

ДАЙДЖЕСТ

МЕДИЦИНА

ФЕРТИЛЬНОСТІ:

Стисло й професійно

про репродуктивні

технології



ЗМІСТ

01 КЛЮЧОВІ ПАРАМЕТРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕМБРІОЛОГІЧНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ	4-5
02 ХРОНІЧНЕ (ЗВИЧНЕ) НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	6-7
03 СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (СПКЯ)	8-16
04 ЧОЛОВІЧИЙ ФАКТОР БЕЗПЛІДДЯ: ВАЖКИЙ ВИПАДОК ТЕРАТОЗООСПЕРМІЇ	16-19

Клініка фертильної медицини IVMED існує, щоб кожна пара, яка бажає стати батьками, мала можливість підготуватись, зачати та виносити здорову дитину, незалежно від складності медичного випадку. Саме комплексний підхід спеціалістів IVMED до фертильного здоров'я пари забезпечує високу ефективність лікування.



КЛЮЧОВІ ПАРАМЕТРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕМБРІОЛОГІЧНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ

З ВІДЕНСЬКИМ КОНСЕНСУСОМ

Ефективність лікування непліддя шляхом екстракорпорального запліднення рівною мірою залежить від роботи лікувального відділення та ембріологічної лабораторії.

Лабораторний етап лікування непліддя повинен мати строгий контроль якості для забезпечення максимально можливих результатів та усунення проблем ще до того, як вони почали впливати на ефективність.

Для контролю за показниками ембріологічних лабораторій у 2017 році Європейська асоціація репродуктивної медицини та організація науковців в репродуктивній медицині «Альфа»

опублікували звіт, так званий Віденський консенсус», щодо ключових показників ефективності. В цьому звіті були узгоджені мінімальні ("competency") та еталонні ("benchmark") значення рівнів ефективності для 19 індикаторів, 12 з яких – є ключовими.

Показники ефективності – це об'єктивні показники для оцінки критичних сфер в системі охорони здоров'я. Кожна лабораторія має розробити власний набір ключових параметрів ефективності для оцінки роботи лабораторії, забезпечити простий та швидкий збір даних та розрахунок результатів.

Ключовий показник ефективності	Як розраховується	Мін. допус. показники	Еталонні показники
Пошкодження клітин після ICSI	кількість дегенерованих ооцитів×100 ÷загальну кількість ооцитів	≤10%	≤5%
Запліднення після ICSI	кількість ооцитів з 2PN та 2PB×100 ÷всі ін'єктовані ооцити	≥65%	≥80%
Запліднення після IVF	кількість ооцитів з 2PN та 2PB×100 ÷загальну кількість ооцит-кумулясних комплексів	≥60%	≥75%
Відсутність запліднення після IVF	кількість циклів без запліднення×100 ÷загальну кількість стимульованих циклів	<5%	
Відсоток дроблення	кількість ембріонів,які подробилися на 2 добу×100 ÷кількість яйцеклітин,які мали 2PN та 2PB на 1	≥95%	≥99%
Розвиток ембріонів на 2 добу	кількість 4 бластомерних ембріонів на 2 добу ×100 ÷загальну кількість нормальних зигот	≥50%	≥80%
Розвиток ембріонів на 3 добу	кількість 8 бластомерних ембріонів на 3 добу×100÷загальну кількість нормальних зигот	≥45%	≥70%
Формування бластоцист	кількість бластоцист на 5 добу×100 ÷загальну кількість нормальних зигот	≥40%	≥60%
Рівень успішних біопсій	кількість біопсій без виявленої ДНК×100 ÷загальну кількість біоптованих ембріонів	≥90%	≥95%
Виживання бластоцист після розморожування	кількість непошкоджених бластоцист×100 ÷загальну кількість відтаяних бластоцист	≥90%	≥99%
Рівень імплантацій (на стадії дроблення)	кількість плодкових яєць×100 ÷загальну кількість перенесених ембріонів	≥25%	≥35%
Рівень імплантацій (на стадії бластоцисти)	кількість плодкових яєць×100 ÷загальну кількість перенесених бластоцист	≥35%	≥60%

Таблиця 1. Ключові параметри ефективності роботи ембріологічної лабораторії

Рекомендовано оцінювати такі параметри раз в місяць, якщо завантаженість лабораторії дозволяє обраховувати так часто. Якщо ні – можна рідше, визначити комфортний час для кожної окремої установи, головне, щоб контроль здійснювався регулярно. Мінімум 30 кейсів потрібно, щоб дані були репрезентативними. Тим не менш, лабораторії повинні залишатися пильними та негайно реагувати на несподівані коливання.

