

Національний консенсус з репродуктології

**А. В. Камінський^{1, 2}, А. В. Сербенюк^{1, 2}, І. В. Малишева², Ю. В. Лук'яненко¹,
М. В. Майстренко¹, Д. С. Ледін¹**

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ

Мета дослідження: розробка та імплементація всеосяжної, етично обґрунтованої та науково достовірної стратегії забезпечення доступу до якісних репродуктивних медичних послуг для всіх громадян, які їх потребують.

Матеріали та методи. Проведено та проаналізовано опитування 553 лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Результати. Виконано дослідження та аналіз літературних джерел вітчизняних і закордонних авторів, настанов державних закладів України, світових професійних товариств лікарів, що спеціалізуються на дослідженні фертильного здоров'я. Крім того, здійснено опитування 553 лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини. Отримані літературні дані та результати дослідження були зіставлені. Результати дослідження продемонстрували, що більшість лікарів обирають тактику ведення пацієнтів із безпліддям відповідно до рекомендацій міжнародної спільноти лікарів.

Висновки. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із безпліддям має на меті надання допомоги практикуючим лікарям у питаннях діагностики та розробки тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, стимуляція яєчників, ембріотрансфер, кріоцикл, фолікулярний запас, кількість антральних фолікулів, репродуктивний потенціал, фертильна здатність.

National consensus on reproductive medicine

A. V. Kaminskyi, A. V. Serbeniuk, I. V. Malysheva, Y. V. Lukianchenko, M. V. Maistrenko, D. S. Ledin

The objective: to develop and implement a comprehensive, ethically sound, and scientifically validated strategy to ensure access to high-quality reproductive medical services for all citizens in need.

Materials and methods. A survey of 553 obstetrician-gynecologists and general practitioners (family medicine) was conducted and analyzed.

Results. We conducted a study and analyzed literature sources authored by both domestic and international experts, including guidelines from Ukrainian state institutions and global medical societies specializing in fertility health. Additionally, we carried out a survey of 553 obstetrician-gynecologists and general practitioners – family doctors. The collected data from the literature and our survey were then compared. This study revealed that the majority of physicians choose patient management strategies for infertility in accordance with recommendations from the international medical community.

Conclusions. A national consensus on the management of patients with infertility should assist practicing physicians in matters of diagnosis and the development of treatment strategies for this patient cohort.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, embryo transfer, cryocycle, follicular reserve, antral follicle count, reproductive potential, fertility capacity.

Відповідно до чинного Закону України «Про стандартизацію», консенсус – це загальна згода, що характеризується відсутністю серйозних заперечень із суттєвих питань у більшості зацікавлених сторін та досягається в результаті процедури, спрямованої на врахування думки всіх сторін і зближення розбіжних поглядів. Консенсус не обов'язково є однотайним.

Прикметник «національний» означає те, що належить або стосується нації, народу, держави; пов'язаний із загальними рисами, культурою, традиціями певного народу чи держави. Його тлумачення базується на властивості прикметника уточнювати, пояснювати й доповнювати іменник, до якого він належить, виражаючи ознаку предмета, явища або поняття у зв'язку з національною культурою чи ідентичністю. Загальна характеристика прикметника як частини мови полягає в тому, що він виражає ознаку предмета і відповідає на

питання «який?», «чий?» тощо. У випадку прикметника «національний» підкреслюється ознака приналежності предмета до нації чи держави. Таким чином, «національний» позначає те, що є типовим для певної нації або має відношення до неї, її культури, традицій, офіційної державної ідентичності. Це слово використовується для висловлення належності до народних або державних цінностей і ознак.

Відповідно до наведеного офіційного визначення поняття «консенсус» та загальноприйнятого тлумачення прикметника «національний», разом ці два слова утворюють нове семантичне поєднання – «національний консенсус», що означає загальну згоду, яка характеризується відсутністю серйозних заперечень із суттєвих питань у більшості зацікавлених сторін (у нашому випадку – серед опитаних медичних працівників) та досягається в результаті процедури,

спрямованої на врахування думки всіх сторін і зближення розбіжних поглядів (згідно з викладеною вище методологією проведення відповідних опитувань щодо створення «національного консенсусу»), причому такий консенсус не обов'язково є одностайним. Наприклад, у наступних значеннях: одностайний – той, що має одну, спільну думку, злагоду в думках, поглядах (приклад: одностайне рішення, одностайна думка (Словник української мови (СУМ-20)); одностайний – той, який є результатом спільної, узгодженої згоди; коли всі згодні (Великий тлумачний словник української мови)).

