – Vol. 227. No. 5265. – P. 1307-1309.
18. Fleming A.D. Developmental capability of superovulated ova // In vitro fertilization and embryo transfer / Ed. E. Hafez, K. Semm. MTP Press Limited, 1984. – P. 277-286.
19. Gougon A. Follicular growth to ovulation // Successful establishment of a human pregnancy / Ed.: R. Edwards. Raven Press, 1990. – P. 48-59.
20. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother // Proc. Roy. Soc. – 1890. – Vol. 48. – P. 457-458.
21. Hodgen G. The dominant ovarian follicle // Fertil Steril. – 1982. – Vol. 38. No. 3. – P. 281-300.
22. Kaufman M.H. Non random segregation during mammalian oogenesis // Nature. – 1972. – Vol. 238, No. 2. – P. 465-466.
23. Leridon H. Human fertility // The Basic Components. Chicago: Chicago University Press, 1977. – P. 98-107.
24. Luckett D.C., Mukherjee A.B. Embryonic characteristics in super-ovulated mouse strains // J. Hered. – 1986. – Vol. 77, No. 1. – P. 39-42.
25. McGregor A. H., Johnston J.E. Buncle C.A. Further clinical experience with clomiphene citrate // Fertil. Steril. – 1968. – Vol. 18, No. 4. – P. 616-622.
26. Oakley G.P., Flynt J.W. Increased prevalence of Down's syndrome among the offspring of women treated with ovulation – inducing agents // Teratology. – 1972. – Vol. 5, No.1. – P. 264-269.
27. Peters H., Me Naffy K. The ovary. Granada publishing, 1980. – 490 p.
28. Pieters M.H., Dumoulin J.C., Einhelhart C.M., et al. Immaturity and aneuploidy in human oocytes after different stimulation protocols // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56, No. 2. – P. 306-310.
29. Plachot M., Crozet N. Fertilization abnormalities in human in vitro fertilization // Hum. Reprod. – 1992. – Vol. 7, Suppl.1. – P. 89-94.
30. Plachot M., De Grouchy J.J., Junca A., et al. From oocyte to embryo: a model, deduced from in vitro fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities // Ann. Genet. P. 1987.
31. Raoul Otival A., Bcrlrand-Servais M., Letur-Konirsch H., Frydman K. Physiological, follow-up of children born after in vitro fertilization // Hum. Reprod. – 1994. – Vol. 9, No. 6. – P. 1097-1101.
32. Rock J., Menkin M. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs // Science. 1944. – Vol. 100, No.1. – P. 105-108.
33. Sakai N., Endo A. Potential teratogenicity of gonadotrophin treatment for ovulation induction in the mouse off spring // Teratology. – 1987. – Vol. 36, No.12. – P. 229-233.
34. Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo // Lancet. – 1978. – Vol. 2, No.8085b. – P. 366.
35. Tejada M., Mendoza ft, Corcostegui ft, Bcnito J. Chromosome studies in human unfertilized oocytes and uncleaved zygotes after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56, No. 5. – P. 874-880.
36. Tsuji K., Nakano H. Chromosome studies of embryos from induced abortions in pregnant women age 35 and over // Obstet. Gynecol. – Vol. 52, No. 3. – P. 542-548.
37. Winston N.J, Braude P.R., Picnehg S.J., et al. The incidence of abnormal morphology and nucleocytoplasmic ratios in 2,3 and 5-day human pre-embryo // Hum. Reprod. – 1991. – Vol. 6, No. 1. – P. 17-24.
38. Zcnzcs M., Betkicn L., Bordt J., et al. Cytologic investigation of human in vitro fertilization failures. Fertil. Steril. 1985. – Vol. 43, No. 6. – P. 883-891.
39. Zcnzcs M., Wang P., Casper R. Chromosome normality of IVF patients spare embryos correlates with pregnancy // Abstr. 8th meet. ESHRE 1992. Hague. – P. 182.