Звісно, не тільки лабораторні умови та роботу персоналу ембріологічної лабораторії впливає на результати. Стимуляція овуляції також приймає участь в підвищенні чи зниженні загальної ефективності на рівні кожної окремої пацієнтки, але малоімовірно

що вплине на результати кожної конкретної лабораторії. Час пункції після застосування триггеру має коливатися в межах 34-38 годин (найчастіше 36), інше ж має бути задокументовано, так як може мати вплив назначення ключових параметрів ефективності.

Регулярно оцінюючи та контролюючи ці показники, можливо не тільки оцінювати роботу згідно з існуючими нормами, а і вчасно реагувати на компрометуючі умови культивування чи будь-які інші зміни, які можуть надати непоправної шкоди для кожного конкретного циклу лікування, забезпечити простий та швидкий збір даних та розрахунок результатів.

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Хронічне (звичне) невиношування вагітності (НВ) є важливою проблемою сучасної медицини фертильності. Можливими причинами НВ можуть бути імунні, анатомічні, ендокринні та інфекційні захворювання, а також генетичні зміни - мутації генів тромбофілії, метаболізму фолатів, наявність хромосомних аномалій.

У рекомендаціях ESHRE щодо повторної невдачі імплантації (Recurrent Implantation Failure) від 2023 року тромбофілії офіційно визнані причиною RIF та повторних втрат вагітності. Спадкова (вроджена) тромбофілія - генетична схильність, що може

збільшувати ризик виникнення тромбів, проте не проявлятися до моменту появи певних факторів, таких як вагітність, післяпологовий період, хірургічне втручання, травма, прийом гормональних препаратів.

До звичного невиношування під час вагітності призводять такі форми генетично обумовлених тромбофілій:



Гіпергомоцистеїнемія, що може проявлятися у випадку поліморфізмів генів метаболізму фолатів, є фактором ризику виникнення вроджених вад розвитку і порушень процесів імплантації.

Для підтвердження наявності генетичних факторів спадкового тромбозу проводять

генетичний аналіз поліморфізмів генів, що допомагає виявити групу ризику щодо невиношування на ранньому етапі вагітності та внести відповідні корективи в тактику ведення таких пацієнток.

**ДЕФІЦИТ
АНТИТРОМБІНУ
III, ПРОТЕЇНУ C,
ПРОТЕЇНУ S**

**МУТАЦІЯ ФАКТОРА
V (ЛЕЙДЕНСЬКА
МУТАЦІЯ) G1691A**

**МУТАЦІЯ ГЕНУ
ПРОТРОМБІНУ
G20210A**

**ПОЛІМОРФІЗМ
ГЕНА MTHFR C677T
(ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ)**

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА
ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА
ПЛАЗМІНОГЕНУ (PA1)**

СПКЯ

ПОШИРЕНІСТЬ СПКЯ СТАНОВИТЬ ВІД 10 % ДО 13 %

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це найпоширеніше ендокринно-метаболічне захворювання, яке вражає жінок репродуктивного віку будь-якої раси та етнічної приналежності, впливає на організм протягом усього життя від підліткового віку до постменопаузи.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це розлад, визначення та діагностика якого змінювалися протягом останніх 88 років після того, як Штейн і Левенталь описали тріаду аменореї, полікістозних яєчників і гіперандрогенії в 1935 році. На

конференції, проведеній у Національному інституті здоров'я у квітні 1990 року, визначили те, що сьогодні відомо як «класичний» СПКЯ. Потім багато наших європейських колег, які більшою мірою поклалися на ультразвукове виявлення

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

полікістозу яєчників для діагностики СПКЯ, організували другу конференцію експертів у Роттердамі в травні 2003 року, де діагностичні критерії були розширені. Нарешті, Товариство надлишку андрогенів (тепер Товариство надлишку андрогенів і СПКЯ) опублікувало свої рекомендації щодо діагностики в листопаді 2006 року, в основі яких лежить пов'язування критеріїв СПКЯ з ризиком метаболічних та інших захворювань. Прорив СПКЯ стався СПКЯ класифікувати на 4 фенотипи (A-D) на основі 3 ознак (клінічна та/або біохімічна гіперандрогенія, олігоановуляція та мультифолікулярна структура яєчників) і Роттердам 2003 року та Товариство надлишку андрогенів Критерії 2006 року були просто розширенням критеріїв NIH 1990 року.