Також слід зазначити, що загальноприйнятої та усталеної методології проведення опитувань і створення національних консенсусів у межах національного науково-практичного медичного контексту не існує, тому запропонована методологія є фактично першою задокументованою спробою створення національних погоджувальних документів.

Нами сформовано опитувальник «Національний консенсус з репродуктології» на основі аналізу літературних даних. В опитуванні взяли участь 553 лікарі.

Статистична обробка даних опитувальника «Національний консенсус із репродуктології» проводилася за допомогою методів описової статистики, з визначенням частки опитаних, які висловили підтримку певних загальноприйнятих положень щодо основних визначень, процесів та втручань у галузі репродуктивної медицини. Така підтримка загалом включала 4 основні рівні:

1. Підтримую застосування, без застережень.
2. У цілому підтримую, але, як правило, застосовую (власний варіант відповіді).
3. Можливо, тільки в деяких ситуаціях (власний варіант відповіді).
4. Не підтримую в жодному випадку (власний варіант відповіді).

Вважалося, що більшість опитаних підтримали певне положення опитувальника, якщо сумарний показник рівнів підтримки «Підтримую застосування, без застережень» та «У цілому підтримую, але, як правило, застосовую (власний варіант відповіді)» становив понад 50% серед усіх опитаних учасників.

Також запропоновано візуалізацію даних у вигляді гістограм, графіків розподілу, діаграм – для кращого розуміння результатів опитування. З результатами опитування можна ознайомитися за посиланням: <https://www.nationalconsensus.in.ua/reproductology/>

Мета дослідження: встановлення єдиних, науково обґрунтованих стандартів і рекомендацій для діагностики, лікування та профілактики безпліддя для практикуючих лікарів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено та проаналізовано опитування лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини в кількості 553 осіб.

Опитування проводилося шляхом надання посилання на форму, створену за допомогою сервісу Google Forms, із пропозицією доєднатися до роботи над «Національним консенсусом з репродуктології».

Методологія опитування складалася з кількох кроків:

1. Визначення мети опитування.
2. Розробка анкети питань, що відповідають меті. Анкета містила питання різного типу (вибір із варіантів, відкриті питання тощо), поділені на логічні розділи:
 - Підготовка до застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).
 - Стимуляція в циклах ДРТ.
 - Підготовка ендометрія.
 - Перенесення ембріонів.
3. Створення форми опитування в Google Forms.
4. Поширення опитування.
5. Збір і аналіз даних (із використанням методів описової статистики).
6. Формування звіту з результатів опитування та його подальша публікація.

Дослідження проводилося в межах власної наукової програми зі створення та погодження «Національного консенсусу з репродуктології», яка є частиною ширшої науково-практичної ініціативи зі створення та погодження національних консенсусів щодо різних захворювань, патологічних станів, медичних спеціальностей чи галузей медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними ASRM (American Society for Reproductive Medicine – Американське товариство репродуктивної медицини, 2023 р.), у пацієнтів, які мають регулярні незахищені статеві контакти та відсутні відомі патології у партнерів, що могли б свідчити про порушення репродуктивної здатності, обстеження слід розпочинати через 12 місяців, якщо партнерка молодша за 35 років, або через 6 місяців, якщо її вік ≥ 35 років [2, 6].

Стерильність (sterility) – стан, за якого чоловік або жінка не мають можливості природної вагітності. Термін «стерильний» може стосуватися як чоловіка, так і жінки.

Субфертильність (subfertility) – знижена ймовірність вагітності. Термін «субфертильний» стосується пари. Безпліддя (infertility) = стерильність + субфертильність.

Репродукція з медичною допомогою (Medically assisted reproduction) – термін, що означає відновлення репродуктивної функції за допомогою різного роду втручань, процедур, операцій і технологій, що застосовуються для лікування різноманітних форм порушення фертильності та безпліддя. До них належать: індукція овуляції, стимуляція яєчників (СЯ), усі процедури ДРТ, трансплантація матки, внутрішньоматкова, інтрацервікальна інсемінація спермою партнера або донора (Glossary, 2017) [11, 20].

ДРТ – це система методів, що застосовуються для розв'язання проблеми безпліддя, коли окремі або всі етапи запліднення (наприклад, отримання статевих клітин або ембріонів) відбуваються поза межами організму людини (в умовах *in vitro*) [19]. ДРТ охоплюють усі втручання, які включають обробку *in vitro* як ооцитів, так і сперматозоїдів або ембріонів із метою репродукції. До них також належать: екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), ембріотрансфер (ЕТ), інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ІКСІ), преімплантаційне

генетичне тестування, допоміжний хетчинг, кріоконсервація гамет і ембріонів, донорство сперми, ооцитів та ембріонів, а також цикли в програмах сурогатного материнства (Глосарій, 2017) [1, 3, 19].

