

Оптимізація тактики використання допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом

О.С. Дарій

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. З метою виявлення чинників ризику формування безплідності і проведення кореляційного аналізу були відібрані основна група – 100 подружніх пар з безплідністю в анамнезі та контрольна група пацієнок, що мали в анамнезі пологи (n=100). До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи. **Результати.** Для підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом необхідно проведення медико-генетичного консультування з одночасним плановим передімплантаційним генетичним дослідженням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Під час вибору того або іншого методу допоміжних репродуктивних технологій у жінок з обтяженим генетичним анамнезом слід використовувати методіку, за якої у цитоплазму ооциту за допомогою техніки мікрomanipуляції вводиться один сперматозоїд. У програму підготовки акушерів-гінекологів та урологів амбулаторної ланки необхідно вводити цикли тематичного удосконалення щодо питань лікування безплідності у подружніх пар з використанням програм допоміжних репродуктивних технологій.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Ключові слова: безплідність у подружніх парах, допоміжні репродуктивні технології, обтяжений генетичний анамнез.

На сучасному етапі у лікуванні безплідності все частіше використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), особливо у подружніх пар з різними факторами ризику [1–7]. Серед причин жіночої та чоловічої безплідності збільшився рівень різних варіантів обтяженого генетичного анамнезу [3]. При цьому тактика ведення цих пацієнок остаточно не відпрацьована, що є однією з причин недостатньої ефективності ДРТ та високого рівня репродуктивних втрат у ранні терміни вагітності.

В умовах сьогодення існують різні методи прогнозування ефективності ДРТ, у тому числі і з використанням передімплантаційного генетичного дослідження (ПГД) [3]. Особливо це стосується подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом та невдалими спробами ДРТ [4,5].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з проблем ДРТ, не можна вважати їх повністю вирішеними, особливо щодо підвищення ефективності ДРТ у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом.

Все викладене вище стало підставою до проведення даного наукового дослідження, яке б дозволило вирішити важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження було проведено в декілька етапів.

Так, на 1-у етапі з метою вивчення медико-соціальної характеристики безплідної пари було проведено анкетування 100 пацієнок з безплідністю (основна група). Була застосована загальноприйнята анкета [7, 8], яку ми модифікували відповідно до особливостей нашої наукової роботи. До неї увійшли 45 запитань, які стосуються різних аспектів життя пацієнта. Для вивчення медико-соціальної характеристики пацієнтів до анкети увійшли запитання про вік, характер професійної діяльності, сімейний стан пацієнтів, тип безплідності, шкідливі звички, запитання про захворювання репродуктивної сфери, професійні шкідливості, лікування за допомогою програм ДРТ в анамнезі і блок запитань, які стосуються соціальної адаптації пацієнтів з безплідністю і вартості лікування. Відповіді на запитання анкети дозволили визначити етапи організації медичної допомоги: від моменту первинного звернення до медичної організації з приводу безплідності та часу встановлення діагнозу до моменту застосування технології екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). З метою виявлення чинників ризику формування безплідності і проведення кореляційного аналізу були відібрані:

– основна група – 100 подружніх пар з безплідністю в анамнезі;

– контрольна група – 100 пацієнок, які мали в анамнезі пологи.

Таблиця 1

Необхідний об'єм вибірки

| Вид дослідження | Бажана точність дослідження | t=2,0 | t=2,5 | t=3,0 |
|---------------------------------|-----------------------------|--------|--------|--------|
| | | p=0,95 | p=0,98 | p=0,99 |
| Орієнтовне знайомство | 0,5 | 16 | 25 | 36 |
| | 0,4 | 25 | 39 | 56 |
| | 0,3 | 44 | 69 | 100 |
| Дослідження середньої точності | 0,2 | 100 | 156 | 225 |
| Дослідження підвищеної точності | 0,1 | 400 | 625 | 900 |

