

Прогностичні фактори в лікуванні безпліддя

*Стрелко Г.
«ВІКТОРІЯ»*

*Клініка генетики репродукції
кафедра Акушерства та гінекологія №1*

НМАПО ім П.Л.

Шупика

Київ 2009

Обсяг обстеження осіб, яким проводяться лікувальні програми ДРТ (наказ МОЗ № 711):

Обов'язкове:

- - висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для виношування вагітності;
- - визначення групи крові та резус-фактору;
- - клінічний аналіз крові що враховує час згортання ;
- - аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С;
- - бактеріоскопічний аналіз виділень із 3-х точок (вагіни, уретри і цервікального каналу);
- - цитологічне обстеження мазків з шийки матки;
- - загальне гінекологічне обстеження;
- - ультразвукове обстеження органів малого тазу.

Обстеження перед ДРТ

- **За показаннями:**
- - обстеження матки та маткових труб (гістеросальпінгографія, лапароскопія, гістероскопія, кольпоскопія);
- - біопсія ендометрія;
- - бактеріологічне обстеження матеріалу із уретри та цервікального каналу;
- - аналізи крові фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), естрадіол (Е2), пролактін (Прл), тестостерон (Т), кортизол (К), прогестерон (П), тироксин (Т3), трийодтиронін (Т4), тиреотропін (ТТГ), соматотропін (СТГ);
- - обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл;
- - обстеження на урогенітальні та TORCH – інфекції;
- - висновки інших спеціалістів за показаннями (визначає лікар);
- - медико-генетичне консультування та каріотипування
- - флюорографія.
- При виявленні захворювань за наявності показань до ДРТ проводиться лікування виявленої патології.

Обстеження :

виявити фактори, що можуть

- ↓ успішність програм лікування
- ↓ вірогідність виношування вагітності
- Негативно вплинути на розвиток дитини
- **Та, принаймні не забути** виключити можливі протипоказання до проведення ДРТ

Зважити позитивні та негативні прогностичні фактори = вірогідність настання вагітності