ІКСІ – методика розв'язання проблеми безпліддя, при якій здійснюється введення сперми чоловіка або донора в цитоплазму ооцита [19].

Інсемінація – методика розв'язання проблеми безпліддя, при якій здійснюється введення сперми чоловіка або донора в порожнину матки під час овуляції, що дає можливість подолати шийковий фактор безпліддя [19].

Кріоконсервація репродуктивних клітин, репродуктивних тканин, ембріонів – це обробка, заморожування та зберігання репродуктивних клітин, репродуктивних тканин, ембріонів людини для подальшого використання при застосуванні ДРТ [19].

Фолікулогенез – процес дозрівання фолікулів яєчника: від примордіальних фолікулів до доміантного (Граафова) фолікула [9, 12, 19].

Оновлена класифікація безпліддя ґрунтується на оновлених підходах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), а також класифікаціях, що використовуються в репродуктивній медицині, зокрема у звітах ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Європейське товариство репродукції людини та ембріології) та ASRM [19].

Класифікація безпліддя

Види безпліддя:

1. Первинне – вагітність ніколи не наставала.
2. Вторинне – хоча б одна вагітність у минулому вже була, незалежно від її результату (живонародження, викидень тощо).

За походженням:

1. Жіноче безпліддя
2. Чоловіче безпліддя
3. Комбіноване (змішане) – порушення в обох партнерів.

За етіологією (за оновленими критеріями ВООЗ та ESHRE):

1. Жіночі фактори:
 - овуляторна дисфункція (аномалії менструального циклу (МЦ), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпоталамо-гіпофізарні порушення);
 - трубний фактор (непрохідність або відсутність маткових труб);
 - перитонеальний фактор (ендометріоз, спайковий процес у малому тазу);
 - матковий фактор (аномалії розвитку матки, міома, поліпи, синехії);
 - імунологічний фактор (наявність антиспермальних антитіл);
 - ендокринний фактор (гіпотиреоз, гіперпролактинемія, порушення вуглеводного обміну тощо).
2. Чоловічі фактори:
 - претестикулярний (ендокринні порушення, гіпогонадотропний гіпогонадізм);
 - тестикулярний (варикоцеле, крипторхізм, генетичні порушення, інфекції яєчок);
 - посттестикулярний (обструкція сім'явидних шляхів, еякуляторні порушення);

- імунологічний (антиспермальні антитіла);
- ідіопатичне чоловіче безпліддя (невстановлена причина).

За тривалістю безрезультатних спроб завагітніти (за критеріями ВООЗ та NICE (The National Institute for Health and Care Excellence – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги):

1. < 12 місяців – не вважається клінічним безпліддям, якщо жінка молодше 35 років;
2. ≥ 12 місяців незахищеного регулярного статевого життя без настання вагітності – діагноз безпліддя;
3. ≥ 6 місяців безуспішних спроб у жінок старше 35 років – підстава для початку обстеження та лікування [25].

Оваріальний резерв – термін, який зазвичай використовують для позначення кількості та/або якості ооцитів, що мають здатність до зростання і запліднення. Оваріальний резерв може бути оцінений за трьома основними параметрами: жіночий вік; рівень антимюллерового гормону (АМГ); кількість антральних фолікулів (КАФ), що підраховуються за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Поєднання віку з КАФ та/або АМГ має високу прогностичну цінність щодо репродуктивного результату. АМГ та КАФ дозволяють із високою точністю прогнозувати низьку чи високу ймовірність позитивної відповіді яєчників на стимуляцію в програмах ЕКЗ. Їх використання має вищу діагностичну інформативність порівняно з іншими раніше використовуваними тестами оваріального резерву (фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), естрадіол (E_2), інгібін В, прогестерон, індекс маси тіла (ІМТ)). Старший репродуктивний вік жінки (≥ 40 років) є важливим фактором, що визначає незадовільну реакцію яєчників (як кількісну, так і якісну) [4, 8, 19].

Рівень АМГ в сироватці крові свідчить про кількість фолікулів, оскільки найбільша його кількість виробляється в гранульозних клітинах преантральних і малих антральних фолікулів та припиняється під час ФСГ-залежних кінцевих стадій росту фолікулів або коли фолікули стають атретичними.

АМГ діє як паракринний фактор і не регулюється гонадотропінами, що робить його незалежним від коливань гормонів у різні дні МЦ (його рівень практично не змінюється під час СЯ або вагітності). Це робить його надійним маркером для визначення КАФ, що має високу прогностичну цінність щодо кількості ооцитів, отриманих у програмах ЕКЗ [13, 19, 21].