Досі не встановлена основна причина виникнення, але все більше схиляються до генетичної природи даного синдрому. В основі патогенезу лежить порушення нормального ритму секреції гонадотропіну гіпоталамусом. А нещодавнє відкриття кіспептину, як головного медіатора внутрішнього та зовнішнього впливу на гіпоталамо-

спочатку ідентифікований у 1996 році, як супресор метастазування злоякісної меланоми людини. Його виявлено в Херші (Пенсильванія, США), ген був названий на честь знаменитого шоколаду «Kisses», який вироблявся в цьому місті. І порушення в гені KISS1 може впливати на секрецію кіспептину, і відповідно гонадотропіну, що і запускає дисгармонію гормонального гомеостазу.

[Для постановки діагнозу рекомендується використовувати модифіковані Роттердамські критерії](#)

(див. таблиця №2) згідно яких СПКЯ можна діагностувати, якщо наявні будь-які два з наступних критеріїв:

- клінічна або біохімічна гіперандрогенія;
- ознаки олігоановуляції;
- мультифолікулярна структура яєчників на УЗД.

Обов'язково мають бути виключені інші розлади (врожене гіперплазія кори

гіпофізарно-гонаду вісь допомагає зрозуміти нейроендокринну регуляцію репродуктивної системи людини і можливу причину виникнення СПКЯ. Кіспептин є головним регулятором секреції гонадотропінів, впливає на початок статевого дозрівання, контролює механізм зворотнього зв'язку, опосередкований статевими стероїдами і контролює фертильність дорослих.

KISS1 - ген, що кодує кіспептину, був

наднирників, гіперпролактинемія, захворювання щитовидної залози, андрогенпродукуючі пухлини), які можуть проявлятися схожою симптоматикою.

ОСОБЛИВІСТЬ	РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДІАГНОЗ	МІРКУВАННЯ
Біохімічна гіперандрогенія	Підвищений загальний або вільний тестостерон, або розрахункові індекси вільного тестостерону. ДГЕА і андростендіол можуть бути розглянуті	Використання екстракційних/хроматографічних імуноаналізів
Клінічна гіперандрогенія	Модифікована оцінка Феррімана-Гелвея від ≥ 4 до ≥ 8	Пороговий рівень слід розглядати в контексті етнічної приналежності пацієнта
Олігоановуляція	Олігоаменорея (інтервал між циклами >35 днів або <8 менструацій на рік)	Якщо є підозра на СПКЯ, але немає олігоаменореї, можна визначити сироватковий прогестерон в другу фазу циклу або лютеїнізуючого гормону
Мультифолікулярна структура яєчників	≥ 20 фолікулів на яєчник у будь-якому яєчнику ≥ 10 см 3 об'єм яєчника	На основі трансвагінального УЗД з частотою датчика ≥ 8 МГц

Таблиця №2. Критерії на основі модифікованих Роттердамських критеріїв 2003 року, ДГЕА — дегідроепіандростерон сульфат.

Фенотип А	Фенотип В	Фенотип С	Фенотип D
гіперандрогенія, ановуляція та мультифолікулярна структура яєчників	гіперандрогенія, ановуляція	гіперандрогенія, мультифолікулярна структура яєчників), овуляторний СПКЯ	ановуляція, мультифолікулярна структура яєчників), негіперандрогенемічний СПКЯ

Таблиця №3. 4 фенотипи СПКЯ.

ГІПЕРАНДРОГЕНІЯ

Жінкам андрогени потрібні для підтримки щільності кісток, м'язової маси, сексуальної функції, життєвої енергії, настрою, ліпідний склад крові, беруть участь у виділенні гонадотропінів, інсуліну, гормону росту.

