

# Фактори ризику відновлення фертильності подружньої пари з чоловічим безпліддям при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій

Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко

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

У роботі представлені результати вивчення факторів ризику розвитку чоловічого безпліддя та імовірності їхнього впливу на результат відновлення фертильності у 180 подружніх пар, зумовлених зазначеною причиною. Дослідження було проведено на базі Інституту репродуктивної медицини (м. Київ). Обстеження і допомога у вигляді програми інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) виконані відповідно до чинного протоколу. За допомогою анамнестичного методу встановлено 25 факторів і 51 ознака, які розкривають їхню суть. Вони були розподілені на три групи за спрямованістю впливу: соціальні/біологічні, загальномедичні, спеціальні медичні. Проведене оцінювання зв'язку між підсумком програми ICSI і фактором ризику за допомогою показника відношення шансів. У результаті отриманих даних розкриваються нові можливості удосконалення принципів профілактики, а встановлені причинно-наслідкові зв'язки між факторами, особливо спеціально медичного спрямування, забезпечать персоналізований підхід до вибору методу допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** фактори ризику, чоловіче безпліддя, допоміжні репродуктивні технології.

Сучасна медицина на сьогодні має можливість вирішувати проблему порушення дітородної функції подружньої пари у зв'язку з чоловічим фактором безпліддя. Проблема важлива із соціальної точки зору і серйозна – з медичної. Вона зумовлена демографічною ситуацією в Україні, коли відбувається зменшення загальної кількості населення, особливо чоловіків працездатного віку [3, 5, 10, 12]. Варто також підкреслити значення проблеми безпліддя для суспільства, сім'ї, особистості. Полімофізм, поліетіологічність патології склали передумову, що ускладнюють вибір необхідних методів діагностики та лікування, не дивлячись на значні успіхи у впровадженні в клінічну практику досягнень у даних напрямках. Традиційні консервативні та хірургічні методи лікування чоловічого безпліддя вкрай обмежені [6, 7, 11, 16]. Адаже параметри сперматогенеза, які з роками погіршуються, з різних відомих і невідомих причин унеможливають відновлення фертильності у безплідних пар таким чином. Реальна реалізація проблеми пов'язана із впровадженням у клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), завдяки яким можна досягти запліднення на клінічному рівні незалежно від функціонального репродуктивного стану чоловіків [4, 9, 13, 15].

Разом з тим набутий на сьогодні досвід використання різних програм ДРТ свідчить про існування низки проблемних питань. Їхня ефективність визначається вихідним загальним станом пацієнтів, наявністю факторів ризику тощо.

Зазначене спонукає до вивчення зазначених аспектів, що дозволить зменшити чи нівелювати такий вплив під час підготовки до процедури і конкретизувати підходи до вибору оптимального протоколу, забезпечивши тим самим їхню результативність [17].

**Мета дослідження:** визначення ймовірності ризику несприятливих факторів настання вагітності у випадках застосування допоміжних репродуктивних технологій.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ґрунтується на результатах комплексного вивчення відновлення фертильності у 180 подружніх пар, що звернулися з приводу безпліддя протягом 2012–2015 років в Інститут репродуктивної медицини (ІРМ) (м. Київ). В усіх випадках було виконано інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда (ICSI). Під час обстеження та лікування дотримувались існуючих протоколів. У дослідженні використаний анамнестичний метод, який належить до діагностичних, завдяки якому були виявлені фактори у плані несприятливого результату (ненастання вагітності у циклі). З метою визначення ймовірності їхнього ризику у групі з негативним наслідком порівняно з таким при позитивному, розраховували за відомим методом показник відношення шансів (OR) [1, 2, 8]. Його точність визначали стандартною похибкою та 95% довірчим інтервалом.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені у ході дослідження несприятливі фактори (26) настання вагітності при застосуванні ICSI були розподілені за спрямованістю свого впливу і можливою корекції на три групи: соціальні, біологічно/загальноклінічні, спеціальні медичні. Завдяки визначеній величині показника відношення шансів (OR) або відносного ризику (RR) стало можливим об'єктивно довести, у скільки разів ризик несприятливого прогнозу (ймовірність ненастання вагітності) вищий серед чоловіків з даним фактором, ніж у випадках його відсутності.