Для досягнення надійного прогностичного результату достатньо одного вимірювання рівня АМГ протягом року.

Критерії та межі ухвалення рішень, пов'язаних із рівнями АМГ:

- будь-який рівень АМГ (у поєднанні з віком > 44 років) – незначна ймовірність настання вагітності;
- < 0,2 нг/мл (у поєднанні з віком > 42 роки) – дуже низька або низька ймовірність настання вагітності;
- < 0,5–1,1 нг/мл (при віці < 40 років) – прогностично низька відповідь на ЕКЗ;
- 1,1–1,5 нг/мл – субоптимальна відповідь при ЕКЗ у жінок віком < 40 років;

- 1,5–3,6 нг/мл – оптимальні шанси на вагітність у жінок віком < 40 років;
- > 3,6 нг/мл – висока прогнозована відповідь на ЕКЗ та ЕКО у жінок віком < 40 років та дуже високий ризик синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ);
- > 6,0 нг/мл – надмірна прогнозована відповідь на ЕКЗ і дуже високий ризик СГЯ у жінок віком < 40 років.

Вимірювання КАФ є цінним інструментом для прогнозування відповіді на стимуляцію гонадотропіном, дозволяючи заздалегідь передбачати як низьку, так і високу відповідь яєчників. КАФ (у науковій літературі використовується також термін «число антральних фолікулів») визначається за допомогою підрахунку фолікулів розміром 2–10 мм в обох яєчниках для виявлення їхнього резерву, уточнення діагнозу пацієнтки та тактики її ведення. При УЗД яєчників слід пам'ятати, що з усіх наявних стадій розвитку фолікулів (примордіальні, первинні, вторинні, третинні, домінантні) клінічно можна виявити лише ранні третинні, третинні та домінантні фолікули, починаючи з антральної стадії розвитку. Як правило, для визначення КАФ УЗД проводять на 2–4-й день МЦ, під час якого підраховують кількість малих антральних і великих антральних фолікулів, що розвиваються в обох яєчниках [5, 18].

Критерії та межі ухвалення рішень, пов'язаних із рівнями КАФ:

- КАФ ≤ 4 – очікується дуже слабка реакція на стимуляцію;
- КАФ 5–9 – субоптимальна або можливо погана відповідь на стимулювальні препарати;
- КАФ 10–19 – прогнозована оптимальна відповідь на СЯ з оптимальною кількістю вилучених зрілих ооцитів;
- КАФ > 20–24 – часто виявляється при СПКЯ; сильніша, ніж у середньому, реакція на СЯ із великою кількістю яйцеклітин (зокрема незрілих); ризик розвитку СГЯ.

Обсяг обстеження осіб, щодо яких проводяться лікувальні програми ДРТ (згідно з наказом МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні») [19].

1. Обсяг обстеження жінки:

1) обов'язкове:

- висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для вивчення вагітності;
- визначення групи крові та резус-фактора (при занесенні в паспорт жінки дійсні протягом усього життя);
- клінічний аналіз крові;
- коагулограма;
- аналізи крові на сифіліс, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатити В і С (дійсні 6 місяців за умови відсутності клінічних симптомів);
- аналізи крові (IgM, IgG) на токсоплазмоз, хламідії, цитомегаловірус і корову краснуху;

- бактеріоскопічний аналіз виділень із трьох точок (вагіни, уретри та цервікального каналу);
- цитологічне обстеження мазків із шийки матки;
- загальне гінекологічне обстеження;
- УЗД органів малого таза;
- аналіз крові на АМГ, пролактин (Прл), ФСГ, лютеїнізувальний гормон (ЛГ), прогестерон, Е₂;

2) за показаннями (додаткове):

- обстеження матки й маткових труб (гістеросальпінгографія, соносальпінгоскопія, лапароскопія, гістероскопія);
- кольпоскопія;
- біопсія ендометрія;
- бактеріологічне обстеження матеріалу з уретри та цервікального каналу;
- аналіз крові на тестостерон, кортизол, тироксин (Т₃), трийодтиронін (Т₄), тиреотропін (ТТГ), соматотропін (СТГ);
- визначення рівня глюкози в крові;
- обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл;
- обстеження на наявність антитіл до тиреоглобуліну й антитіл до тиреопероксидази, антимікросомальних антитіл;
- обстеження на наявність ознак антифосфоліпідного синдрому та інших розладів імунної системи;
- обстеження на уrogenітальні та TORCH-інфекції (Toxoplasmosis, Other Infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus);
- висновки інших спеціалістів за показаннями (визначає лікар);
- каріотипування, медико-генетичне консультування, інші молекулярно-генетичні дослідження;
- флюорографія;
- УЗД внутрішніх органів, щитоподібної залози;
- УЗД молочних залоз для жінок віком до 40 років та мамографія у жінок старше 40 років;
- біохімічне дослідження крові: ниркові проби, печінкові проби, загальний білірубін, білкові фракції, глюкоза.

