

Жіночі чинники неплідності у шлюбі

І.Б. Венцківська, О.С. Загородня

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Актуальність проблеми неплідності пов'язана як з її поширеністю (щонайменше 50 млн пар на планеті мають встановлений діагноз неплідності), так і через колосальне медичне, економічне, соціальне та психологічне значення. Складність проблеми обумовлена наявністю двох учасників (у близько 40% неплідних шлюбів причиною є жіночий фактор, у 35% – чоловічий, у 20% – комбінація чоловічого та жіночого факторів і у 5% шлюбів чинник неплідності не виявлено) та гетерогенністю причин, серед яких анатомічні аномалії, генетичні чинники та чинники довкілля, запальні захворювання, патологічні стани ендокринної, імунної, кровоносної системи. Колегія акушерів-гінекологів США у 2019 році оновила рекомендації щодо часу та обсягу обстеження пар з неплідністю. Зокрема, якщо вік жінки 35–40 років, обстеження та ліквідацію ймовірного чинника неплідності необхідно розпочинати через 6 міс ненастання вагітності, а якщо жінка старше 40 років – одразу по звертанню пари. Не слід вдаватись до вичікувальної тактики, якщо пацієнтка має оліго- або аменорею, відомі аномалії матки та маткових труб, III або IV ступінь тяжкості ендометріозу, а також якщо у пари виявлено чоловічі чинники неплідності. Розлади овуляції в якості чинника неплідності представлено гіпоталамічним синдромом, синдромом полікістозних яєчників, передчасним виснаженням яєчників та гіперпролактинемією, що відрізняються між собою вмістом гонадотропних гормонів та гормонів яєчників. Спайковий процес органів малого таза, що обмежує транспорт сперматозоїдів та заплідненої яйцеклітини матковими трубами, є наслідком ендометріозу та запальних захворювань, спричинених, переважно, збудниками, що передаються статевим шляхом. Ендометріоз, крім утворення спайок у порожнині малого таза, що є властивим III та IV стадії захворювання, також виступає чинником неплідності за рахунок підвищеної концентрації простагландинів та прозапальних цитокінів, порушення реципрокності ендометрія. Маткові причини неплідності включають вроджені аномалії будови (маткова перетинка), лейоміому із субмукозною локалізацією вузла та порушення рецепторних властивостей ендометрію. Важливе значення у структурі причин інфертильності мають розлади тиреоїдної регуляції і наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази. Аутоімунні механізми неплідності включають наявність антиспермальних антитіл, целіакії. Перспективним є дослідження молекулярних механізмів неплідності на рівні екстрацелюлярних везикул ендометрію.

Ключові слова: неплідність, жіночі чинники неплідності, рекомендації.

Female factors of infertility in a couple

I.B. Ventskiv'ska, O.S. Zahorodnia

The relevance of the problem of infertility is explained both by its prevalence (at least 50 million couples on the planet have been diagnosed with infertility) and by the enormous medical, economic, social and psychological significance. The complexity of the problem is due to the presence of two participants (in about 40% of infertile marriages the cause is a female factor, in 35% - male, in 20% - a combination of male and female factors and in 5% of marriages infertility factor is not detected) and heterogeneity of causes, including anatomical anomalies, genetic and environmental factors, inflammatory diseases, pathological conditions of the endocrine, immune, circulatory system. In 2019, the American College of Obstetricians and Gynecologists updated the guidelines for the timing and scope of examination of infertile couples. In particular, if a woman is 35-40 years old, examination and elimination of the probable factor of infertility should be started after 6 months of non-pregnancy, and in the case of age older than 40 years – immediately after the couple's accost. The expected tactics should not be used if the patient has oligo- or amenorrhea, known uterine and fallopian tube abnormalities, grade III or IV severity of endometriosis, and if the couple has known male infertility factors. Ovulation disorders as a factor of infertility include hypothalamic syndrome, polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure and hyperprolactinemia, which differ in the content of gonadotropic hormones and ovarian hormones. The adhesion process of the pelvic organs, which restricts the transport of sperm and fertilized egg through the fallopian tubes, is a consequence of endometriosis and inflammatory diseases caused mainly by sexually transmitted pathogens. Endometriosis, in addition to the formation of adhesions in the pelvic cavity, which is characteristic of stage III and IV of the disease, is also a factor of infertility due to elevated concentrations of prostaglandins and proinflammatory cytokines, failed endometrial reciprocity. Uterine causes of infertility include congenital structural abnormalities (uterine membrane), leiomyoma with submucosal localization of the node and violation of the receptor properties of the endometrium. Disorders of thyroid regulation and the presence of antibodies to thyroid peroxidase are important in the structure of the infertility causes. Autoimmune mechanisms of infertility include the presence of antisperm antibodies, celiac disease. The study of molecular mechanisms of infertility at the level of extracellular vesicles of the endometrium is promising.