Біосинтез андрогенів відбувається в яєчниках (оваріальна строма, хілюсні клітини та тека-клітини) в наднирниках(сітчаста зона), в периферичних тканинах (шкіра, печінка, м'язи, адипоцити), а під час вагітності в плаценті.
В залежності від місця синтезу розрізняють різні форми андрогенів:

-тестостерон в основному виробляється яєчниками та периферичними тканинами;
-андростендіол рівномірно виробляється яєчниками та наднирковою залозою;
-дегідроепіандростерон (ДГЕА) виробляється в основному наднирковою залозою та за деякими даними тека-клітинами яєчника, особливо при їх

гіперплазії.
Продукцію андрогенів в яєчниках стимулює лютеїнізуючий гормон (ЛГ), а в наднирниках- аденокортикотропний гормон (АКТГ)
Основним джерелом андрогенів при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) є яєчник, а саме тека-клітини яєчника. Підвищена активність лютеїнізуючого гормону (ЛГ) сприяють збільшенню виробництва андростендіону та тестостерону в яєчниках.
Близько 50% жінок із СПКЯ мають підвищені циркулюючі рівні дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА), що може підтверджувати дані про синтез їх тека-клітинами.Також вважається, що підвищений рівень інсуліну є основною причиною підвищеної секреції андрогенів у надниркових залозах у жінок із СПКЯ . Проте рівні ДГЕАС у сироватці зазвичай нижчі у жінок із ожирінням і СПКЯ , а ДГЕАС у сироватці крові негативно корелює з сироватковим

Тестостерон проявляє свою біологічну активність у вільній формі, тобто коли він не зв'язаний із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Тому вільний тестостерон є найбільш чутливим маркером для діагностики. Зв'язаний з ГЗСГ тестостерон неактивний. Концентрація ГЗСГ в 2 рази вище в чоловіків. Естрогени, гормони щитовидної залози, цироз печінки, вагітність підвищують концентрацію ГЗСГ, а знижують його концентрацію: кортикостероїди, соматотропний гормон, та недостатність гормонів щитовидної залози, ожиріння , гіперінсулінемія. Згідно останнього гайдлайну по СПКЯ, біохімічну гіперандрогенію слід визначати за підвищеним рівнем загального або вільного тестостерону за допомогою високоякісних аналізів, таких як мас-спектрометрія рідинної хроматографії та імунологічний аналіз екстракції/хроматографії. Розрахований вільний тестостерон, індекс вільного андрогену

інсуліном у жінок з гіперандрогенністю. Тому малоімовірно, що гіперінсулінемія є основною причиною підвищення рівня DHEAS. Однак це не виключає роль інсуліну в надлишку андрогенів у надниркових залозах у жінок із СПКЯ. Загалом вважається, що джерело андрогену не впливає на фенотип захворювання із надлишком андрогенів. Гіперандрогенні пацієнти з підвищеним рівнем ДГЕА, як правило, худорлявіші, мають нижчий рівень інсуліну та кращий метаболічний профіль. Ці висновки підвищують ймовірність того, що підвищені рівні ДГЕА можуть мати захисну дію на метаболічний синдром або що підвищені рівні інсуліну пригнічують секрецію ДГЕА.

або біодоступний тестостерон також можна використовувати для оцінки біохімічної гіперандрогенії в діагностиці СПКЯ.
Андростендіол і ДГЕА можна розглянути, якщо загальний або вільний тестостерон не підвищений.
Інтерпретація рівнів андрогенів повинна ґрунтуватися на референтних діапазонах використовуваної лабораторії.
Клінічні прояви підвищеного рівня андрогенів у жінок включають гірсутизм, акне та випадання волосся за жіночим типом. Гірсутизм, надмірний ріст термінального волосся за чоловічим типом, є поширеним у пацієнтів із СПКЯ, вражаючи 60–70% людей.



ОВУЛЯТОРНА ДИСФУНКЦІЯ ТА НЕРЕГУЛЯРНА МЕНСТРУАЦІЯ

Менструальний цикл протягом 1 року після менархе може бути нерегулярним і корекції не потребує.

Менструальний цикл у дорослих жінок триває 21-35 днів, а середня тривалість менструального циклу — 28 днів.

Критерії для діагнозу СПКЯ у дорослих жінок:

- олігоаменорея - інтервал між менструальними циклами >35 днів або <8 циклів на рік;
- поліменорея - інтервал між менструальними циклами менше 21 дня.

Критерії для діагнозу СПКЯ у підлітків:

- первинна аменорея у віці 15 або >3 років після талархе (розвитку грудей);
- -1 рік після менархе аменорея >90 днів для будь-якого 1 циклу;
- якщо протягом 1-3 років після менархе цикл складає : <21 або >45 днів.

Овуляція може бути підтверджена в осіб з невизначеною історією менструального циклу за допомогою визначення рівня

прогестерону в сироватці крові або визначення лютеїнізуючого гормону.

Особливо буває тяжко поставити правильний діагноз в пубертатному віці, і інколи супроводжується гіпердіагностикою, коли нерегулярні менструації можна сироватці крові або визначення лютеїнізуючого гормону.

МУЛЬТИФОЛІКУЛЯРНА СТРУКТУРА ЯЄЧНИКІВ

МСЯ вважається, якщо ≥ 20 фолікулів в яєчнику та/або об'єм яєчника ≥ 10 см³ у дорослої жінки з використанням трансвагінального ультразвуку з частотою датчика.

Для підлітків у яких менархе настало менше чим 8 років тому остаточного критерія морфології яєчників поки немає, тому використання УЗД може викликати гіпердіагностику. АМГ не є обов'язковим маркером для постановки діагнозу і його рутинне визначення не рекомендують.

ЖІНКИ З СПКЯ МАЮТЬ ВИСОКИЙ РИЗИК РОЗВИТКУ

Серцево-судинних захворювань та гіпертонічної хвороби. Ризик значно вищий у жінок з ожирінням, потрібно контролювати ліпідний профіль, окружність талії та артеріальний тиск незалежно від віку та індексу маси тіла.

Порушення толерантності до глюкози та ризик діабету

2 типу. Жінки з СПКЯ незалежно від ІМТ потребують контролю рівня глюкози раз на 1-3 роки.

Для діагностики використовуємо 75-грамовий пероральний тест на толерантність до глюкози, він є найбільш точним. Визначення рівня глюкози натщесерце та рівня глікованого гемоглобіну має знижену точність.

Гіперплазія та рак ендометрія.

Ожиріння, аменорея, цукровий діабет 2го типу, потовщення ендометрію при УЗД потребують біопсії ендометрія з подальшим гістологічним дослідженням.

Депресія і тривога, порушення харчової поведінки. Відмічається висока поширеність депресії та тривоги у жінок та підлітків із СПКЯ тому обов'язково потрібно проводити спеціальні тестові

скринінги депресії та тривоги з наступною консультацією відповідного спеціаліста та психологічної терапії.

Безпліддя, як наслідок відсутності овуляції.

При настанні вагітності жінки з СПКЯ мають вищий ризик викидня, гіпертензії, прееклампсії, гестаційного діабету, істміко-цервікальної недостатності, передчасних пологів, маловісних плодів та навпаки плодів з макросомією, надмірної прибавки ваги при вагітності, патологічних пологів, та післяпологової депресії тому при постановці на облік такої жінки потрібно врахувати цей фактор ризику.

ЛІКУВАННЯ

Здоровий спосіб життя — це основне правило, яке мають дотримуватися жінки з СПКЯ протягом всього життя:

- збалансоване харчування з обмеженням швидко-засвоюваних вуглеводів;
- будь-яка фізична активність буде корисною;
- нормалізація ваги, потрібно з обережністю консультивати даних пацієнтів стосовно ваги, щоб не формувати шкідливі стигми пов'язані з вагою.

Комбіновані оральні контрацептиви

Для жінок, які не планують вагітність можна розглянути використання КОК, для лікування клінічних симптомів (гірсутизм та нерегулярний менструальний цикл), але потрібно проговорити переваги та ризики їх використання. Поєднання з метформіном може дати бажаніший клінічний ефект. Потрібен індивідуальний підхід та врахування можливих протипоказів та ускладнень.

Метформін

Дорослі жінки з індексом маси тіла більше 25 kg/m² можна розглянути використання лише метформіну. Застосування у підлітків має обмежені докази. При тривалому використанні моніторинг рівня В12.

Ліки проти ожиріння, включаючи ліраглутид, семаглутид, глюкагоноподібні агоністи рецептора пептиду-1 і орлістат

використовують для лікування великої ваги у дорослих з ІМТ більше 35 kg/m² та СПКЯ відповідно до загальнопопуляційних рекомендацій. Необхідна контрацепція під час прийому глюкагоноподібні

агоністи рецептора пептиду-1. Висока ймовірність відновлення ваги після припинення прийому препаратів.