При виявленні захворювань за наявності показань до ДРТ проводиться лікування виявленої патології.

2. Обсяг обстеження чоловіка:

1) обов'язкове:

- визначення групи крові та резус-фактора (при занесенні в паспорт чоловіка дійсні протягом усього життя);
- аналізи крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С (дійсні 6 місяців за умови відсутності клінічних симптомів);
- спермограма;
- флюорографія легень;

2) за показаннями:

- консультація андролога;
- каріотипування, медико-генетичне консультування та інші молекулярно-генетичні дослідження;
- обстеження на інфекції TORCH-комплексу;
- аналіз крові на ФСГ, ЛГ, тестостерон, Прл, Т₃, Т₄, ТТГ;

- ДНК-фрагментація;
 - MAR-тест (Mixed Antiglobulin Reaction – тест змішаної антиглобулінової реакції);
- 3) у разі передавання на донорію кріоконсервованого біоматеріалу чоловіка, який підписав інформовану добровільну згоду на донорство сперми, та за неможливості повторного обстеження з метою виявлення інфікування біоматеріалу, один вайл із кріоконсервованої порції біоматеріалу дозволено використати для повторного обстеження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність сифілісу, ВІЛ, гепатитів В і С. У разі отримання негативних ПЛР-тестів тестована порція вважається безпечною та може бути використана як донорський матеріал без потреби в стандартній процедурі карантину [19].
3. При підписанні інформованої добровільної згоди на донорство ооцитів, сперми або репродуктивних тканин із метою їх збереження необхідно провести додатковий забір 1–5 мл цільної крові та окремо 10 мл плазми, які заморожуються і зберігаються при температурі -20°C для проведення додаткових генетичних обстежень, а також додаткового контролю інфікування сифілісом, ВІЛ, гепатитами В і С за допомогою дослідження методом ПЛР [17, 24].

Показання до ЕКЗ:

1. Репродуктивні проблеми, пов'язані з чоловічим та/або жіночим безпліддям:
 - трубний фактор;
 - овуляторна дисфункція, а також усі види безпліддя, що не піддаються лікуванню менш інвазивними або менш затратними засобами;
 - безпліддя неясної етіології;
 - зниження оваріального резерву;
 - тяжкий чоловічий фактор безпліддя;
 - вагітність із використанням сурогатного материнства;
 - донорство ооцитів, сперми, ембріонів.
2. Репродуктивні проблеми, не пов'язані з проблемами фертильності:
 - преімплантаційне генетичне тестування, вибір статі за медичними показаннями;
 - гомосексуальні пари;
 - самотні чоловіки або жінки.

За визначенням (ESHRE, 2020), СЯ – це фармакологічне лікування з метою індукції розвитку фолікулів яєчників. Її застосовують:

- 1) для запланованого статевого акту чи інсемінації;
- 2) у ДРТ – для отримання декількох ооцитів під час аспірації фолікулів.

Саме отримання великої кількості яйцеклітин, готових до аспірації, є принципово важливим елементом ДРТ і одночасно визначає важливість розуміння процесів, пов'язаних із гормональною СЯ. Ефективність ведення СЯ у переважній більшості випадків визначає як успіх, так і невдачі ЕКЗ [7, 19].

Традиційні протоколи СЯ для ЕКЗ:

1. Протоколи, які передбачають використання антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) –

традиційно називаються протоколом антагоністів або протоколом з антГнРГ.

2. Протоколи, які використовують агоністи ГнРГ, які в тривалому режимі пригнічують або знижують регуляцію (down regulation) гонадотропінів – так званий «довгий протокол агоністів» або протокол з аГнРГ.
3. Короткі протоколи передбачають використання агоністів ГнРГ у короткому режимі «підйому» (flare up) – так званий «короткий протокол з агоністами» або «flare up» протокол агоністів.

Протокол з антГнРГ

Цей протокол СЯ вважається найбільш широко застосовуваним, ефективним і безпечним. Він є рутинною процедурою в більшості центрів ЕКЗ. Рекомендований як протокол першої лінії стимуляції для всіх груп жінок у програмах ЕКЗ: з низьким рівнем відповіді яєчників (гіпореспондерів), нормальним рівнем відповіді яєчників (нормореспондерів) та жінок із високим рівнем відповіді яєчників (гіперреспондерів). Таким чином, протокол з антГнРГ є більш універсальним і безпечним, ніж інші традиційні протоколи. Ще однією перевагою цього протоколу є можливість застосування агоністів як тригера овуляції, крім традиційного хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) [10, 23].