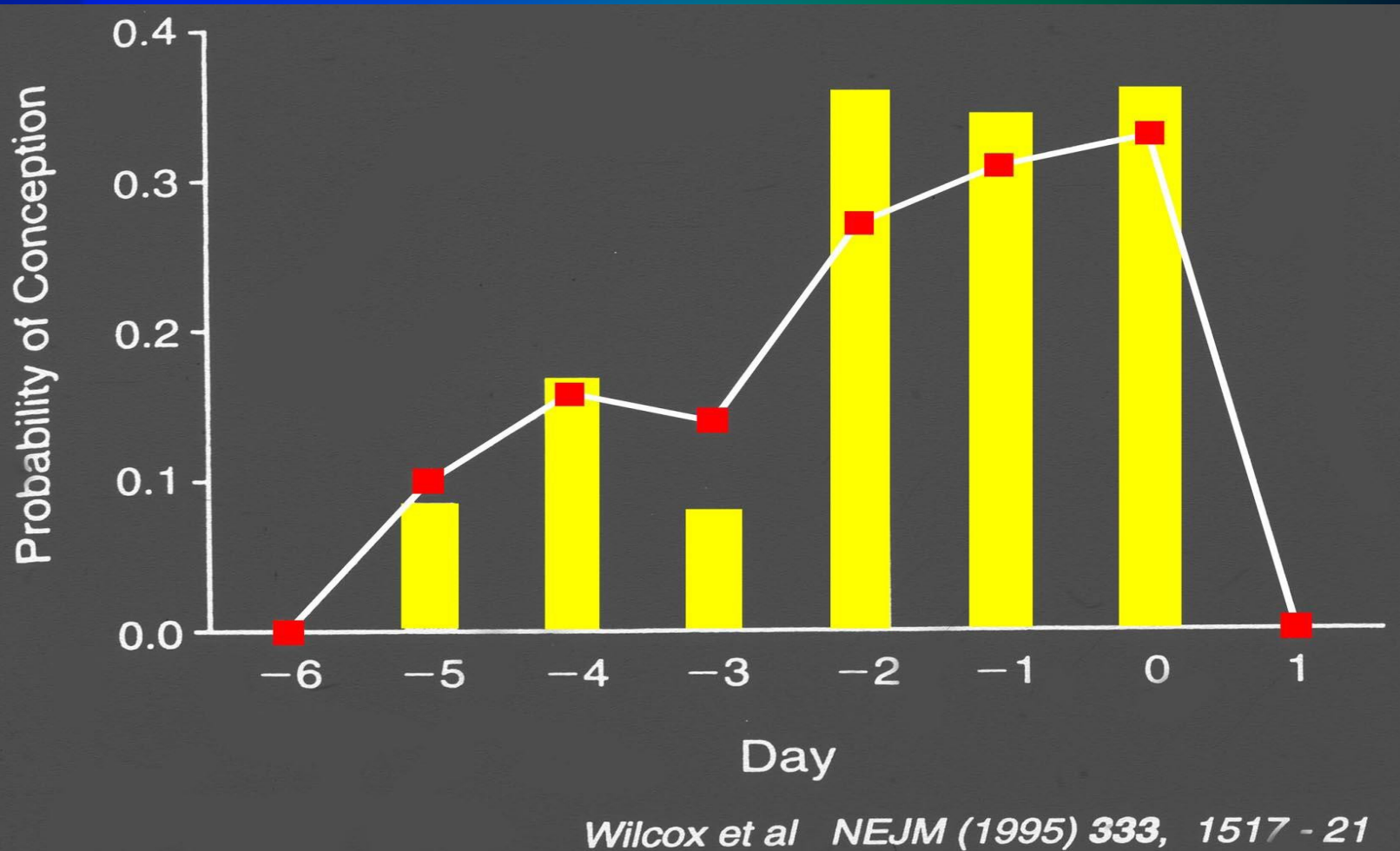
Оцінка ефективності лікування безпліддя

- Ефективність лікування безпліддя залежить від кількості циклів лікування
- **Фертильність** – вірогідність настання вагітності в 1 циклі
- **Кумулятивна частота настання вагітності** - вірогідність настання вагітності за певний проміжок часу

Вірогідність настання вагітності

- Складає близько 20 % за цикл (в натуральному циклі)
- Знижується після 31 року жінки
- Знижується в кожному наступному циклі при відсутності вагітності в попередніх
- За 10 років до остаточного припинення функції яєчників відбувається ↓ фертильності
- Приблизно у 10 % жінок - рання менопауза

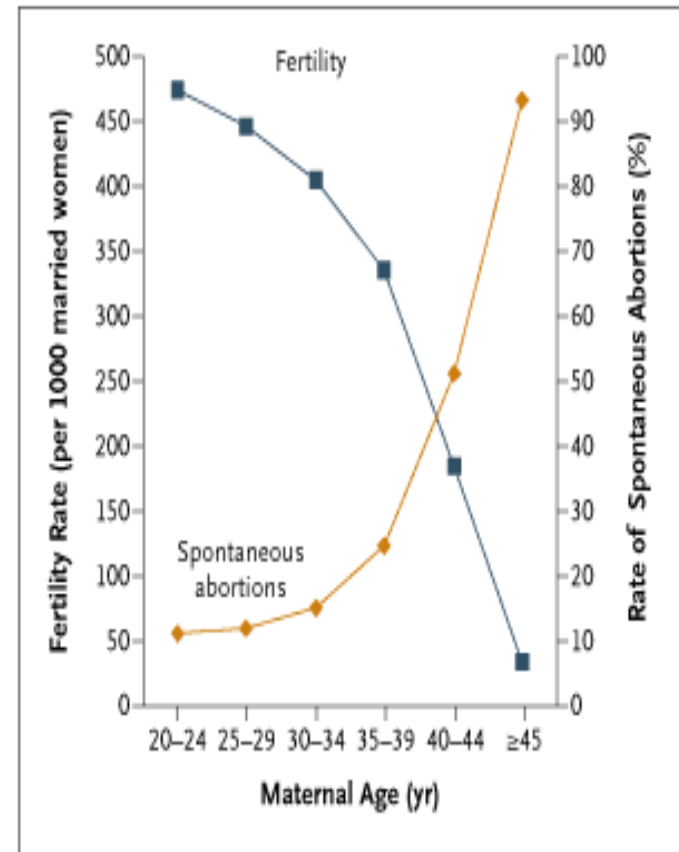
Вірогідність настання вагітності в натуральному циклі (днів до овуляції)



Вплив віку жінки та чоловіка на частоту настання вагітності

- У чоловіків зниження показників спермограми починається після 35 років, суттєве зниження фертильності – після 50 років