Keywords: infertility, female factors of infertility, recommendations.

Женские факторы бесплодия в браке

И.Б. Венцковская, А.С. Загородняя

Актуальность проблемы бесплодия связана как с ее распространенностью (не менее 50 млн пар на планете имеют установленный диагноз бесплодия), так и из-за колоссального медицинского, экономического, социального и психологического значения. Сложность проблемы обусловлена наличием двух участников (у около 40% бесплодных браков причиной является женский фактор, у 35% – мужской, у 20% – комбинация мужского и женского факторов и у 5% браков фактор бесплодия не обнаружен) и гетерогенностью причин, среди которых анатомические аномалии, генетические факторы и факторы внешней среды, воспалительные заболевания, патологические состояния эндокринной, иммунной, кровеносной системы. Коллегия акушер-гинекологов США в 2019 году обновила рекомендации по времени и объему обследования пар с бесплодием. В частности, если возраст женщины 35–40 лет, обследование и ликвидацию предполагаемого фактора бесплодия необходимо начинать через 6 мес ненаступления беременности, а если женщина старше 40 лет – сразу по обращению пары. Не следует прибегать к выжидательной тактике, если пациентка имеет олиго- или аменорею, известны аномалии матки и маточных труб, III или IV степень тяжести эндометриоза, а также если у пары обнаружены мужские факторы бесплодия. Расстройства овуляции в качестве фактора бесплодия представлены гипоталамическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, преждевременным истощением яичников и гиперпролактинемией, отличающихся между собой содержанием гонадотропных гормонов и гормонов яичников.

Спаечний процес органів малого таза, обмежуючий транспорт сперматозоїдів та оплодотвореної яйцеклетки маточними трубами, являється наслідком ендометріозу та запальних захворювань, викликаних переважно збудителями, передаваними статевим шляхом. Ендометріоз, крім утворення спаек в порожнині малого таза, стадії III та IV захворювання, також виступає фактором безпліддя за рахунок підвищеної концентрації простагландинів та провоспалительних цитокинів, порушення реципрокності ендометрія. Маточні причини безпліддя включають вроджені аномалії будови (маточна перегородка), лейомиому субмукозної локалізацією вузла та порушення рецепторних властивостей ендометрія.

Важке значення в структурі причин інфертильності мають порушення тиреоїдної регуляції та наявність антител до тиреоїдної пероксидази. Аутоімунні механізми безпліддя включають наявність антиспермальних антител, целиакиї.

Перспективним виглядає дослідження молекулярних механізмів безпліддя на рівні екстрацелюлярних везикул ендометрія.

Ключові слова: безпліддя, жіночі фактори безпліддя, рекомендації.

Непліддя вважають ненастання вагітності у пари протягом 12 міс регулярного статевого життя за відсутності контрацепції. Статистичні дані свідчать, що в світі понад 50 млн пар є непліддими, тобто 8–12% усіх пар репродуктивного віку [1].

Було проаналізовано динаміку частоти виявлених випадків неплідності з 1990 до 2017 року та показано зростання показника від 1366 випадків на 100 тис. населення до 1571 випадків на 100 тис. населення. Близько третини всіх випадків неплідності мають первинний характер, дві третини є вторинними. Гендерний розподіл виглядає таким чином:

- 40% неплідних шлюбів мають причиною жіночий фактор,
- 35% – чоловічий,
- 20% – комбінацію чоловічого та жіночого фактору,
- 5% випадків не мають виявленого чинника [2].

Численність причин, що можуть лежати в основі ненастання вагітності, серед яких анатомічні аномалії, генетичні чинники та чинники довкілля, патологічні стани ендокринної, імунної, кровоносної системи, надають проблемі гетерогенності [3].

Статистика неплідності в різних країнах має свої особливості, що пов'язано з відмінностями в термінології. Зокрема, вирізняють поняття субфертильності щодо пар, у яких вагітність настає спонтанно, не пізніше ніж 48 міс від відмови від засобів контрацепції. У лікуванні таких пар використовують контроль овуляції, стимуляцію дозрівання фолікулів та овуляції. Про сумнівну фертильність мова йде у пар, у яких виявлено зміни у спермограмі, синдром оперованого яєчника, спайковий процес, прогресування ендометріозу. У разі спонтанного настання вагітності такий стан ретроспективно кваліфікують як субфертильність. Інфертильність (або непліддя) констатують у пар, для настання вагітності у яких необхідне застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Стерильність – стан повної неможливості настання вагітності, навіть шляхом застосування ДРТ [4].