Антиандрогени рекомендують використовувати для лікування гірсутизму, при СПКЯ, якщо інші методи виявилися не ефективними (наприклад, прийом КОК більше 6 місяців та/або косметичні процедури). Обов'язково потрібен надійний метод контрацепції (КОК або внутрішньоматкова спіраль), через вплив на плодів чоловічої статті (недостатня вірилізація). Серед наявних препаратів найменше побічних дій у спіронолактону, ципротерон ацетат в дозі більше 10мг - підвищений ризик менінгіоми, феністерид, флутамід і бікалутамід гепатотоксичний.

Інозитол- біологічна добавка, контроль якості таких препаратів дуже варіабельний. Має обмежену доказову базу, обмежену шкідливість.

Лазерна терапія добре себе зарекомендувала при надмірному рості темного волосся на тілі, добре впливає на якість життя з мінімальною кількістю небажаних ефектів (біль під час процедури) за умови використання

кваліфікованим спеціалістом. Лазер з низькою і високою енергією має схожий ефект.

Баріатрична хірургія добре себе зарекомендувала при ожирінні, може бути використаною у жінок з СПКЯ.

ЛІКУВАННЯ
БЕЗПЛІДДА У
ЖІНОК З СПКЯ

За умови прохідності маткових труб та нормальних результатів спермограми використовують індукцію овуляції, тобто сприяють росту фолікула та овуляції.

Для цього використовують летрозол (препарат першої лінії), кломіфен цитрат

окремо або в поєднанні з метформіном і гонадотропіни, як доповнення. Жінку обов'язково слід попередити про можливість багатоплідної вагітності. Рекомендують індивідуальний підхід до необхідності визначення прохідності маткових труб, згідно останнього гайдлайну по СПКЯ, враховується анамнез хірургічних втручань, перенесених ІПСШ, ендометріоз.

Лапароскопічний дринг яєчників відноситься до терапії другої лінії (згідно гайдлайну по СПКЯ серпень 2023 року). Потрібно враховувати вартість, ризики та

вік жінки та ускладнення.

ЕКЗ +ІКСІ якщо терапія першої та другої лінії виявилися не ефективними. Золотим стандартом є короткий протокол з антагоністами гнРГ з тригером агоністом гнРГ для запобігання синдрому гіперстимуляції

яєчників з наступною вітрифікацією ембріонів. Та відстроченим переносом одного ембріона. Можна поєднувати стимуляцію гонадотропіном з метформіном для зниження синдрому гіперстимуляції яєчників. Для молодих жінок можна розглянути м'який протокол стимуляції (летрозол + гонадотропіни + тригер ХГЧ) зі свіжим ЕТ.

Чоловічий фактор безпліддя: важкий випадок тератозооспермії

За оцінкою деяких авторів, від безпліддя страждають до 15 % пар репродуктивного віку. Причинами безпліддя можуть бути різноманітні, наприклад, чоловічими (20 %), жіночими (34 %), змішаними (38 %) або, навіть ідіопатичного (8 %) походження. Причини

безпліддя чоловічого походження численні та багатофакторні. Серед них тератозооспермія характеризується наявністю сперматозоїдів з аномальною морфологією понад 85 % в еякуляті. Нормальний морфологічно сперматозоїд повинен бути без дефектів голівки

(наявність акросоми, без вакуолей, овальної форми), шийки і середньої частини сперматозоїда (без потовщень та заломів в ділянці шийки, симетричне з'єднання з голівкою), джгутика (прямий, довжиною 50 мкм). Тератозооспермія ділиться на 2 категорії. Поліморфна тератозооспермія – сперматозоїди більше ніж з одним типом аномалії, та мономорфна – сперматозоїди мають однакову унікальну аномалію. Дві форми мономорфної тератозооспермії: макрозооспермія (також звана синдромом макроцефальної головки сперматозоїда) та глобозооспермія. В цій публікації увага зосереджується на макрозооспермії, чоловічий фактор безпліддя, який зустрічався також в нашій клініці.

У більшості проаналізованих публікаціях вказано, що чоловіки з

голівки сперматозоїдів негативно впливає на рухливість сперматозоїдів і стає перешкодою в процесі запліднення. Збільшення розмірів голівки сперматозоїдів може свідчити про те, що хроматин не щільно компактизований.

Окрім того, у більшості випадків така мутація може бути за аутосомно-рецесивним типом успадкування, тобто така мутація проявляється, якщо мати і батько є гетерозиготні носії мутантного гену, але є абсолютно здоровими, дитина отримує від них по одному рецесивному гену, ймовірність народження хворої дитини становить 25 %.

У 2003 році Vicari та ін. проаналізували хромосомний набір сперматозоїдів у чоловіків з тератозооспермією,

олігоастенотератозооспермією або з азооспермією мають вищий ризик бути носіями хромосомних аберацій, аніж фертильні чоловіки. Окрім того, декілька дослідників повідомляють про кореляцію між хромосомними анеуплоїдіями та морфологічними дефектами головки сперматозоїдів. Досить цікавим та рідкісним (зустрічається менше ніж 1% серед чоловіків) випадком тератозооспермії є макроцефалічний синдром головки сперматозоїда, або, по-іншому, макрозооспермія. Причина появи сперматозоїдів з аномально-великими голівками, з трьома та більше джгутиками, свідчить про неповну сегрегацію гомологічних хромосом під час мейозу I та сестринських хроматид під час мейозу II. Збільшення розмірів

включаючи від 19% до 54% великоголових сперматозоїдів, використовуючи FISH-метод. Всі троє чоловіків мали вищий рівень анеуплоїдії сперматозоїдів порівняно з чоловіками із нормозооспермією. Частка сперматозоїдів з дисомією, трисомією і тетрасомією за хромосомою 18 і статевими хромосомами становить від 76% до 100%.

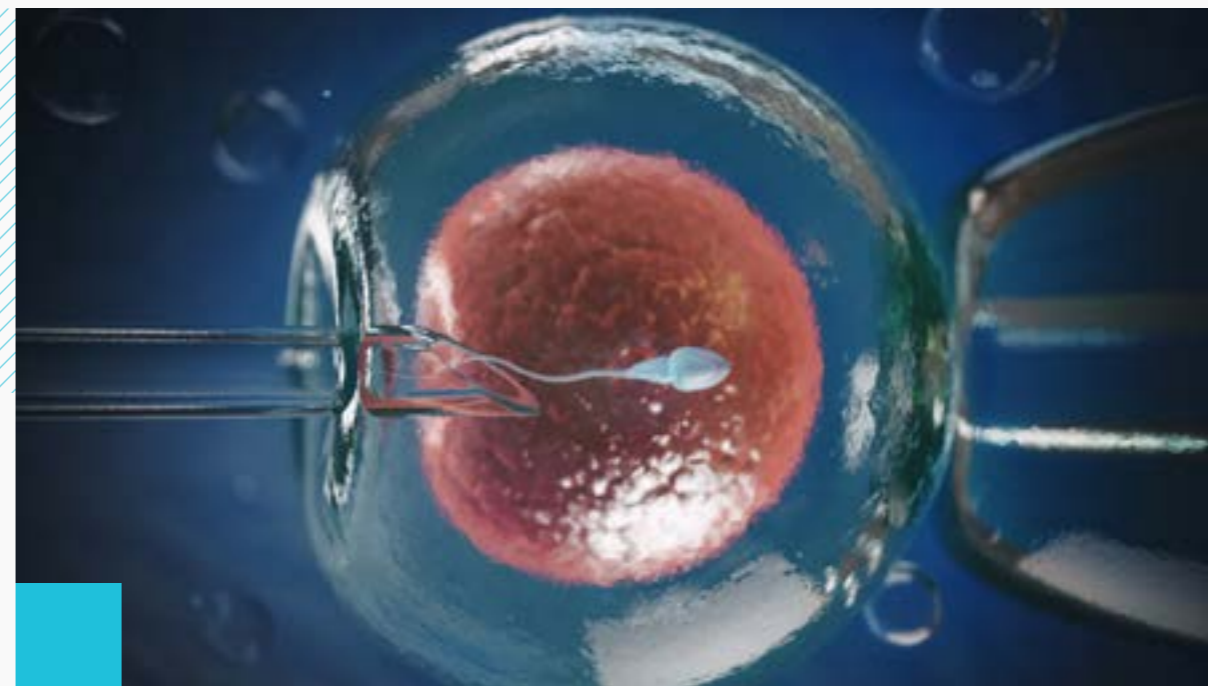
У 2007 році Dieterich et al. провели дослідження у 10 чоловіків з макрозооспермією з Північної Африки, та виявили гомозиготну делецію однієї пари основ в гені Аврори кінази С. така мутація проводила до передчасного введення стоп кодону, що призводить до утворення