За даними мал. 1 видно, що серед комплексу поширених соціальних чинників виділяється гіпертермія яєчок: у 14,2 разу зростає ризик негативного результату (OR=14,23; 95% CI:6,68–30,30). Часті стресогенні та психогенні ситуації негативно впливають на репродуктивну функцію; у 9,5 разу зростає ризик (OR=9,50; 95% CI:4,28–21,0). На третьому місці за величиною показника виявилися шкідливі професійні відомі фактори (OR=9,7; 95% CI:1,74–25,74). Ризик куріння менший – OR=4,15; 95% CI:2,0–8,59.

За змістом групи біологічних/загальномедичних факторів виявилось, що шанс несприятливого результату у пар із тривалістю безпліддя понад 4 роки практично у 30 разів більший, що цілком виправдано і співпадає з думкою інших

## МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

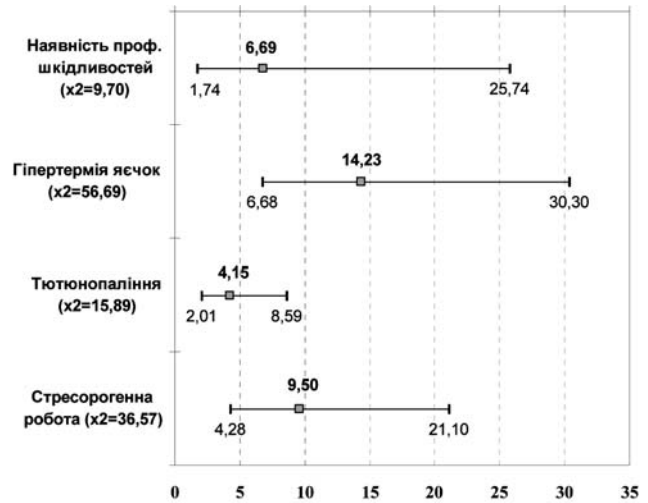
авторів (мал. 2) [14, 18, 19]. У разі неодноразових спроб недалого консервативного лікування був фактор ризику (OR=9,32; 95% CI:1,79–9,41), а також збільшення віку подружньої пари. Слід зазначити, що у чоловіків після 40 років ризик стає більшим у 8,4 разу.

Необхідно звернути особливу увагу на негативний вплив перенесеного у дитячому віці епідемічного паротиту. У таких чоловіків надзвичайно високий ризик реалізації відновлення фертильності: OR=43,6; 95% CI:10,17–187,15. Адже, як відомо, захворювання призводить до суттєвих морфологічних, гормональних порушень із змінами секреторної та екскреторної функції яєчок, що проявляються у зменшенні концентрації сперматозоїдів в еякуляті, зниженням їхньої рухливості – по суті це одне з провідних причин безпліддя. Слід підкреслити значення крипторхізму, що відноситься до вроджених ембріональних аномалій чоловічих статевих органів. Вплив його на репродуктивну функцію пояснюється атрофічними змінами сперматогенного епітелію внаслідок переважно недостатньої васкуляризації. Тому у чоловіків, які в дитинстві мали крипторхізм і перенесли оперативне втручання з цієї причини, ризик дорівнює 20,5 порівняно з іншими, що звернулися до методу ДРТ. Подібний механізм негативної дії на сперматогенез спостерігають і при варикоцеле. Проте ступінь порушення репродуктивної функції в результаті хронічного утрудненого кровообігу в яєчках (що, призводить до порушення спермограми), оцінюють у декілька разів менше, а саме: OR=5,57; 95% CI:2,62–11,84, що співпадає із даними літератури. Майже однаковою є величина ризику й при операціях у черевній порожнині (OR=5,44; 95% CI:2,65–11,15). Вони є частою причиною розвитку обструктивної азооспермії. Відоме значення запальних гострих та хронічних захворювань сечостатевої системи, інших органів і систем у генезі безпліддя співпало з отриманими показниками відношення шансів. Наявність їх у чоловіків у 17 разів збільшує ризик несприятливого прогнозу, серед них: з боку сечостатевих органів – у 2,4 разу, при гострих інфекційних вірусних захворюваннях, перебіг яких супроводжувався високою температурою – у 8 разів.