Колегія акушерів-гінекологів США у 2019 року оновила рекомендації стосовно часу та обсягу обстеження пар з неплідністю [5]. Зокрема, якщо вік жінки 35–40 років, обстеження і ліквідацію ймовірного чинника неплідності необхідно розпочинати через 6 міс ненастання вагітності, а у жінок старше 40 років – одразу після звернення пари. Не слід вдаватися до вичікувальної тактики, якщо пацієнтка має оліго- або аменорею, відомі аномалії матки та маткових труб, III або IV ступінь тяжкості ендометріозу, а також якщо у пари виявлені чоловічі чинники неплідності.

Основні чинники жіночої неплідності:

- Розлади овуляції – 25% у загальній структурі випадків
- Ендометріоз – 15%
- Спайкова хвороба органів малого таза – 12%
- Трубно непрохідність – 11%
- Інші аномалії матки та маткових труб – 11%
- Гіперпролактинемія – 7% [6].

Розлади овуляції – олігоовуляція та ановуляція – стан, за якого не відбувається щомісячного виходу яйцеклітини з яєчника, що робить неможливим запліднення.

ВООЗ розподіляє розлади овуляції залежно від вмісту гонадотропних та статевих гормонів на 4 типи:

1. Гіпогонадотропна гіпогонадна ановуляція (гіпоталамічна аменорея).

2. Нормогонадотропна нормоестрогенна ановуляція (синдром полікістозних яєчників).

3. Гіпергонадотропна гіпоестрогенна ановуляція (синдром передчасного виснаження яєчників).

4. Гіперпролактинемічна ановуляція.

Гіпоталамічна аменорея є наслідком розладів харчування або надмірного фізичного навантаження, що призводить до підвищеної секреції кортизолу і супресії утворення гонадотропного релізинг-гормону. Відсутність пульсаційного викиду релізинг-гормону не забезпечує циклічності викиду гонадотропних гормонів, що призводить до аномального розвитку та росту фолікулів, низького рівня естрогенів. Під час лабораторного обстеження привертають увагу низькі концентрації ФСГ та ЛГ, водночас їх співвідношення є наближеним до співвідношення, що властиве преубретатному періоду – вміст ФСГ є більшим за ЛГ [7].

Одним із провідних патогенетичних складових розладів овуляції є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – мультисистемне захворювання, асоційоване з високим ризиком ановуляції, невиношування, прееклампсії та гестаційного цукрового діабету. За даними J. Li et al. (2019), близько 80% усіх випадків ановуляторної неплідності пов'язані із СПКЯ. Захворювання виявляють у 8% жінок репродуктивного віку. Визначені є діагностичні критерії Роттердамського консенсусу, згідно з яким діагноз СПКЯ встановлюють за наявності 2 із 3 ознак за відсутності інших причин: олігоовуляція або ановуляція, клінічні прояви гіперандрогенемії або серологічне підвищення андрогенів, полікістозні зміни яєчників при ультразвуковому дослідженні.

Патофізіологія синдрому є складною, описано можливу роль порушення пульсаційного режиму викиду гонадотропного релізинг-гормону. Однією з ланок синдрому є порушений обмін глюкози. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність провокують гіперандрогенемію та ще більш глибокі розлади овуляції. Інсулін та андрогени виступають індукторами ранніх стадій фолікулогенезу, відтак їхня надлишкова концентрація призводить до активації великої кількості антральних фолікулів, для повноцінного дозрівання яких не вистачає потужності фолікулоstimулюючого гормону [9]. У лабораторній діагностиці важливе значення має підвищення рівня ЛГ, навіть не в абсолютному значенні, а щодо ФСГ, показано кореляцію між кількістю персистуючих фолікулів та збільшенням вмісту антимюллерового гормону [10].

Передчасна недостатність яєчників – припинення гаметоутворення в них до досягнення 40 років. Загалом припинення овуляції є закономірним, пов'язаним із віком процесом. Плід жіночої статі в гестаційному терміні має 6 млн фолікулів, новонароджена дівчинка – близько 1 млн, а дівчинка в пубертаті – близько 300 тис. Протягом репродуктивного віку кількість фолікулів прогресивно зменшується, прискорюється цей процес після 35 років. Доведено є факт прискореної втрати овариального резерву у жінок, що палять [11].