Dunson D.V., Am. J. Obst. and Gyn., 2004



Частота coitus та фертильність

- Кожний день – 37% фертильність за цикл
 - Через день - 33% фертильність за цикл
 - Раз на тиждень - 15% фертильність за цикл
- “Вікно фертильності”** – початок за 6 днів до потенційної овуляції, кінець – день овуляції

Спосіб життя та безпліддя

(ASRM, 2008)

Фактор	Вплив на фертильність	Автори
ІМТ > 35 кг/м²	↑ в 2 рази часу до настання вагітності	Hassan et al., 2004
ІМТ < 18 кг/м²	↑ в 4 рази часу до настання вагітності	Hassan et al., 2004
Паління	Відносний ризик безпліддя ↑ на 60%	Clark et al., 1998
Алкоголь (> 2 доз / день)	Відносний ризик безпліддя ↑ на 60%	Eggert et al., 2004
Кофеїн (> 250 мг / день)	Відносний ризик безпліддя ↑ на 45%	Wilcox et al., 1988
Наркотичні речовини	Відносний ризик безпліддя ↑ на 70%	Mueller et al., 1990
Інше	Відносний ризик безпліддя ↑ на 40%	Hruska et al., 2000

Вроджені вади розвитку та ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$)

(ASRM., 2008)

- Дефект передньої черевної стінки $\uparrow 3,3$ рази
- Дефект нервової трубки $\uparrow 2,7$ разів
- Серцево-судинні дефекти $\uparrow 2,0$ рази
- Множинні вроджені вади розвитку $\uparrow 2,0$ рази
- Ендокринопатії $\uparrow 2,5$ рази

Ризик ускладнень під час виношування вагітності у жінок з ІМТ 40 > кг/м²

(Fertil. Steril., 2008)

Прееклампсія	Більше в 4,8 разів
Гестаційний діабет	4,0
Крупний плід	3,8
Рання неонатальна смерть	3,4
Гіпертензія	3,2
Вивих плеча	3,1
Меконіальна аспірація	2,9
Аntenатальна загибель плода	2,8
Кесарський розтин	2,7
Дістресс синдром плода	2,5

Ожиріння, як самостійний фактор безпліддя

- ІМТ > 24 кг/м² - ↑ вірогідність ановуляторного безпліддя в 1,3 рази;
- ІМТ > 32 кг/м² - ↑ вірогідність ановуляторного безпліддя в 2,7 рази
- ↓ на 4% частоти настання вагітності на кожний кг/м² при ІМТ > 29 кг/м²

Куріння та безпліддя

- Приблизно 40% жінок з СПКЯ курять
- Куріння збільшує час, необхідний для настання вагітності на 30%;
- Частота безпліддя серед тих, хто курить в 1,6 разів більше;
- Вірогідність настання вагітності при застосуванні ДРТ приблизно вдвічі менше;
- Збільшує вік яєчників на 10 років;
- Вплив на плід: зменшення ваги при народженні, порушення плацентації, передчасні пологи;
- Ефекти дозозалежні.

Трубний фактор (причини): 25 – 30 %

- Запалення
- Ендометріоз
- Перенесена позаматкова вагітність
- Анатомічні аномалії
- Функціональні порушення
- Хірургічні втручання



У 85 % - дистальна обструкція
маткових труб

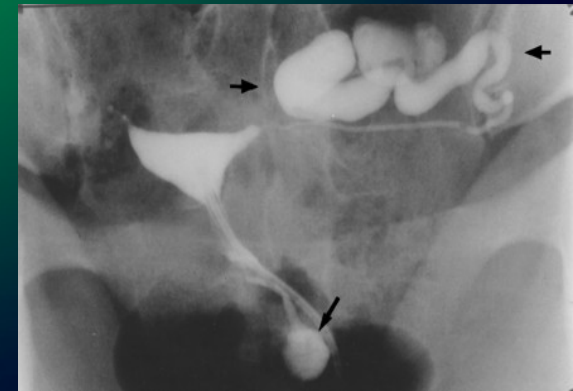
У 15% - проксимальна



Лікувальні підходи при трубному факторі безпліддя

- Очікування - ???
- Стимуляція овуляції - ??? Ризик позаматкової вагітності ↑
- Хірургічне лікування: **проксимальна оклюзія** – плодовитість – 6-8%; кумулятивна частота настання вагітності – 50%
неосальпінгостомія - плодовитість – <3%; кумулятивна частота настання вагітності < 25%

(Reproductive medicine secrets,
Peter T.K.Chan, 2004)



Трубний фактор

- Визначення показань до запліднення *in vitro*: метросальпінгографія, лапапро-, фертилоскопія та ін.
- Виключення гідро- та сактосальпінгсів (зниження частоти настання вагітності в 2 рази, превенція ектопічної вагітності)

ЕКЗ (Reproductive medicine secrets, Peter T.K.Chan, 2004)

- 1 цикл ЕКЗ дає таку ж вірогідність настання вагітності, як оперативне лікування трубного безпліддя та очікування на протязі 1 року
- Реабілітація репродуктивної функції при застосуванні ЕКЗ не остаточна; ціна ↑↑↑.

Фертильність жінок з ендометріозом (Fert. Ster, 2006)

- Фертильність жінок з ендометріозом – 0,02 – 0,1 (N = 0,15 – 0,20)
- 25 – 50% жінок з безпліддям – ендометріоз
- 30 – 50% жінок з ендометріозом – безпліддя
- Частота ендометріозу при безплідді в 6-8 разів частіше

Порівняння ефективності лапароскопічного лікування ендометріозу I, II ст. та спостереження (Fert. Ster, 2006)

Canadian Collaborative Group on Endometriosis RCT	N = 341 36 тиж.	0,047 – після лапароскопії	0,024 – без лікування
Gruppo Italiano per lo Studio Dell Endometriosi RCT	N = 101 52 тиж.	0,016 – після лапароскопії	0,019 – без лікування

Порівняння ефективності медикаментозного лікування ендометріозу I, II ст. та спостереження – РКД (Fert. Ster, 2006)

Дослідження	Препарати	Тривалість	Ефект
Bayer S.R., 1988, Fedele L., 1992	Даназол, прогестини, ГнРГ	1 рік	-
Telima S, 1988	Даназол	-	+
Fedele L., 1992 N=71	ГнРГ – 6 міс.	2 роки	-
Thomas E.J., 1987 N=37	Прогестини	1 рік	-
Hull M.E., 1987 N= 31	Прогестини	1 рік	41% - 43% -

Фертильність у жінок з ендометріозом – I, II ст.

Методика	Deaton, 1990	Chaffkin, 1991	Fedele, 1990	Kemmann , 1993
Без лікування	0,033	-	0,045	0,028
ВМІ	-	-	-	-
КЦ	-	-	-	0,066
КЦ + ВМІ	0,095	-	-	-
Гонадотропіни	-	0,066	-	0,073
Гонадотропіни + ВМІ	-	0,129	0,15	-
ЕКЗ	-	-	-	0,222

Стимуляція овуляції та ВМІ – ендометріоз I, II ст.

- Числені дослідження демонструють збільшення фертильності у жінок при ВМІ у сполученні зі стимуляцією гонадотропінами
- **0,13 при ВМІ – 0,066 без ВМІ**
- **0,15 при ВМІ – 0,045 – спостереження**
- **0,073 гонадотропіни – 0,028 спостереження**

Fedele L., 1992, Kemmann E., 1993

Лікувальна тактика при ендометріозі III, IV ст.

- ЕКЗ 2 спроби – 70% вагітностей
- Повторне хірургічне втручання 24% за 9 місяців
- Недостатньо даних щодо підвищення ефективності ЕКЗ після хірургічного втручання

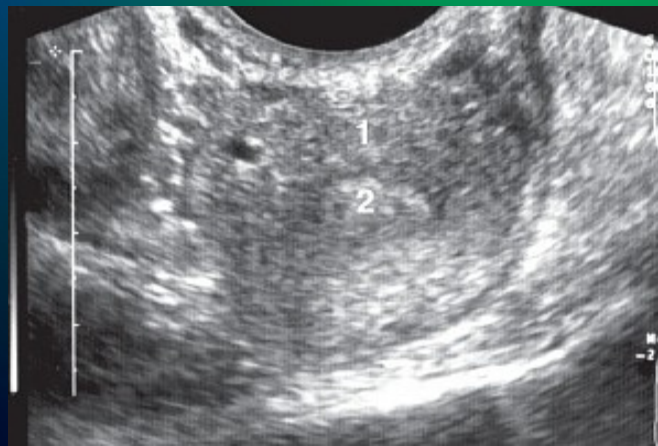
Аденоміоз

вузлова:

- *округла форма, гладка поверхня*
- *розмір < 12 тижнів*

дифузна:

- *вузел, псевдокапсула (міомо-подібна поведінка)*
- **Дифузна погіршення імплантації на 22%**
- **Вузлова погіршення імплантації на 10 %**



Прогноз при лікуванні ендометріозу ґрунтується

- Вік
- Тривалість безпліддя
- Родинний анамнез
- Больовий синдром
- Стадія ендометріозу

Вплив кількості та якості сперматозоїдів на запліднення та настання вагітності

- Концентрація
- Рухливість
- Морфологічні аномалії
- Наявність аутоімунних антитіл
- Фрагментація ДНК сперматозоїдів
- Інфекції
- Генетичні аномалії



Концентрація сперматозоїдів

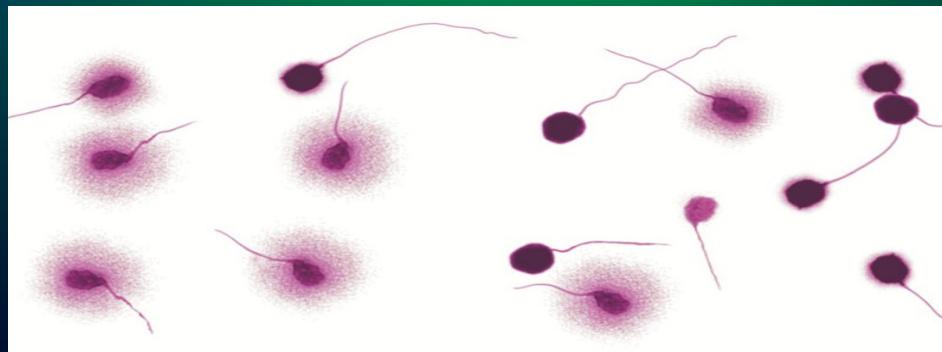
- За нормами ВОЗ – 20 млн./ мл, 40 млн./ еякуляті
- Нема лінійної залежності між концентрацією сперматозоїдів та їх здатністю до запліднення при концентрації більше 13 млн./мл
- При низьких концентраціях (< 5 млн./мл) залежність частоти настання вагітності від концентрації більш виражена

Тести, що визначають фертильність сперми

- Посткоїтальний тест, ТКСЦС
- MAR, IB – тест
- Переживаємість
- Відсоток патологічних форм, індекс множинних аномалій
- Фрагментація ДНК сперматозоїдів
- Тест фіксації сперматозоїдів на zona pellucida

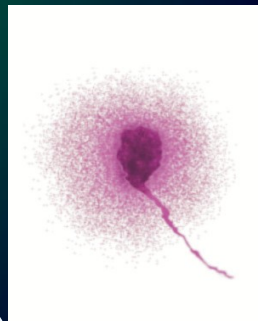
Фрагментація ДНК

- **Порушення цілісності ДНК сперматозоїдів**
- *Від 8 до 40% безплідних чоловіків з нормальними показниками спермограми (концентрація, рухливість, морфологія) мають порушення цілісності ДНК*
- *Клінічні прояви: безпліддя в шлюбі неясної етіології, самовільні аборти, низька якість ембріонів, знижена частота настання вагітності в програмах ДРТ*



Підготовка до запліднення при виявленні фрагментації ДНК

- Виключення негативних впливів зовнішнього середовища (паління, алкоголь, гіпертермія та ін.)
- Антиоксидантна терапія 3 місяці
- Лікування варикоцеле
- Протизапальна терапія
- Застосування мікроелементів (Zn)



Порівняння успішності лікування безпліддя (Clinical reproductive medicine, Brayan D., 1997)

Причина	Метод	Вагітність/ цикл	Максимальна вірогідність
Фертильні	Спостереження	0,2	0,9
Ановуляція	КЦ	0,16	0,65
Гідросальпінгс	Неосальпінго -стомія	0,04	0,20
Ендометріоз III, IV	Хірургічне	0,06	0,35
Неясного генезу	Спостереження	0,06	0,60
Чоловічий фактор	ВМІ	0,03	0,30
Чоловічий фактор	ВМІ + Д	0,12	0,70

Успішне лікування безпліддя

- *Якісна підготовка*
- *Точна діагностика*
- *Повноцінне обстеження*
- *Отримання стійкої ремісії
причинної патології*
- *Вибір ОПТИМАЛЬНОЇ
тактики лікування*

Непростий шлях подолаємо разом



Іншої мети у нас
просто не існує



Дякуємо за увагу