Довгий протокол з аГнРГ (aGnRH downregulation protocol)

Хоча останні дані свідчать про те, що протоколи з антГнРГ є більш безпечним та економічним вибором лікування, ніж стандартний довгий протокол агоністів, останній усе ж може бути рекомендований у певних випадках: у прогнозованих нормореспондерів, у пацієнок із несподівано низькою відповіддю або у низьких респондерів.

Короткий протокол з аГнРГ

Це традиційний протокол СЯ, який використовується для пацієнок із низькою відповіддю або з низьким оваріальним резервом. За рівнями вищевказаних біомаркерів, жіночого віку та анамнезу попередньої відповіді на СЯ можна з певним ступенем достовірності передбачити тип реакції (відповіді) пацієнтки. З огляду на наявні на сьогодні дані, можна виокремити 5 типів можливих відповідей на СЯ і, відповідно, 5 категорій, що піддаються СЯ:

- погана відповідь яєчників;
- субоптимальна відповідь яєчників;
- оптимальна відповідь яєчників;
- висока відповідь яєчників;
- надмірно висока відповідь яєчників.

Болонські критерії поганої відповіді яєчників (ESHRE, 2011) визначили погану відповідь яєчників як наявність щонайменше двох із трьох ознак:

1. вік жінки ≥ 40 років або будь-який інший фактор ризику поганої відповіді яєчників [15, 22];
2. аномальний тест оваріального резерву (КАФ $< 5-7$ фолікулів або АМГ $< 0,5-1,1$ нг/мл);
3. попередній випадок поганої відповіді яєчників (3 ооцити, отримані після адекватної СЯ).

Класифікація POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) – відносно нова класифікація пацієнок «із низьким

репродуктивним прогнозом». Вона нараховує 4 групи, які базуються на таких параметрах:

- вік ($<$ або > 35 років) та очікувана частота анеуплоїдії;
- біомаркери оваріального резерву ($AMG < 1,2$ нг/мл та/або $КАФ < 5$);
- попередня відповідь яєчників – якщо раніше було виконано цикл стимуляції;
- кількість ооцитів, отриманих під час попереднього ЕКЗ (якщо така спроба була).

Група POSEIDON запровадила новий маркер успішності: кількість ооцитів, необхідна для отримання хоча б одного еуплоїдного ембріона, готового до перенесення [8, 14, 16].

Основні показники високої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами:

1. Анамнез пацієнтки:
 - хоча б один епізод СГЯ, коастингу або скасування циклу яєчників;
 - кількість аспірованих ооцитів під час попереднього ЕКЗ $> 18-20$, за умови адекватної СЯ (стартова доза ФСГ $150-225$ МО).
2. Оваріальний резерв:
 - $КАФ > 18-20$ або число фолікулів в яєчнику ($FNPO - \text{Follicle Number Per Ovary}$) $\geq 18-20$ хоча б в одному яєчнику;
 - $AMG > 3,4$ нг/мл;
 - вік < 35 років.
3. $IMT < 18-20$ кг/м².
4. Висока відповідь під час СЯ у цьому циклі ЕКЗ: кількість фолікулів на день ХГЛ $> 18-20$ фолікулів > 11 мм.
5. Поліморфізм генів гонадотропінів ФСГ та ЛГ та їхніх рецепторів [1, 5].

Прогнозовані групи пацієнток:

1. Нормореспондери

- частота – 55%;
- $AMG: 1,5-3,4$ нг/мл;
- $КАФ: 10-18$;
- вік: переважно 30–40 років;
- анамнез попередньої відповіді за визначенням 10–17 ооцитів.

2. Прогнозовані гіперреспондери

- частота – 10%;
- $AMG: 3,4-5,8$ нг/мл;
- $КАФ > 18-20$;
- наявність СПКЯ;
- вік: переважно молодий;
- в анамнезі СГЯ, коастинг, множинні ооцити ($> 18-20$), отримані під час попереднього ЕКЗ.

3. Прогнозовані надмірно високі респондери

- частота – 5%;
- $AMG > 5,9$ нг/мл;
- в анамнезі СГЯ, коастинг та/або множинні ($> 25-30$) аспіровані ооцити (консенсусні дані відсутні).

ЕТ поділяється на два етапи: перенесення ембріонів (ПЕ) у свіжому циклі та перенесення заморожених/розморожених ембріонів (ПЗЕ). ПЕ виконується після процесу забору ооцитів, тоді як ПЗЕ виконується

в усіх випадках, коли ембріони були заморожені після циклу ЕКЗ.