Таблиця обстеження подружньої пари для підготовки до програм ДРТ

| Показник | Жінка | Чоловік |
|----------|--|---|
| 1-й етап | Збір анамнестичних даних | Збір анамнестичних даних |
| 2-й етап | Проведення лабораторних та інструментальних досліджень: <ul style="list-style-type: none"> – клінічний аналіз крові – загальний аналіз сечі – біохімічний аналіз крові – гемостазіограма – група крові і резус-фактор – ЕКГ – рентгенографія органів грудної клітки – консультація терапевта – аналіз на інфекції (TORCH-комплекс, аналіз крові на ВІЛ, RW, гепатити В і С, ПЦР-мазок на уреоплазму, мікоплазму, ВПЛ 16-го і 18-го типів, ЦМВ, ВПГ 1-го і 2-го типів, мазок на онкоцитологію, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження мікрофлори статевих шляхів) – УЗД органів малого таза – УЗД грудних залоз/мамографія – кольпоскопія – гормональне обстеження (статеві гормони, гормони щитоподібної залози) – виявлення аутоантитіл вовчакового антикоагулянта, антитіл до ХГ, антитіл до фосфоліпідів, – цитогенетичний аналіз – пошук мутації генів системи гемостазу: FII, FV (фактор Лейдена), MTHFR, MTRR, PAI-I – дослідження прохідності маткових труб | Проведення лабораторних та інструментальних досліджень: <ul style="list-style-type: none"> – група крові і резус-фактор – аналіз на інфекції ВІЛ, RW, гепатити В і С, ПЦР-мазок на уреоплазму, мікоплазму, ВПЛ 16-го і 18-го типів, ВПГ 1-го і 2-го типів, хламідіоз – спермограма – фрагментація ДНК сперматозоїдів – цитогенетичний аналіз |
| 3-й етап | Стимуляція овуляції за певним протоколом | Корекція порушень спермограми і підготовка сперми до процедури ПС, ЕКЗ або ІКСІ |
| 4-й етап | Запліднення | |
| 5-й етап | Перенесення ембріона, гормональна підтримка | |
| 6-й етап | Діагностика вагітності | |

На даному етапі об'єктом дослідження стали безплідні пари, одиницею спостереження – кожна безплідна пара. Об'єм вибірки визначали відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [6]. Додатково були виділені підгрупи з урахуванням віку жінок та чоловіків. Формувалася репрезентативна вибірка за якістю і кількістю з використанням методу систематичної випадкової вибірки (табл. 1).

Для вивчення медико-соціальної характеристики пацієнтів, виявлення фактів ризику, визначення рівня знань з питання збереження і відновлення репродуктивного здоров'я застосовували статистичний метод, метод викопювання з амбулаторних карт, анкетування пацієнтів. Крім того, на даному етапі дослідження були сформульовані соціальні, економічні і родинні чинники, які визначають репродуктивне здоров'я.

На 2-у етапі дослідження з метою оцінювання інформованості лікарів амбулаторної ланки про проблему безплідного шлюбу і сучасні методи діагностики та лікування даної патології нами були розроблені анкети для акушерів-гінекологів і лікарів-урологів. В анкеті включали запитання, відповіді на які допомогли оцінити інформованість про поширеність безплідного шлюбу, про критерії діагностики безплідності, основні показання і протипоказання і обмеження до застосування програм ДРТ, можливі ускладнення, а також оцінити знання наказів МОЗ України. Анкета для акушерів-гінекологів включає 16 запитань, анкета для урологів – 10 запитань. У ході анкетування лікарів було опитано по 100 акушерів-гінекологів і 100 урологів, які проходили навчання на курсах ПАЦ та ТУ у НМАПО імені П.Л. Шупика протягом 2016–2017 рр. На даному етапі дослідження застосовували аналітичний, статистичний метод дослідження, метод системного узагальнення. Об'єктом дослідження стали акушери-гінекологи і лікарі-урологи амбулаторної ланки, одиницею спостереження – кожен лікар кожної зі спеціальностей.

У багатьох випадках безплідність визначається генетичними особливостями пацієнтів, і для вивчення можливостей медико-генетичного консультування у лікуванні безплідності на 3-у етапі дослідження проведений аналіз 100 амбулаторних карт пацієнтів, які звернулися до клініки.

Був проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт даних безплідних пар. Серед цих пар були ті, у яких безплідність була пов'язана з чоловічим чинником або поєднанням чоловічого і жіночого чинників. Проте найбільш повна інформація була отримана щодо 80 подружніх пар, які відповідали критеріям відбору пацієнтів. Вони і були включені у наукове дослідження. З них у 35 подружніх пар виявлені хромосомні транслокації, в інших 45 подружніх парах хромосомної патології виявлено не було. Саме пари з наявністю генетичних особливостей і були об'єктом дослідження.

Дані пари були включені до програми ЕКЗ/ІКСІ, пацієнткам проводили обстеження відповідно до наказу МОЗ України, стимуляцію супероуляції, пункцію фолікулів, потім виконували культивування ембріонів. У той самий час цим пацієнтам проводили цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферійної крові з метою виявлення генетичних порушень. Далі оцінювали вплив генетичних особливостей на результат стимуляції овуляції і програми ДРТ у цілому.

Обстеження подружніх пар відповідно до наказів МОЗ України відображене у табл. 2.

Удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів включає наступні моменти: на етапі підготовки до програм ДРТ – використання препаратів вітаміну D у загальноприйнятій дозі; визначення рівня кальцію та магнію у сироватці крові; під час застосування програм ДРТ – моніторинг рівня лютеїнізуючого гормону для оцінювання якості ембріонів та ефективності програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень демонструють, що дані проведеного кореляційного аналізу свідчать про пряму залежність між наявністю полікістозних яєчників і первинної безплідності ($r=0,247$; $p=0,002$) і між генітальним ендометріозом і розвитком первинної безплідності ($r=0,174$; $p=0,027$).

У пацієнок з вагітностями, що не розвиваються, і інструментальним видаленням плідного яйця в анамнезі вірогідність формування первинної безплідності вище в 1,6 разу ($p=0,002$; ВШ 1,7 (95% ДІ: 3,8–9,0), $\varphi=0,2$). У жінок з вторинною безплідністю фіксували частіше генітальний ендометріоз ($25,0\pm 2,5\%$; $p=0,02$; $\varphi=0,2$); артифіційні аборти ($85,0\pm 4,0\%$; $p=0,001$; $\varphi=0,6$); урогенітальні інфекції ($70,0\pm 6,0\%$; $p=0,02$; $\varphi=0,2$); запальні захворювання придатків ($53,0\pm 5,0\%$; $p=0,001$; $\varphi=0,3$). Ризик формування вторинної безплідності у разі дисфункції яєчників зростає у 2,5 разу (95% ДІ: 3,1–3,9).

Найбільш прогностично значущими предикторами для виникнення первинної безплідності є наявність генітального ендометріозу, полікістозних яєчників (підвищують вірогідність), патології шийки матки, резекції яєчника (знижують вірогідність) при коефіцієнті детерміації $R^2=0,292$. Доля коректних передбачень відсутності первинної безплідності у досліджуваній вибірці (специфічність) становила 99,0%, для наявності первинної безплідності (чутливість) – 27,0%. Загальний відсоток коректних передбачень становив 79,0 %.

Для вторинної безплідності найбільш інформативними предикторами є генітальний ендометріоз, перенесені артифіційні аборти, хронічна урогенітальна інфекція, запальні захворювання придатків матки та дисфункція яєчників при

Оптимизация тактики использования
вспомогательных репродуктивных технологий
у супружеских пар с отягощенным генетическим
анамнезом

А. С. Дарий

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованного алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** С целью выявления факторов риска развития бесплодия и проведения корреляционного анализа были выделены основная группа – 100 супружеских пар с бесплодием в анамнезе и контрольная группа пациенток, которые имели в анамнезе роды ($n=100$). В комплекс проведенных исследований были включены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Результаты. Для повышения эффективности лечения бесплодия у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом необходимо проведение медико-генетического консультирования с одновременным плановым предимплантационным генетическим исследованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. При выборе того или иного метода вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с отягощенным генетическим анамнезом необходимо использовать методику, при которой в цитоплазму ооцита с помощью техники микроманипуляции вводится один сперматозоид. В программу подготовки акушер-гинекологов и урологов амбулаторного звена необходимо вводить циклы тематического усовершенствования по вопросам лечения бесплодия у супружеских пар с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом. Использование усовершенствованного нами алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом на 26,7%.

Ключевые слова: бесплодие у супружеских пар, вспомогательные репродуктивные технологии, отягощенный генетический анамнез.

коефіцієнті детерміації $R^2=0,278$. Показник специфічності становить – 94,0%, чутливості – 77,0%, а загальний відсоток коректних передбачень становить 88,0 %.

Додаткове використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм ДРТ у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Для підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом необхідно проведення медико-генетичного консультивання з одночасним плановим предімплантационним генетичним дослідженням у програмах ДРТ. Під час вибору того або іншого методу ДРТ у жінок з обтяженим генетичним анамнезом слід використовувати методику, за якої у цитоплазму ооциту за допомогою техніки мікрomanipуляції вводиться один сперматозоїд (ІКСІ).

У програму підготовки акушерів-гінекологів та урологів амбулаторної ланки необхідно вводити цикли тематичного удосконалення з питань лікування безплідності у подружніх пар з використанням програм ДРТ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність підвищення ефективності використання програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм ДРТ у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Optimization of tactics of auxiliary genesial
technologies at married couples
with the burdened genetic anamnesis

O.S. Darii

The objective: rising of efficiency of treatment of sterility at married couples with the burdened genetic anamnesis on the basis of scientific justification and introduction of advanced algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. For the purpose of detection of risk factors of development of sterility and carrying out the correlation analysis were allocated the main group – 100 married couples with sterility in the anamnesis and control group of patients who had labors ($n=100$) in the anamnesis. The complex of the conducted researches included clinical, laboratory, tool and statistical methods of research.

Results. Rising of efficiency of treatment of sterility at married couples with the burdened genetic anamnesis requires carrying out medicogenetic consultation with simultaneous planned preimplantation genetic research in programs of auxiliary genesial technologies. At a choice of this or that method of auxiliary genesial technologies at women with the burdened genetic anamnesis it is necessary to use a technique at which one spermatozoon is entered into an oocyte cytoplasm by means of equipment of a micromanipulation. In the program of training of doctors of the obstetrician-gynecologists and urologists of an out-patient link it is necessary to loop thematic improvement concerning sterility treatment at married couples with use of auxiliary genesial technologies.

Conclusion. Results of the conducted researches testify to need of rising of efficiency of auxiliary genesial technologies at married couples with the burdened genetic anamnesis. Use by our algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions allows to increase efficiency of auxiliary genesial technologies at married couples with the burdened genetic anamnesis for 26,7%.

Key words: sterility at married couples, the auxiliary genesial technologies, the burdened genetic anamnesis.

Сведения об авторе

Дарий Александр Семенович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамов М.М., 2012. Психологическая характеристика женщин со вспомогательными репродуктивными технологиями // *Здоровье женщины* : 8 : 198-201.
2. Адамов М.М., 2012. Клініко-психопатологічні закономірності формування тривожних розладів у жінок при допоміжних репродуктивних технологіях // *Педіатрія, акушерство та гінекологія* : 6 : 65-67.
3. Денисенко С.В., 2016. Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // *Здоровье женщины* : 10 : 56-59.
4. Палига І.Е., 2017. Прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій // *Здоровье женщины* : 2 : 122-124.
5. Палига І.Е., 2017. Профілактика невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій // *Здоровье женщины* : 3 : 110-113.
6. Юзько О.М., 2017. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі // *Практична медицина*: 2: 46-52.
7. Callan V.J., Hennessey J.F., 2016. The psychological adjustment of women experiencing infertility. *British Journal of Medical Psychology* : 61 : 137-140.
8. Kainz K., 2017. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. *Womens Health Issues* : 11: 481-485.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018