нефункціонального та усіченого білка, в якому відсутній кіназний домен. Кодований білок належить до підродини Auroga серин/треонінових протеїнкіназ. Генوم людини містить три аврор-кінази: (аврора кіназа А, Б та С, відповідно) AURKA, AURKB і AURKC, які мають схожу структуру та кіназну активність, але мають різний профіль клітинної експресії та субклітинну локалізацію. AURKA працює на центросомах і на мікротрубочках веретена в соматичних клітинах. AURKB та AURKC є компонентом хромосомного пасажирського комплексу (chromosomal passenger complex (CPC)). CPC бере участь у зв'язуванні хромосом з кінетохорами і, таким чином, відіграє важливу роль під час клітинного поділу, забезпечуючи правильне вирівнювання та сегрегацію хромосом, а також активацію контрольної точки веретена поділу. На відміну від мітотичних клітин, які потребують лише AURKA та AURKB, гамети також потребують AURKC для забезпечення ефективного мейозу. Однак, у жінок, які є носіями мутації аврори кінази С в гомозиготному стані залишаються фертильними, можливо, це пов'язано з тим, що механізм регуляції мейозу відрізняється у представників чоловічої статі.

Інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ІКСІ) збільшила відсоток запліднення та бластуляцію. Ця допоміжна репродуктивна технологія широко використовується при знижених показниках сперми, як тяжка тератозооспермія, астенозооспермія або олігозооспермія.

В проведених дослідженнях, використання ДРТ для чоловіків з макрозооспермією та мутацією аврори кінази С є малоефективним, адже сперматозоїди з нормальною морфологією можуть бути анеуплоїдними. З 1996 року, було проведено 111 циклів ДРТ - із яких 94% спроб були невдалими, відсоток запліднення та вагітностей досить низький. Лише спостерігалось 5 живонароджень. Дослідження, яка велась в 1998 року, показала, що у однієї пари, яка вступила в 2 цикли ДРТ, де у чоловіка 99,2% анеуплоїдність сперматозоїдів, концентрація - $10.3 \cdot 10^6$ на мл, було отримано 14 ооцитів, із них провели ембріотрансфер 2 бластоцист, але вагітність так і не настала.

Клінічний випадок: Чоловік 36 років, знижена концентрація та прогресивна рухливість, діагноз: астенотератозооспермія. Однак, окрім поганих показників, під світловим мікроскопом досить чітко видно велетенсько-аномальні сперматозоїди, з великою цитоплазматичною краплею, у деяких сперматозоїдах по 3 і більше хвостиків. FISH аналіз по 5 хромосомам (13,21,18, X, Y) – було проаналізовано 1000 ядер сперматозоїдів рухомої фракції, із них частка сперматозоїдів за анеуплоїдією становить 35,3%, що перевищує норму 5%. Тетраплоїдні – 17%, диплоїдні – 11%, триплоїдні – 5%.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Julie Beurois, Caroline Cazin, Zine-Eddine Kherraf and Guillaume Martinez. Genetics of teratozoospermia: back to the head (2020), Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, pp. 1-56;
2. Marc De Braekeleer, Minh Huong Nguyen, Frédéric Morel and Aurore Perrin. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review (2015), The Journal of Assisted Reproduction and Genetics, pp. 615-623;
3. Bruno Guthauser, Xavier Pollet-Villard, Florence Boitrelle and Francois Vialard. Is intracouple assisted reproductive technology an option for men with large-headed spermatozoa? A literature review and a decision guide proposal (2016), Basic and Clinical Andrology, pp. 1-9;
4. V. Carmignac, J.-M. Dupont, R. C. Fierro, J. Barberet, C. Bruno, N. Lieury, Dulioust, J. Auger and P. Fauque. Diagnostic genetic screening for assisted reproductive technologies patients with macrozoospermia (2016), American Society of Andrology and European Academy of Andrology, pp. 370-380;
5. Brahem, M. Mehdi, H. Elghezal and A. Saad. Study of aneuploidy rate and sperm DNA fragmentation in large-headed, multiple-tailed spermatozoa (2010), The first international journal of andrology, pp. 130-135.

IVMED — місце зустрічі з вашою ДИТИНОЮ



Клініка «Айвімед»
03186, Україна, Київ
вул. Авіаконструктора Антонова, 2Б