ПЗЕ виконується або в природному циклі у жінок із нормальною овуляцією, або з використанням замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок як із нормальною овуляцією, так і з порушеннями овуляторної функції та в менопаузі [4, 7].

ЕТ використовується після аспірації ооцитів у пацієнток у тому ж циклі ЕКЗ. Це так званий аутологічний цикл (коли ембріони пацієнтки використовуються для неї самої). Однак, у деяких випадках свіжі ембріони можуть бути використані для реципієнта (ембріони донора – для пацієнтки або ембріони пацієнтки – для сурогатної матері), чий цикл був скоригований із циклом донора або в природному циклі, або за допомогою ЗГТ (гетерологічні цикли).

Кріоцикл – це ПЗЕ або тій самій пацієнтці (аутологічний цикл), або іншим жінкам (програми донорства, сурогатного материнства або донорства ембріонів). Кріоцикл відбувається або в природному циклі, або з використанням ЗГТ (гетерологічні цикли) [9, 21].

Існують різні протоколи підготовки ендометрія в кріоциклі, що включають:

1. Природний цикл – з підтримкою лютеїнової фази або без неї.
2. Модифікований природний цикл – із застосуванням тригера овуляції та підтримкою лютеїнової фази або без неї.
3. М'яка СЯ – з використанням гонадотропінів, цитрату кломіфену, летрозолу або їх комбінації [10, 15].
4. ЗГТ.

ПЕ у природному циклі зазвичай означає наявність замороженого ембріона, що очікує на розморожування та перенесення. Природні цикли використовуються для жінок із нормальною овуляцією та регулярними МЦ. У природному циклі товщина ендометрія та сприйнятливості до імплантації ембріона регулюються гормонами, що продукуються яєчниками реципієнта. Лікування в цих випадках полягає у спостереженні за пацієнткою протягом усього МЦ з метою оцінки функції яєчників, зростання ендометрія та її готовності до імплантації ембріона [26, 27].

Модифікований природний цикл – це цикл, в якому пацієнтці призначається ХГЛ з метою планування ПЕ та підтримки лютеїнової фази за допомогою прогестерону. Введення ХГЛ, прив'язане до певних параметрів росту фолікула (18 мм), виконує роль не лише тригера овуляції, але й запобігає спонтанному підвищенню ендогенного ЛГ, яке зазвичай відбувається при досягненні фолікулом діаметра 20 мм. Через важливість визначення точної дати овуляції та її великих варіацій навіть у жінок із нормальною овуляцією на практиці лікарі частіше використовують модифікований природний цикл, ніж природний цикл. Крім того, модифікований природний цикл порівняно з істинно природним циклом вимагає меншого гормонального та ультразвукового моніторингу, що знижує ризик помилок і підвищує зручність для пацієнток [21, 22].

Одним із методів підготовки ендометрію, особливо у жінок із нерегулярною овуляторною функцією,

є СЯ антиестрогенними препаратами, інгібіторами ароматази або гонадотропіном, з яких застосування гонадотропіну демонструє найвищу частоту настання вагітності.

При використанні ЗГТ контроль розвитку ендометрію здійснюється шляхом введення E_2 та прогестерону. Обраний для цього протокол дозування естрогену (4 мг на добу для жінок менопаузального віку та 6 мг на добу – пременопаузального, починаючи з 3-го дня циклу) є достатнім для забезпечення повноцінної підтримки росту та розвитку ендометрія [21, 28].

ВИСНОВКИ

Загальноприйнятої та усталеної методології проведення опитувань і створення національних консенсусів у межах національного науково-практичного медичного контексту наразі не існує, тому запропонована методологія є фактично першою задокументованою спробою створення національних погоджувальних документів.

Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із безпліддям має на меті надати практикуючим лікарям рекомендації щодо діагностики та вибору оптимальної тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

Відомості про авторів

Камінський Анатолій Вячеславович – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Сербенюк Анастасія Валеріївна – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: anastasia.serbenyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7212-2678

Малишева Ірина Володимирівна – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: iramalyшева2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Лук'янченко Юлія Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Майстренко Мирослав Владленович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: miro.maystrenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-1619-2928

Ледін Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: ledin@tutamail.com*

ORCID: 0000-0002-6186-0026

Information about the authors

Kaminskyi Anatolii V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Serbeniuk Anastasiia V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: anastasia.serbenyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7212-2678

Malyшева Iryna V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: iramalyшева2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Lukianchenko Yuliia V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Maistrenko Myroslav V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: miro.maystrenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-1619-2928

Ledin Dmytro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: ledin@tutamail.com*

ORCID: 0000-0002-6186-0026

ПОСИЛАННЯ

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4(4):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.
2. Alsayyari A, Ali Omer MA, Eltahir MA, Abdorabu HE, Abdelrazig AM, Ageeli W, et al. The utilization of ultrasonography for the assessment of infertility factors and the comparative efficacy of in vitro fertilization. J Radiat Res Appl Sci. 2023;16(4):100730. doi: 10.1016/j.jrras.2023.100730.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Prevention of Venous Thromboembolism in Gynecologic Surgery: ACOG Practice Bulletin, Number 232. Obstet Gynecol. 2021;138(1):e1-e15. doi: 10.1097/AOG.0000000000004445.
4. Berkanoglu M, Coetzee K, Bulut H, Ozgur K. Risk of ovarian torsion is reduced in GnRH agonist triggered freeze-all cycles: a retrospective cohort study. J Obstet Gynaecol. 2019;39(2):212-7. doi: 10.1080/01443615.2018.1479381.
5. Boomsma CM, Kamath MS, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6(6):CD005996. doi: 10.1002/14651858.CD005996.pub4.
6. Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, Amui J, Brasile D. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Clin Exp Obstet Gynecol. 2011;38(3):206-8.
7. D'Angelo A, Panayotidis C, Alteri A, McKeil S, Veleva Z. Evidence and consensus on technical aspects of embryo transfer. Hum Reprod Open. 2022;2022(4):hoac038. doi: 10.1093/hropen/hoac038.
8. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021;27(2):229-53. doi: 10.1093/humupd/dmaa035.
9. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. Ther Adv Reprod Health. 2020;14:2633494120941480. doi: 10.1177/2633494120941480.
10. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. J Minim Invasive Gynecol.

- 2015;22(4):590-4. doi: 10.1016/j.jmig.2014.12.170.
11. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer; Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. Hum Reprod. 2024;39(4):647-57. doi: 10.1093/humrep/deae010.
12. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. Reprod Biomed Online. 2017;35(5):494-510. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015.
13. ESHRE Working Group on Ultrasound in ART; D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. Hum Reprod Open. 2019;2019(4):hoz025. doi: 10.1093/hropen/hoz025.
14. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
15. He FF, Hu W, Yong L, Li YM. Triggering of ovulation for GnRH-antagonist cycles in normal and low ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023;289:65-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.014.
16. Hu F, Wang X, Ren H, Lv Y, Li H, Liu S, et al. Ovarian sensitivity index can be used as a more sensitive indicator than follicular output rate to predict IVF/ICSI outcomes in patients of normal expected ovarian response stimulated with GnRH antagonist protocol. Hum Fertil (Camb). 2023;26(5):1264-70. doi: 10.1080/14647273.2023.2164869.
17. Hsia LH, Lee TH, Lin YH, Huang YY, Chang HJ, Liu YL. Dual trigger improves the pregnancy rate in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles compared with the human chorionic gonadotropin (hCG) trigger: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Assist Reprod Genet. 2023;40(9):2063-77. doi: 10.1007/s10815-023-02888-8.
18. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:429. doi: 10.3389/fendo.2019.00429.
19. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
20. Mizrahi Y, Raziel A, Weissman A. When can we safely stop luteal phase support in fresh IVF cycles? A literature review. Front Reprod Health. 2020;(2):610532. doi: 10.3389/frph.2020.610532.
21. Pan W, Tu H, Jin L, Hu C, Xiong J, Pan W, et al. Comparison of recombinant and urinary follicle-stimulating hormones over 2000 gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective study. Sci Rep. 2019;9:5329. doi: 10.1038/s41598-019-41846-2.
22. Poletto KQ, Lobo MP, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. JBRA Assist Reprod. 2019;23(3):268-72. doi: 10.5935/1518-0557.20190018.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020;113(2):305-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. Fertil Steril. 2017;107(4):882-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.025.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, et al. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. Fertil Steril. 2017;107(4):897-900. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.108.
26. Tyler B, Walford H, Tamblyn J, Keay SD, Mavrelou D, Yasmin E, et al. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 2022;28(4):480-500. doi: 10.1093/humupd/dmac009.
27. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub3.
28. Zhu F, Yin S, Yang B, Li S, Feng X, Wang T, et al. TEAS, DHEA, CoQ10, and GH for poor ovarian response undergoing IVF-ET: a systematic review and network meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2023;21(1):64. doi: 10.1186/s12958-023-01119-0.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2025. – Дата першого рішення 30.07.2025. – Стаття подана до друку 04.09.2025