Вік може справляти негативний вплив на фертильність і за рахунок накопичення порушення мейозу в ооцитах, вікових змін в гранульозній оболонці. Натомість припинення менструальної функції, а отже – гаметоутворення до 40 років є станом патологічним, при діагностичному пошуку проявляється низь-

кими рівнями естрогенів (менше 60–80 нг/мл) та антимюллерового гормону (менше 1 нг/мл), високою концентрацією ФСГ (понад 10 МО/мл) та кількістю антральних фолікулів менше 5–7 [12]. Колегія акушерів-гінекологів США рекомендує використовувати в якості критерію передчасного виснаження яєчників також невдалі спроби стимуляції фолікулогенезу в минулому [5].

Підвищення концентрації пролактину (50–100 мг/мл) пригнічує утворення гонадотропного рилізінг-гормону, що призводить до ановуляції, яка клінічно проявляється оліго- або аменореєю. Незначне підвищення вмісту пролактину (20–50 нг/мл) не блокує овуляції, але спричинює недостатність жовтого тіла та вкорочення другої фази циклу. Концентрації пролактину понад 100 нг/мл асоційовані з тотальним гіпогонадізмом, аменореєю та, зазвичай, є проявом аденоми гіпофізу [6].

Ендометріоз визначають як розвиток тканини ендометрія поза межами порожнини матки. Діагноз заснований на гістологічній ідентифікації ендометріальних залоз або стромі поза межами порожнини матки. Поширеність захворювання є дискусійним питанням, адже більше 2/3 випадків ендометріозу мають безсимптомний перебіг. У популяції частота ендометріозу становить від 2% до 50%, серед когорти жінок з неплідністю – 20–50%, з хронічним тазовим боєм – 71–87%.

За даними організації, що реєструють захворюваність на ендометріоз, наразі в світі понад 170 млн жінок страждають від різних проявів захворювання. Згідно з класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини, виділяють чотири стадії розвитку ендометріозу. Механізм порушення фертильності вважають різним – при I та II настання вагітності пов'язують з надмірною продукцією простагландинів та цитокінів, збільшенням вмісту макрофагів та натуральних кілерів. Хронічний запальний процес порушує дозрівання фолікулу, запліднення та імплантацію. Натомість III та IV стадія ендометріозу є причиною неплідності вже через спайковий процес в ділянці навколо маткових труб або через розростання, які порушують нормальну анатомію малого таза. Це впливає на прохідність маткових труб, овуляцію та життєздатність сперми [13].

Порушення процесу імплантації при ендометріозі пов'язують також з підвищеним вмістом прозапальних цитокінів, зокрема у жінок з ендометріозом зменшено експресію інтегринів в ендометрії, що є маркерами вікна імплантації. Крім того, значну роль у настанні вагітності на тлі ендометріозу може відігравати як гормональний дисбаланс, крім традиційної гіперестрогенемії, що лежить в основі патогенезу захворювання, так і відсутність β -ізоформи рецептора прогестерону. Останнє спричинює резистентність до прогестерону, зокрема до екзогенних форм гормону [14].

Спайки очеревини малого таза – одна з причин неплідності. Провідною причиною формування цих спайок, крім ендометріозу, є інфекційний запальний процес. Найбільший ризик неплідності несе хламідійна інфекція. У кожній четвертій пацієнтки під час лапароскопічного втручання з приводу неплідності маткових труб виявляють позитивну реакцію до ДНК хламідій. Слід зазначити, що 85% усіх випадків запальних захворювань малого таза спричинені збудниками, що передаються статевим шляхом [15].

На ризик формування спайкової хвороби впливають кількість перенесених епізодів запальних захворювань органів малого таза – частота настання вагітності становить 89% після першого епізоду, 77% – після двох та 46% – після трьох епізодів. Так само має значення тяжкість перебігу запального процесу – при тяжкому перебігу частота доношеної вагітності становить 57%, при середньому – 82%, при легкому – 90% [6]. Особливу роль у порушенні фертильності відіграє гідросальпінкс – аномалія маткової труби, при якій внаслідок хронічного або гострого запального процесу порушується її прохідність,

блокується відтік фізіологічної рідини та формується рідинне утворення. Вважають, що основна патогенетична дія такої аномалії полягає у ретроградному надходженні токсинів та простагландинів до порожнини матки та створенні несприятливого середовища для імплантації. Серед жінок, до яких застосовують допоміжні репродуктивні технології – запліднення *in vitro*, частота настання вагітності є вдвічі меншою за наявності гідросальпінксу [16].