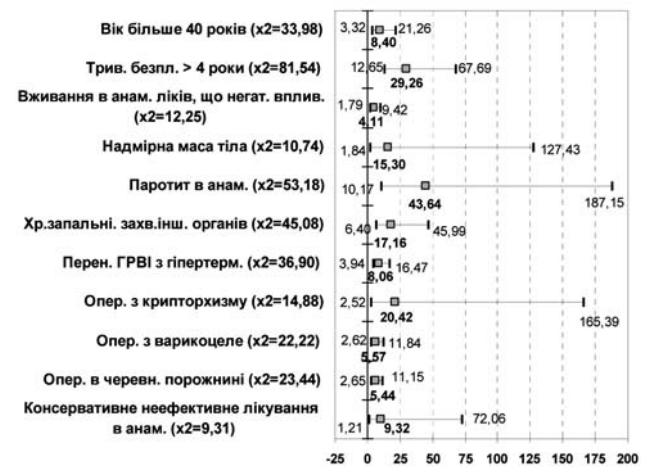
Наведені дані також узгоджуються з існуючими публікаціями, де гостра інфекція вважається загальною причиною безпліддя у чоловіків. У наш час за умов поширеної гіподинамії, недотримання здорового способу життя, харчування особливою значення, як фактору ризику, набуває аліментарний фактор, що спричинює підвищення маси тіла. Серед чоловіків з ожирінням ризик зростає практично у 15 разів.

Дані щодо третьої групи факторів представлені спеціальними медичними чинниками (мал.3). У разі оцінювання результатів спермограми в аспекті ймовірного прогнозу при ДРТ особливого значення набуває факт рухливості сперматозоїдів у процесі запліднення. Було з'ясовано, що найбільше значення має наявність середньої питомої ваги загально прогресивної рухливості категорії «а+в»  $\geq 50\%$ , у випадках, коли показник  $\leq 50\%$  – ризик несприятливого результату становить OR=21,0; 95% CI:6,24–70,87. Він у чотири рази більший, ніж тоді, коли середня питома вага прогресивно-активно рухливої фракції сперматозоїдів категорії «а»  $< 25\%$  (OR=5,14; 95% CI:1,49–17,79).

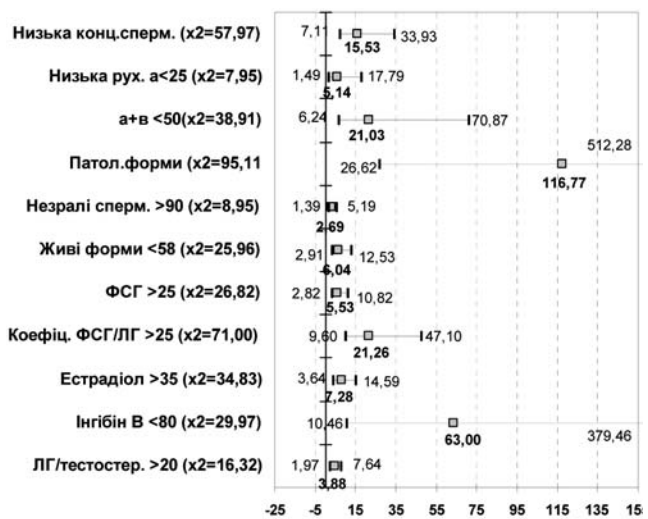
Одним із критеріїв безпліддя є концентрація сперматозоїдів. При концентрації  $< 15$  млн/мл ризик становить 15,5 разу проти випадків, де показник  $\geq 15$  млн/мл. Відсоток патологічних форм за показником OR на першому місці. Якщо їхня кількість перевищує 90%, то ризик бажаного запліднення у 116,7 разу менший. Тобто наявність патологічних форм серед загальної популяції сперматозоїдів є вирішальним фактором у контексті ефективності результату. Поряд із цими даними відсоток живих форм та кількість незрілих спер-



