

Причини невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій

О.Д. Лещова

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
м. Київ

Отримані результати продемонстрували значення алогенності подружніх пар за системою HLA II класу у формуванні імунологічного безпліддя як самостійної нозологічної форми і як чинника, який може супроводжувати інші форми безпліддя, що прогнозує неефективність його лікування.

Усе це робить необхідним дослідження комплексу гістосумісності подружньої пари при безплідді неясного генезу, а особливо при невдачах допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби.

Проблема інфертильності подружніх пар набуває сьогодні не лише медичного, але і величезного соціально-демографічного й економічного значення [1–12]. За даними ВООЗ (WHO, 2019), понад 100 млн подружніх пар безплідні та їхня кількість з кожним роком збільшується. Частота безплідних шлюбів серед подружжя репродуктивного віку коливається від 20% до 30% [3, 10]. Причиною безплідного шлюбу в 40–50% випадках є патологія репродуктивної системи в одного із подружжя, рідше – в 25–30% в обох [4, 11]. ВОЗ виділяє 22 причини жіночого і 16 причин чоловічого безпліддя. Жіноче безпліддя зустрічається в 35–40% безплідних шлюбів, чоловіче безпліддя – в 30–35% (WHO, 2019).

Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними у подоланні різних форм чоловічого і жіночого безпліддя. Вони розвиваються і удосконалюються, з їхньою допомогою в світі народилися понад 2 млн дітей. Проте, не дивлячись на всі досягнення, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останні 10 років цей показник майже не змінився [1–12].

Мабуть, це пов'язано з великим числом всіляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. Низка авторів, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатись від 40% до 80% [1–12].

Пошук прогностичних критеріїв ефективності ДРТ представляє широке поле для науково-практичних досліджень, що підтверджують матеріали 29-ї щорічної конференції Європейського суспільства репродукції та ембріології людини (Стокгольм, 2019).

Останніми роками особливу увагу приділяли вивченню впливу системи HLA у безплідних подружніх пар з позиції підвищення результативності методів ДРТ [4–6]. Достовірно доведено, що сенсibiлізація вагітних до батьківських HLA-антигенів плода, схожість подружжя по HLA, присутність у HLA-фенотипі батьків певних антигенів призводить до спонтанних викиднів, тяжких форм прееклампсії, вроджених вад розвитку плода, зниження опірності потомства до несприятливих чинників довкілля, що і стало причиною вивчення HLA-системи у даному дослідженні, для уточнення впливу ролі HLA-системи II класу у формуванні безпліддя і невдач ДРТ.

Усе зазначене вище свідчить про необхідність підвищення ефективності ДРТ.

Мета дослідження: підвищення ефективності ДРТ на підставі проведення клінічного аналізу їх неефективних спроб за наявності імуногенетичних чинників безпліддя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети дослідження була виділена основна група з імуногенетичними чинниками безпліддя (100 подружніх пар з невдалими спробами ДРТ і з виявленою алогенністю за HLA-системою).

Групу порівняння становили 50 жінок без порушень фертильності. У цих жінок була підтверджена нормальна структура ендометрія.

До початку циклу ДРТ проводили ретельне обстеження партнерів:

- збір соматичного, акушерсько-гінекологічного та андрологічного анамнезу,
- ультразвукове дослідження,
- клініко-лабораторні, біохімічні і гормональні дослідження.

Усі дослідження виконували відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових і медичних досліджень за участю людини» (2019).

Цитогенетичне дослідження проводили всім подружнім парам за методикою 72-годинного культивування ФГА-стимульованих лімфоцитів периферичної крові з подальшим диференціальним фарбуванням (G-фарбування), при використанні світлового мікроскопа з кратним збільшенням об'єктиву 100× і окуляра 15×. У кожного пацієнта було проаналізовано не менше 13 метафаз.

Лікувальні заходи проводили відповідно до нормативних документів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

Усі обстежені давали інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З основної групи пацієнтів були виділені підгрупи за переважним чинником безпліддя. Були представлені характерні ознаки пацієток виділених підгруп.

Для пацієнтів 1-ї підгрупи (сингенні за HLA-системою) було характерне:

- в анамнезі гіперпролактинемія – у 56,3%;
- хронічний сальпінгоофорит – у 39,5%;
- хронічний пієлонефрит – у 31,3%;
- зовнішній ендометріоз і матковий чинник – у 25,2%;
- вагітностей, що не розвиваються, – у 20,4%;
- ектопія шийки матки – в 18,8%;
- аденоміоз – 14,6% випадків.

Для пацієнтів 2-ї підгрупи (частково алогенні за HLA-системою) було характерне:

- вагітності, що не розвиваються – у 20,5%;
- відсутність гінекологічних захворювань запального генезу – у 20,2%;
- сальпінгоофорит – у 11,5% випадків.

Для пацієнтів 3-ї підгрупи (алогенні за HLA-системою) було характерне:

- наявність в анамнезі гінекологічних захворювань – у 62,2%;
- сальпінгоофорит – у 24,4%;
- найменша кількість вагітностей, що не розвиваються – у 10,2% випадків.

У структурі причин безпліддя в обстежених жінок при вторинному безплідді переважають трубно-перитонеальний і матковий чинники, тоді як при первинному – ендокринний і імунологічний чинники.

Проте окрім системних, загальних причин невдач ВРТ було виявлено і специфічні за характером, і еквівалентні за результатом, але різні за вираженістю структурно-функціональних змін ендометрія, що знижують його потенціал імплантації і перешкоджають успішному розвитку вагітності, а саме:

- порушення мікробіоценозу каналу шийки матки і порожнини матки,
- розлади субендометріального кровотоку,
- склеротичні зміни в ендометрії,
- імунологічні порушення, включаючи дисбаланс цитокінів у фолікулярній рідині.

Проведений аналіз продемонстрував, що у пацієток основної групи виявлений провідний чинник безпліддя, швидше за все, був вторинним, таким, що сформувався внаслідок лікування вже існуючого безпліддя. На первинне значення алогенності за HLA-антигенами в генезі репродуктивних порушень у цих подружніх пар свідчить факт наявності вагітностей і народження дітей у попередніх шлюбах, а також значна кількість вагітностей, що не розвиваються, у справжньому шлюбі.

Безперечним підтвердженням значення алогенності системи HLA у генезі репродуктивних порушень і невдач ДРТ став той факт, що у 63,9% пар з безпліддям неясного генезу визначена сингенність за HLA-антигенами II класу. Ймовірно, сумісність подружжя за HLA-антигенами II класу може бути самостійною причиною безпліддя, або ж вона посилює наявні порушення, зумовлюючи невдачі лікування.

Була виявлена чітка залежність порушень репродуктивної функції від сингенності подружніх пар за HLA- антигенами II класу.

У 48,2% жінок, частково алогенних з чоловіком за HLA-антигенами II класу, діагностовано ендокринні захворювання. Усі види порушень менструального циклу переважали у жінок з первинним безпліддям (20,4%) і частково алогенних з чоловіком за HLA-антигенами II класу. У жінок з цих підгруп фіксували знижений індекс здоров'я. Захворювання, що передаються статевим шляхом, у них наголошувалися в анамнезі у два рази частіше, ніж у жінок, алогенних з чоловіком за HLA-антигенами II класу.

Аналіз частоти настання вагітностей у подружніх пар основної групи продемонстрував, що вагітність у жінок з вторинним безпліддям частіше наставала у подружніх пар, алогенних за HLA-антигенами II класу (70,1%), ніж у подружніх пар, сингенних за HLA-антигенами II класу (46,5%). Важливою обставиною є те, що в подружніх пар, сингенних за HLA-антигенами II класу, спостерігається більша кількість мимовільних викиднів (12,1%), вагітностей (42,9%), що не розвиваються, та абортів (20,4%). У підгрупі подружніх пар, алогенних за HLA-антигенами II класу, достовірно менше ($p > 0,05$), ніж у сингенних подружніх пар, мимовільних викиднів (10,9%), вагітностей (5,7%), що не розвиваються, і абортів (24,8%).

ВИСНОВКИ

Отримані результати продемонстрували значення алогенності подружніх пар за системою HLA II класу у формуванні імунологічного безпліддя як самостійної нозологічної форми і як чинника, який може супроводжувати інші форми безпліддя, що прогнозує неефективність його лікування.

Усе це робить необхідним дослідження комплексу гістосумісності подружньої пари при безплідді неясного генезу, а особливо при невдачах допоміжних репродуктивних технологій.

Причины неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий **О.Д. Лещова**

Полученные результаты показали значение аллогенности супружеских пар по системе HLA II класса в формировании иммунологического бесплодия как самостоятельной нозологической формы и как фактора, который может сопровождать другие формы бесплодия, что прогнозирует неэффективность его лечения.

Все это делает необходимым исследование комплекса гистосовместимости супружеской пары при бесплодии неясного генеза, а особенно при неудачах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки.

Reasons of unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies **O.D. Leshova**

The received results have shown value allogene married couples on system HLA of II class in formation immunological barrenness as independent forms and as factor which can accompany other forms of barrenness that predicts an inefficiency of its treatment.

All it does necessary complex research hystocompatibility a married couple at barrenness not clear genesise, and especially at failures ART.

Keywords: auxiliary reproductive technologies, unsuccessful attempts.

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитріївна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail:* pror-first@nmapo.edu.ua

Сведения об авторе

Лещова Ольга Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail:* pror-first@nmapo.edu.ua

Information about the author

Leshchova Olga D. – Department of obstetrics, gynaecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail:* pror-first@nmapo.edu.ua

ORCID ID 0000-0001-6496-7307

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. – 2020. – № 3. – С. 6–15.
2. Артифсков С.Б., Артифскова А.А., Одинцов А.А. Анализ структуры мужской infertility // Актуальные вопросы урологии и андрологии. – Н. Новгород, 2018. – С. 71–78.
3. Баскаков В.П. Состояние репродуктивной системы женщины при эндометриозе // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 15–18.
4. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 1. // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 27–33.
5. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2. // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 34–39.
6. Бондарев Д.А., Скорова Н.Е., Курносоева Т.Р. Иммунологический аспект вспомогательных репродуктивных технологий // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – № 2. – С. 30–39.
7. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М., 2017. – 708 с.
8. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Корнеева М.Е. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Проблемы репродукции. – 2019. – № 5. – С. 43–44.
9. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2016. – № 5. – С. 51–54.
10. Гюдайс Л.С. Имплантирующаяся оплодотворенная яйцеклетка и материнский организм // Проблемы эндокринологии. – 2019. – № 5. – С. 30–32.
11. Гилязутдинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 416 с.
12. Грюнов В.Г., Жиборов Б.Н., Евдокимов В.В. Причины и признаки мужского бесплодия. – Рязань, 2019. – 412 с.