Для підтвердження трубного фактора неплідності Колегія акушерів-гінекологів США рекомендує гістеросальпінгографію (позитивна прогностична чутливість щодо настання вагітності становить 34%, а негативна прогностична чутливість – 94%) та ультразвукову гістерографію (позитивна прогностична чутливість становить 76%, негативна – 96%, специфічність методу – 71% та 100% відповідно). Попри очевидну більшу прогностичну цінність ультразвукового методу візуалізації, експерти наголошують на тому, що він є більш операторозалежним, ніж рентгенологічний метод [5].

Маткові причини неплідності включають аномалії форми матки та зниження рецепторних властивостей ендометрія. Лейоміома матки має значення у патогенезі неплідності лише у разі субмукозної локалізації вузла та деформації порожнини матки, що було показано мета-аналізом E. Pritts (2001). Було продемонстровано, що відносні шанси настання вагітності за наявності субмукозного вузла становлять 0,3, а успішної імплантації – 0,28 порівняно з групою контролю. Водночас проведення міомектомії підвищує відносні шанси настання вагітності до 1,78 порівняно з жінками без міомектомії.

Подібні результати було отримано В. Carranza-Mamane та співавторами у мета-аналізі 2015 року. Автори оцінили ефекти від різних підходів до оперативного лікування та довели, що частота настання вагітності є нижчою, а ризик невиношування та негативних наслідків вагітності – вищим після емболізації, ніж після консервативної міомектомії. Також було рекомендовано застосування додаткових методів візуалізації локалізації та розмірів вузла перед міомектомією (комбінація МРТ із трансвагінальним ультразвуковим дослідженням). Рекомендації Колегії акушерів-гінекологів США зазначають, що чутливість ультразвукового методу діагностики за наявності лейоміоми матки та поліпу ендометрія становить 81%, специфічність – 94%, але наголошують, що інші методи візуалізації (МРТ, гістероскопія) підвищують ефективність діагностики [5].

Традиційно вважають, що вроджені аномалії матки є важливим чинником неплідності – 8% у загальній структурі порушеної фертильності [19]. Натомість G. Grimbs et al. (2001) надають цікаві факти щодо поширеності вроджених аномалій матки – у загальній популяції – 4,3%, у популяції жінок з неплідністю – 3,5%, а серед жінок зі звичним невиношуванням – 13%. Найпоширенішими аномаліями є маткова перетинка і сідлоподібна матка, при цьому перша аномалія є більш поширеною серед жінок з невиношуванням, другу найбільш часто виявляють у загальній популяції [19]. Механізм порушення фертильності за наявності перетинки в матці пояснюють зниженням кровопостачання цієї зони та неможливістю нормальної інвазії хоріону [21].

Синдром Ашермана є ще однією матковою причиною порушеної фертильності. Спайки між ендометрієм протилежних стінок матки, відомі як синехії, порушують як міграцію сперматозоїдів, так і імплантацію плідного яйця. Синехії є набутим процесом і наслідком агресивного вишкрябання стінок порожнини матки незалежно від супутнього ендометриту. До настання ери ендоскопічних методів хірургічне лікування внутрішньоматкових синехій супроводжувалось ефективністю не більше 50%, впровадження гістероскопії збільшило її до 74%. Ефективність оперативного лікування підвищується у разі застосування внутрішньоматкових засобів або балону для за-

побігання повторному утворенню синехій [22]. Важливе значення відіграє циклічна гормональна терапія, запропоновано застосування стовбурових клітин для відновлення нормальної ендометрії.

Реципрокністю ендометрія називають комплекс змін в ньому, який сприяє повноцінній імплантації. Перші спроби оцінювання реципрокності ендометрія базувалися на ультразвуковому вимірюванні його товщини. Було показано, що настання вагітності є дуже мало ймовірним за товщини ендометрію 7 мм та менше, проте така можливість зберігається. Зокрема, найменша товщина ендометрія, при якій описано вагітність життєздатним плодом, становить 3,7 мм [23]. Менш показовими були спроби оцінювання функціональної здатності ендометрія за об'ємом, вимірним під час проведення ультрасонографії.

Порушення імплантаційних властивостей ендометрія пов'язують з ушкоджувальною дією високого парціального тиску кисню через близькість до базальної пластинки, відтак як нормальна імплантація відбувається в умовах відносного дефіциту кисню [24]. Відомо, що товщина та об'єм тканини ендометрія не є визначальним маркером успішної імплантації. Check J. et al. (2011) провели генетичне обстеження жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* та порівняли їх з жінками з непопущеною фертильністю. Було виділено кілька сотень генів, що є відповідальними за реалізацію нормальної імплантації.