Мал. 1. Оцінювання ризику соціальних і поведінкових факторів (OR 95%; CI: min-max)



Мал. 2. Оцінювання ризику біологічних/загальнономедичних факторів (OR 95%; CI: min-max)



Мал. 3. Оцінювання ризику спеціальних медичних факторів (OR 95%; CI: min-max)

матоїдів має значно меншу впливовість. Так, якщо відсоток живих сперматозоїдів  $\leq 58$  – ризик у 6,0 разу більший, ніж при величині  $>58\%$ . У другому випадку – якщо незрілих сперматозоїдів  $\geq 90\%$ , то ризик приблизно у 3 рази більший.

Важливе значення мають лабораторні дослідження з визначення гормонального стану, їхнє місце у системі ризиків очікування несприятливого результату. Виявилось, що ризик у 63 рази більший, коли величина показника інгібіну В  $<80$  пг/мл; у 21,3 – коли розрахований коефіцієнт ФСГ/ЛГ перевищує 25, при цьому ризик у 5 разів менший, якщо враховувати лише значення рівня ФСГ  $>25\%$  нг/мл. Серед інших показників має значення естрадіол, при його рівні  $\geq 35$  пг/мл  $OR=7,3$ ;  $95\% CI:3,64-14,59$ . При цьому коефіцієнт співвідношення ЛГ/тестостерон не набув вірогідності.

Отримані відомості розкривають широкі можливості щодо удосконалення допомоги безплідним парам. Якщо спеціальні медичні чинники з їхнім найбільшим сумарним негативним впливом є результативними, тобто сприймаються як наслідок двох інших, вони швидше мають вирішальне значення при виборі варіанту ДРТ. При цьому дві інших групи (соціальна та біологічна/загальномедична) піддаються корекції без суттєвих додаткових втрат. Для цього необхідно дотримуватися принципів диспансеризації, здорового способу життя, проводити масштабні заходи щодо підвищення медичної культури. Вирішальне значення має просвітницька діяльність, що сприяє адекватній обізнаності населення з питань репродуктивного здоров'я і сучасних досягнень ДРТ.

Таким чином, наведені вище дані дозволяють зробити висновки, які мають практичне і наукове значення, що разом сприятиме покращенню якості репродуктивної допомоги у безплідних подружніх пар з чоловічим фактором безпліддя. Визначення об'єктивно обґрунтованих провідних несприятливих соціальних, біологічно/загальноклінічних, спеціальних медичних чинників дозволить удосконалити принципи профілактики у широкому її розумінні. Установлені причинно-наслідкові зв'язки між різноманітними факторами (ознаками), особливо спеціально медичної спрямованості, забезпечать вибір оптимального, персоналізованого підходу до вибору методу ДРТ.

### **Факторы риска восстановления фертильности супружеских пар с мужским бесплодием при использовании вспомогательных репродуктивных технологий** **Ю.Н. Гурженко, А.О. Куценко**

В работе представлены результаты изучения факторов риска развития мужского бесплодия и вероятности их влияния на результат восстановления фертильности у 180 супружеских пар, обусловленных указанной причиной. Исследование было проведено на базе Института репродуктивной медицины (г. Киев). Обследование и помощь в виде программы интрацитоплазматичной инъекции сперматозоида (ICSI) выполнены в соответствии с действующим протоколом. При помощи анамнестического метода установлено 25 факторов и 51 признак, которые раскрывают их суть. Они были распределены на три группы по направленности влияния: социальные, биологические/общемедицинские, специальные медицинские. Дана оценка связи между итогом программы ICSI и фактором риска (признаком) при помощи показателя отношения шансов. В результате полученных данных раскрываются новые возможности усовершенствования принципов профилактики, а установленные причинно-следственные связи между факторами (признаками), особенно специального медицинского направления, обеспечат персонализированный подход к выбору метода вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** факторы риска, мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