Розлади тиреоїдної регуляції відіграють важливу роль у структурі причин неплідності. У жіночому організмі недостатня продукція гормонів щитоподібної залози реалізує патогенетичну дію через гіперпродукцію тиреотропного рилізінг-гормону (ТТРГ). Посилена секреція ТТРГ спричинює синтез пролактину та пригнічує викид допаміну. Гіперпролактинемія є причиною порушення овуляції, а недостатній синтез допаміну порушує ритм секреції гонадотропін-рилізінг гормону, що призводить до переважання лютенізуєчого гормону (ЛГ), що також сприяє ановуляції. Є дані, що сама надлишкова концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) сприяє більш швидкому регресу жовтого тіла [25].

Гіпотиреозидизм супроводжується зниженням концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони, відтак – збільшенням вмісту активного тестостерону, що може порушувати фертильність під час овуляції, імплантації та плацентації. Саме тому в рамках комплексного обстеження у разі неплідності необхідно виключати субклінічний гіпотиреоз (СГ) – стан, при якому концентрація Т4 у плазмі відповідає референтним значенням, але вміст ТТГ є підвищеним. Пацієнти з СГ не мають типових клінічних проявів гіпотиреоїдного стану. Частота СГ у популяції не перевищує 4–5%, але серед жінок з порушенням овуляції та репродуктивними втратами є значно вищою. Цікавим є той факт, що при первинному обстеженні пацієнток з цієї когорти виявляють нормальні значення ТТГ, але при повторному визначенні через 2–3 міс визначають лабораторні критерії СГ [26].

Хоча виявлення циркулюючої антитіла до тиреоїдної пероксидази не належить до лабораторних критеріїв СГ, Abalovich M. et al. (2002) засвідчили, що частота такої циркуляції є значно більшою у жінок з овуляторною дисфункцією та невиношуванням. В якості патогенетичного пояснення автори пропонують участь цих антитіл в реалізації аутоімунних механізмів ураження запліднення та імплантації. Останнє припущення корелює з результатами Н. Trummer et al. (2003), які продемонстрували, що ані підвищена, ані знижена активність гормонів щитоподібної залози та ТТГ не впливають на якісні та кількісні показники спермограми, натомість саме циркуляція антитіл до тиреоїдної пероксидази є асоційованою зі зниженою рухливістю сперматозоїдів.

Імунологічні механізми неплідності включають в себе появу антитіл до гамет, в першу чергу – до сперматозоїдів. Циркуляція антиспермальних антитіл різних класів реалізується

системною та/або місцевою реакцією на компоненти сперми, що робить неможливим запліднення. Антитіла до компонентів сім'яної рідини виявляють як в жіночому репродуктивному тракту, так і в самій сім'яній рідині чоловіків з неплідних пар з олігоспермією порівняно з чоловіками з нормоспермією. В таких випадках це супроводжується підвищеною концентрацією прозапальних цитокінів [3].

Ще одним механізмом аутоімунної неплідності може виступати несприйняття глютену, в основі якого лежить ураження ворсинок слизової оболонки тонкого кишечника антитілами до ферменту трансглутаминази та порушення всмоктування (целиакія). Частота цієї патології в східній Європі становить 1:300. Захворювання носить системний характер, та все популярнішими стають думки про роль цих аутоімунних механізмів у патогенезі ураження печінки, головного мозку, шкіри, щитоподібної залози та репродуктивного тракту. Несприйняття глютену підвищує не лише ризик оваріальної дисфункції в репродуктивному віці, але і пізнього пубертату та ранньої менопаузи.

Патогенез порушення фертильності у разі несприйняття глютену досконало не вивчено, проте має статистичне підтвердження [29]. Одним з можливих механізмів запропонували N. di Simone et al. (2013), ґрунтуючись на експресії трансглутаминази на клітинах ендометрію та трофобласту. В експерименті та мишах вони продемонстрували, що зв'язування ферменту на поверхні клітин трофобласту материнськими антитілами порушує процеси неангіогенезу, тобто може впливати на реалізацію репродуктивної функції на етапах імплантації та плацентації. На сьогодні відсутні рекомендації світового рівня щодо рутинного виявлення целиакії в рамках комплексного обстеження пацієнток з неплідністю та невиношуванням, P. Pellicano et al. (2007) наполягають на доцільності такого дослідження у жінок без виявлених інших причин порушення репродуктивної функції, оскільки в такій когорті частота виявлення захворювання становить 10%. Обстеження полягає у виявленні в сироватці імуноглобулінів класу А до трансглутамази, для кінцевого діагнозу слід виконати інтестинальний біопсію.

Непліддя може бути клінічним проявом ще однієї патології жіночого організму. Передімплантаційні втрати є результатом переривання вагітності на етапі імплантації, коли фактично про вагітність жінка ще не знає. Останнім часом все більше уваги приділяють складу екстрацелюлярних везикул ендометрія, що містять численні чинники клітинно-клітинної та клітинно-стромальної взаємодії у процесі імплантації. Виділено кілька сотень молекул, від протеаз до мікрофрагментів РНК, що містяться в екстрацелюлярних везикулах, викид яких є необхідним для повноцінної реалізації процесів імплантації – адгезії, міграції та інвазії. Зокрема, виділено 13 видів мітохондріальних РНК, синтезованих ендометрієм, що беруть участь у синтезі понад 3800 генів, порушене утворення яких асоційоване з розладами фертильності. 10 мРНК проявляють патологічну дію в стані гіперсекреції, 3 – в стані гіпосекреції [32].

На сьогодні важко виділити нозологічні форми чи синдроми, які засновані на недостатності утворення мікровезикул та секреції їхніх продуктів, так само як і досі відсутні способи клінічної лабораторної діагностики. Крім того, вміст та кількість мікровезикул маткової рідини регулюються гормональними коливаннями, тому їхня роль у порушенні процесів імплантації може мати вторинний характер [33].

Отже, обсяг знань про жіночі механізми неплідності у шлюбі постійно розширюється, залучаючи все нові молекулярні та клітинні механізми. Усе більше даних свідчать про те, що патогенетичні чинники непліддя відіграють роль і в розвитку гестаційних ускладнень. Тому подальше вивчення цих питань дозволить не лише удосконалити терапію субфертильності, але й покращити як перинатальні наслідки, так і стан жіночого здоров'я.

Відомості про авторів

Венцківська Ірина Борисівна – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13

Загородня Олександра Сергіївна – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

Information about the author

Ventskivs'ka Iryna B. – National Medical University named by O. Bogomilets, 01601, Kyiv, 13 T. Shevchenko BLVD.

Zahorodnia Oleksandra S. – National Medical University named by O. Bogomilets, 01601, Kyiv, 13 T. Shevchenko BLVD. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

Сведения об авторах

Венцковская Ирина Борисовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13

Загородня Александра Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Inhorn M, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum. Reprod. Update. 2015;21(4):411-26.
- Elhussein OG, Ahmed MA, Suliman SO et al. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. Fertil Res and Pract. 2019;5:345-9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0060-1>
- Wasilewski T, Łukasiewicz-Zajac M, Wasilewska J, Mroczko F. Biochemistry of infertility. Clinica Chimica Acta. 2020;508:185-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.039>
- Hladchuk IZ, Doshchechkin W. Subfertility: filosofiya y metodologicheskyye problemy. Chast I. Reproduktyvna endokrynologiya. 2018;3(41):25-31.
- Infertility Workup for the Women's Health Specialist, Obstetrics & Gynecology: 2019;133(6):e377-e384 DOI: 10.1097/AOG.0000000000003271
- Matthew H, Walker K, Tobler J. Female Infertility. StatPearls Publishing. 2020:566.
- Ackerman K, Patel KT, Guereca G, Pierce L, Herzog DB, Misra M. Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(1):114-9.
- Li Y, Chen C, Ma J. et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). Life Sci. 2019;228:167-75. 10.1016/j.lfs.2019.04.046
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7.
- Fausser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. Endocr Rev. 1997;18(1):71-106.
- Zahorodnia OS, Ventskivska IB, Kazak AV. Premature ovarian insufficiency – To treat or not to treat? Reproductive Endocrinology. 2019;50:12-6.
- Ventskivska IB, Zagorodnya OS, Narytnik TT. Early termination of menstrual function: Modern views on pathogenesis and consequences. Reproductive Endocrinology. 2019;48:8-12.
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39(4):535-49.
- Ravel A. Defective endometrial receptivity. Fertility and sterility. 2012;97(5):1028-32.
- Brunham R, Gottlieb S, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease N Engl J Med. 2015;372:2039-48.
- Van Voorhis B, Mejia R, Schlaf W, Hurst B. Is removal of hydrosalpinges prior to in vitro fertilization the standard of care? Fertil Steril. 2019;111(4):652-56.
- Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. Obstet Gynecol Surv. 2001;56(8):483-91.
- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(3):277-85. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30318-2
- Chan Y, Jayaprakasan K, Zamora J. et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011;17(6):761-71. DOI: 10.1093/humupd/dmr028
- Grimbizis G, Camus M, Tarlatzis B. et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update. 2001;7(2):161-74. DOI: 10.1093/humupd/7.2.161
- Chan Y, Jayaprakasan K, Tan A et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38:371-82.
- Myers E, Hurst B. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. Fertil Steril. 2012;97:160-64.
- Check J, Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011;38:330-32.
- Casper R. It's time to pay attention to the endometrium. Fertil Steril. 2011;96:519-21.
- Eldar-Geva T, Shoham M, Rosler A. et al. Subclinical hypothyroidism in infertile women: the importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test, Gynecol. Endocrinol. 2007;23:332-37. <https://doi.org/10.1080/09513590701267651>
- Ludwig M, Banz C, Katalinic A. et al. The usefulness of a thyrotropin-releasing hormone stimulation test in subfertile female patients. Gynecol. Endocrinol. 2007;23: 226-30. <https://doi.org/10.1080/09513590701259658>
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G. et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid. 2002;63-8. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>
- Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J. Value of intensive thyroid assessment in male infertility. Acta Med. Austriaca. 2003;30:103-4.
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C. et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod. Update. 2014;20:582-93. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu007>
- Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo D. et al. Potential new mechanisms of placental damage in celiac disease: anti-transglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. Biol. Reprod. 2013;89:88. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.109637>
- Pellicano R, Astegiano M, Bruno M. et al. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. Minerva Med. 2007;19:217-9.
- Revel A, Achache H, Stevens J, Smith Y, Reich R. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. Hum Reprod. 2011;26:2830-40.
- Madhurima D, Vajjayanti K. Extracellular vesicles: Mediators of embryomaternal crosstalk during pregnancy and a new weapon to fight against infertility. European Journal of Cell Biology. 2020;99(8):125-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151125>