### **ВИСНОВКИ**

1. Виявлені 26 факторів несприятливого впливу на результат застосування програми ICSI щодо відновлення фертильності подружньої пари, спричиненої чоловічим безпліддям, з яких утворено три групи за спрямованістю їхньої дії: соціальні, біологічні/загальноклінічні, спеціальні медичні.

2. Визначений ступінь ймовірності ризику кожного фактора за величиною показника відношення шансів.

3. Виявлено, що серед соціальних факторів ризик негативного результату у 14,2 разу зростає при наявності гіпертермії яєчок, у 9,5 разу – при стресогенній роботі, практично у 7 – при професійних шкідливостях і у 4,2 разу – при тютюнопалінні.

4. Серед 11 біологічних/загальноклінічних факторів найбільший ризик встановлено серед чоловіків, які в анамнезі перенесли епідимічний паротит (у 43,6 разу), з тривалістю безпліддя понад 4 роки (у 29,3 разу), оперованих з приводу крипторхизму (у 20,4 разу), при наявності хронічних запальних захворювань інших органів і систем (у 17,2 разу), надлишкової маси тіла (у 15,3 разу). Ризик останніх 6 факторів не перевищував 10: вік чоловіків  $\geq 40$  років, вживання ліків, відомих за своїм негативним впливом на сперматогенез, перенесені ГРВІ з гіпертермією та операції з варикоцеле, в черевній порожнині, а також консервативне неефективне лікування безпліддя.

5. Встановлено, що серед спеціальних медичних факторів (11) при  $>90\%$  патологічних форм сперматозоїдів ризик несприятливого результату найбільший ( $OR=116,7$ ;  $95\% CI:26,6-512,3$ ). За ним виділяється ризик відсотка ( $\leq 50\%$ ) загально прогресивної рухливості категорії «а+в» –  $OR=21$ ;  $95\% CI:6,24-70,87$ . На третьому місці – концентрація сперматозоїдів ( $<15$  млн/мл) –  $OR=15,5$ ;  $95\% CI:7,1-39,9$ . Із показників гормонального стану визначальним ризик ( $OR=63,0$ ;  $95\% CI:10,4-379,5$ ) виявився при інгібіні В  $<80$ , який практично утричі менший при коефіцієнті ФСГ/ЛГ  $>25$ .

6. Визначені причинно-наслідкові зв'язки між різноманітними факторами та результатами відновлення фертильності подружньої пари з чоловічим безпліддям за допомогою ДРТ сприятимуть його покращенню при цілеспрямованому нівелюванні та корекції чинників.

### **Risk factors for renewal of fertility in married couples with male infertility using the assisted reproductive technologies** **YU.N. Gurzhenko, A.O. Kutsenko**

Here are the results of studying the risk factors for development of male infertility and their probable influence on the results of renewal of fertility in 180 married couple, caused by the indicated reason. The study was performed at the Institute of Reproductive Medicine (Kyiv). The examination and service through the Program of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were performed according to the actual protocol. The anamnesis method allowed to determine 25 factors and 51 features which disclose their essence. They were parted into three groups by the direction of action: social, biologic/common medical, specifically medical.

There was assessed the connection between the result of the ICSI Program and risk factor (feature) through the index of chance ratio. Following the received data, new potentialities to improve the principles for prophylaxis are opening; and the cause-effect relationship between the factors (features), especially of specifically medical direction, will ensure the personified approach to the selection of method of assisted reproductive technologies.

**Key words:** risk factors, male infertility, assisted reproductive technologies.

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.  
E-mail: 7espoir@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы / В.А. Божедомов // Урология (приложение). – 2016. – № 1. – С. 28–34.
2. Брагина Е.Е. Руководство по сперматологии / Под ред. Е.Е. Брагиной, Р.А. Абдумаликовой. – М.: Медицина, 2002. – 93 с.
3. Вишневский А.Г. Демографическая ситуация / А.Г. Вишневский, В.И. Сакевич, Е.М. Щербакова // Здоровье России: Атлас: под ред. Л.А. Бокерия. Изд. 5-е. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. – С. 5–30.
4. Ворник Б.М. Сексуальность и репродуктивность мужчин в Украине: социально-клинические параллели / Б. М. Ворник // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 64–68.
5. Горпинченко І.І. Чоловіче безпліддя: етіологія, патогенез, діагностика та лікування / І.І. Горпинченко, М.Г. Романюк // Здоровье мужчины. – 2016. – № 1. – С. 8–17.
6. Дахно Ф.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: Навч. посіб. / За заг. ред. проф. Ф.В. Дахна, чл.-кор. НАМН України, проф. В.В. Камінського, проф. О.М. Юзька. – К.: Здоров'я, 2011. – 338 с.
7. Запорожан В.М. Патогенетичні основи нових технологій діагностики та лікування патології репродуктивної системи / В.М. Запорожан // Фізіол. журн. – 2008. – № 4. – С. 48.
8. Колесник Н.А. Теория и практика доказательной медицины / Н.А. Колесник, В.Н. Непомнящий, Е.С. Самусева. – К.: Полиграфплюс, 2006. – 200 с.
9. Лебедева О.Е. Оптимизация программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар, нуждающихся в проведении интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит, путем применения преимплантационной диагностики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 – акушерство и гинекология, 03.02.07 – генетика / О.Е. Лебедева. – М., 2011. – 27 с.
10. Манушарова Р.А. Бесплодный брак / Р.А. Манушарова // Эффективная фармакология. – 2014. – № 9. – С. 34–39.
11. Онищук О.Д. Оптимізація підготовки жінок до програм запліднення? In vitro після невдалих попередніх / О.Д. Онищук // Буковинський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 55–57.
12. Семенюк О.А. Статеві-вікові особливості смертності населення працездатного віку та шляхи її попередження: Автореф. ... канд. мед. наук: 14.02.03 – соціальна медицина / О.А. Семенюк. – К., 2015. – 24 с.
13. Andrology for the Clinician / Edited by W.-B. Schill, F.H. Comhaire, F.B. Hargreave. – Moscow: GEOTAR-Media, 2011, 800 p.
14. Bocca S. ICSI outcomes in men undergoing TESE for azoospermia and impact of maternal age / S. Bocca, V. Moussavi, V. Brugh, M. Morshedi [et al.] // Andrologia. – 2016. – V. 20 (2). – P. 69–73.
15. Check J.H. Failed fertilization with conventional oocyte insemination can be overcome with the ability of ICSI according to binding or failing to bind to the zona pellucida / J.H. Check, A. Bollendorf, C. Wilson // Clin. Exp. Obstet Gynecol. – 2016. – V. 43 (2). – P. 186–8.
16. Davies M.J. Reproductive technologies and the risk of birth defects / M.J. Davies, V.M. Moore, K.J. Willson, P. Van Essen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – V. 366 (19). – P. 1803–13.
17. European Association of Urology. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation, 2015. – 21 p.
18. Gatimel N. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) does not improve outcome in patients with two successive IVF-ICSI failures / N. Gatimel, J. Parinaud, R.D. Leandri // J. Assist. Reprod. Genet. – 2016. – V. 33 (3). – P. 349–55.
19. Kim H.J. Comparison between intracytoplasmic sperm injection and intracytoplasmic morphologically selected sperm injection in oligo-astheno-teratozoospermia patients / H.J. Kim, H.J. Yoon, J.M. Jang, H.S. Oh [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2014. – V. 41 (1). – P. 9–14.

Статья поступила в редакцию 07.10.2016