Стаття надійшла до редакції 26.01.2021

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Найбільш поширені фактори неплідності у шлюбі:

- Чоловічі
- Жіночі
- Змішані
- Невідомі.

2. Поняття «стерильність» – це:

- Відсутність вагітності протягом 12 міс регулярного статевого життя у жінки репродуктивного віку
- Відсутність вагітності протягом 6 міс регулярного статевого життя у жінки віком понад 35 років
- Повна неможливість настання вагітності, навіть шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій
- Відсутність вагітності протягом 48 міс лікування причин неплідності.

3. Якою є рекомендована тривалість очікувальної тактики у жінки віком 36 років з неплідністю?

- 12 міс
- 48 міс
- Очікувальну тактику не рекомендують
- 6 міс.

4. Якою є характеристика ановуляції при синдромі полікістозних яєчників?

- Нормогонадотропна нормоестрогенна
- Гіпогонадотропна гіпоестрогенна
- Гіпергонадотропна гіпоестрогенна
- Гіперпролактинемічна.

5. Діагностичним критерієм передчасного виснаження яєчників є:

- Підвищена концентрація естрогенів (понад 150 пг/мл)
- Низький вміст антимюллерового гормону (менше 1 нг/мл)
- Низька концентрація ФСГ (менше 5 МО/мл)
- Достатня кількість антральних фолікулів.

6. Що вважають провідним чинником неплідності при I–II стадії ендометріозу?

- Спайковий процес
- Зменшена продукція інтегринів імплантації в ендометрії
- Надлишкова продукція цитокінів та простагландинів
- Прогестеронорезистентність.

7. Що вважають патогенетичним механізмом неплідності при гіпертиреозі?

- Гіперпролактинемія через підвищений вміст тиреотропного релізинг-гормону
- Відносну гіперандрогенемію внаслідок пригнічення синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони
- Порушення циклічності викиду гонадотропних гормонів та пов'язане з ним домінування ЛГ
- Усе, перераховане вище.

8. Яка локалізація лейоміому матки є чинником неплідності?

- Субмукозна
- Субсерозна
- Інтрамуральна
- Незалежно від локалізації.

9. Вплив запального процесу органів малого таза на фертильність залежить від:

- Кількості епізодів
- Тяжкості процесу
- Збудника
- Усього, перераховане вище.

10. Яка з аномалій будови матки є провідним чинником невиношування?

- Перетинка матки
- Дворога матка
- Повне подвоєння матки
- Усе, перераховане вище.

Відповіді на запитання слід надсилати до редакції поштою або на електронну адресу.

E-mail: alexandra@professional-event.com

Поштова адреса: 03039, м. Київ, а/с 4.

Лікарям, які надіслали 86% і більше правильних відповідей, будуть вислані сертифікати Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика