

# REPRODUCEREA ASISTATĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ULTIMII 10 ANI

**Veaceslav Moșin**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Maria Croitor**, medic, **Zinaida Ciorap**, medic, **Victoria Răcilă**, medic, **Alina Hotineanu**, medic, **Elizaveta Rasohin**, embriolog, **Radu Strătilă**, medic, Centrul Național de Sănătate a Reprodcerii și Genetică Medicală

Infertilitatea în căsătorie devine o problemă medico-socială tot mai actuală pentru Republica Moldova. Studiile recente au demonstrat o creștere considerabilă în ultimii ani a ratei infertilității. Se consideră că în prezent mai mult de 25% din cupluri suferă de infertilitate [2]. Principalii factori ce condiționează această majorare a infertilității sunt: creșterea incidenței bolilor cu transmitere sexuală, avortul efectuat în condiții nesigure, planificarea tardivă a sarcinii (după 30 de ani), fumatul, consumul abuziv de alcool și înrăutățirea situației ecologice [5,6].

Actualmente una din cele mai efective metode de tratament al cuplului infertil este reproducerea asistată. Primele experimente de fertilizare in vitro (FIV) au fost efectuate în Marea Britanie sub conducerea profesorilor Patrick Steptoe și Robert Edwards încă cu 30 de ani în urmă. Primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în 1978. Luiza Brown care împlinise 28 de ani a născut în decembrie 2006 un băiat. În SUA despre prima reușită a metodei FIV s-a raportat în 1981. În fosta URSS primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în anul 1986, în Ucraina – în 1991. România a raportat despre nașterea primului copil obținut prin reproducerea asistată în 1996.

În Republica Moldova experimentele de implementare a metodei FIV au început în anul 1995 în Secția de reproducere umană și genetică medicală a ICȘOSMșiC după ce a fost procurat aparatul necesar. La început prelevarea oocitelor se efectua prin laparoscopie, ceea ce nu permitea folosirea pe larg a metodei. Prima sarcină obținută prin metoda FIV s-a înregistrat la finele anului 2005 și s-a soldat cu sarcină ectopică. Sarcina ulterioară a fost obținută la o femeie de 36 de ani din suburbia mum. Chișinău, care timp de 10 ani nu a avut copii. Evoluția sarcinii a fost fără particularități deosebite și femeia în decembrie 2006 a născut un băiat cu greutatea de 3500 gr. Metoda FIV a început să fie folosită pe larg în anul 1997 odată cu implementarea ultrasonografiei transvaginale în monitorizarea ciclurilor de stimulare și prelevarea ecografică a oocitelor.

Așadar, după 10 ani de activitate trebuie făcute unele totaluri ale acesteia pentru a evidenția progresele obținute, lacunele și lecțiile însușite. Totodată, este necesar a determina locul metodei FIV în tratamentul cuplului infertil și de formulat anumite recomandări pentru implementarea mai largă și mai efektivă a acestei metode în practica medicală.

**Scopul** lucrării date a fost aprecierea eficacității metodei FIV în funcție de cauzele principale ale infertilității, metodele de stimulare hormonală, evidențierea factorilor ce diminuează succesul procedurii și determină posibilitățile de îmbunătățire a rezultatelor FIV.

**Materiale și metode.** A fost realizată o analiză retrospectivă a tuturor cazurilor de in vitro fertilizare efectuată în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reprodcerii și Genetică Medicală în perioada 1996-2006. Pe parcursul acestei perioade procedura FIV a fost aplicată la 1052 de paciente cu infertilitate.

Indicații pentru efectuarea procedurii de FIV au fost:

1) Sterilitatea de origine tubară:

- tubectomie bilaterală cauzată de o sarcină ectopică (256 de paciente);
- impermiabilitatea trompelor uterine în regiunea istmică (168 de paciente);
- impermiabilitatea trompelor în regiunea ampulară (302 paciente);
- hidrosalpinx (118 paciente).

2) Polichistoza ovariană (174 de paciente)

3) Patologia uterului (212 paciente)

4) Patospermie la soț (426 de paciente).

Procedura in vitro fertilizare și transferul intrauterin al embrionilor a inclus următoarele etape:

**Etapa 1. Pregătirea către procedură.** Etapa pregătitoare a durat 1-3 luni. Toate cuplurile au fost supuse unui diagnostic de laborator, care a constatat următoarele:

1. *Excluderea infecției urogenitale* (frotiu vaginal, bacterioscopie, analiza la chlamidie și micoplasmă). În caz de infecție urogenitală se aplica tratamentul antibacterian specific al partenerilor, inclusiv sanarea cervico-vaginală.

2. *Controlul endocrinologic.* Analize hormonale (FSH, LH, TSH, prolactină, testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat) care erau indicate femeilor cu anovulație persistentă sau cu oligomenoree. În caz de hiperprolactinemie se indica bromocriptină (doza era aleasă în funcție de nivelul prolactinei în serul sangvin). Hiperandrogenia suprarenală era tratată cu corticosteroizi (dexametazonă 0,125-0,5 mg/zi). În cazul hipotiroidismului se indica L-tiroxin 25-50 mcg/zi). Medicația hormonală era începută cu cel puțin o lună înainte de ciclul de in vitro fertilizare și continuată până la transferul intrauterin al embrionilor.

3. *Excluderea factorilor autoimuni.* Pentru excluderea factorilor autoimuni ai infertilității se aplica testul la lupus anticoagulant. În caz de lupus anticoagulant pozitiv se aplica tratament cu corticosteroizi dexametazon 0,125-0,5 mg în funcție de gradul de manifestare a reacției la lupus anticoagulant, începând cu două săptămâni înainte de tratamentul de stimulare hormonală.

4. *Ultrasonografie pelvină.* S-a evaluat mărimea și starea uterului. În caz de suspecție la o patologie endometrială s-a efectuat suplimentar histeroscopia, urmată de un raclaj al pereților cavității uterine. Rezerva ovariană era gradată după numărul de foliculi primordiali în ambele ovare. În funcție de rezerva ovariană a fost aleasă schema de stimulare hormonală. Foliculii restanți s-au punctat prin ghidaj ultrasonografic înaintea ciclului de fecundare extracorporală.

5. *Histerosalpingografia.* Pentru evaluarea stării trompelor uterine se efectua histerosalpingografia. În ultimii 3 ani de activitate dacă era depistată obstrucția trompelor uterine în regiunea amputară, în special cu formarea de hidrosalpinx, se indica tubectomie sau ligaturarea trompelor uterine.

6. *Controlul andrologic.* Controlul andrologic a inclus evaluarea datelor clinico-anamnestice cu efectuarea unei spermograme de rutină. Dacă era depistată o patospermie cu cel puțin 3 luni înainte de procedura de in vitro fertilizare, era indicat un tratament complex etiopatogenetic orientat spre ameliorarea calității spermei, care era din nou verificată înaintea procedurii de in vitro fertilizare. În caz de oligospermie severă sau azoospermie, printr-un consimțământ informat, etapa de fertilizare a oocitelor se efectua cu spermatozoizi ai donatorului.

**Etapa 2. Stimularea superovulației.** Pentru a asigura o creștere multifoliculară au fost aplicate următoarele scheme de stimulare a superovulației:

1. *Ciclul natural.* S-a aplicat numai la femeile cu ciclul menstrual normal, ovulator. Monitorizarea creșterii foliculare se începea din ziua a 8-a ciclului menstrual. Puncția foliculului dominant se efectua când dimensiunile lui atingeau 23 mm.

2. *Cu clomifen.* Se indica 50-100 mg de clomifen la 3-7 zile ale ciclului menstrual + gonadotropină corionică (profazi sau pregnil) 10000U când cel puțin un folicul preovulator a atins dimensiunile de 17-18 mm.

3. *Cu clomifen și gonadotropine.* Se indica 50-100 mg de clomifen la 3-7 zile ale ciclului menstrual + gonadotropină menopauzală (pergonal, humegon, menogon) 75-150U din ziua a 3-a a ciclului + gonadotropină corionică (profazi sau pregnil) 10000U când cel puțin 3 foliculi preovulatori au atins dimensiunile de 17-18 mm.

4. *Cu gonadotropine.* Se indica (pergonal, humegon, menogon, Gonal F) câte 150-225U din ziua a 3-a a ciclului + gonadotropină corionică 10000U când cel puțin 3 foliculi preovulatori au atins dimensiunile de 17-18 mm.

5. *Cu gonadotropine și agoniștii GnRH (protocolul scurt).* Din zilele a 2-3-a ale ciclului menstrual concomitent cu gonadotropina menopauzală 150-300U (pergonal, humegon, menogon) sau recombinantă (Gonal F) se indicau agoniștii GnRH (dipherelin) până când majoritatea foliculilor preovulatori atingeau dimensiunile de 18-20 mm, după care se indica doza ovulatorie de gonadotropină corionică (profazi sau pregnil) 10000U.

6. *Cu gonadotropine și agoniștii GnRH (protocolul lung).* Din ziua a 21-a a ciclului înainte de ciclul de stimulare se indica dipherelin depo (3,75 mg) sau doză zilnică câte 0,1 mg ciclului. Din

ziua a 3-a a ciclului menstrual se indica gonadotropina menopauzală 150-300U (pergonal, humegon, menogon) sau recombinantă (Gonal F) până când majoritatea foliculilor preovulatori atingeau dimensiunile de 18-20 mm, după care se indica doza ovulatorie de gonadotropină corionică (profazi sau pregnil) 10000U.

7. *Cu gonadotropine și antagoniști.* Stimularea superovulației se începea ca de obicei din ziua a 3-a a ciclului. Când foliculii dominanți atingeau dimensiuni de 13 mm, se indica suplimentar Cetrotid câte o doză zilnic până când majoritatea foliculilor preovulatori atingeau dimensiunile de 18-20 mm, după care se indica doza ovulatorie de gonadotropină corionică (profazi sau pregnil) 10000U.

**Etapa 3. Puncția foliculilor.** Puncția foliculilor maturi se efectua la 34-36 de ore după injectarea gonadotropinei corionice. Extragerea foliculilor se realiza prin ghidaj ecografic cu aplicarea anesteziei intravenoase.

**Etapa 4. Fertilizarea in vitro a oocitelor.** După extragere, oocitele erau puse în mediu de cultivare HTF (*Conception Technology, SUA*) și ținute în condiții de incubator cu supliment de CO<sub>2</sub> timp de 5-8 ore. Spermă se pregătea prin metoda de spălare dublă în mediu HTF. Incubarea oocitelor dura 48-72 de ore, fiind realizată împreună cu spermatozoizii soțului sau ai donatorului. Incubarea avea loc la temperatura de 37,0-37,5°C, în prezența bioxidului de carbon (4,5-5,5%). După 24 de ore se evalua dacă oocitele au fost fecundate.

**Etapa 5. Transferul embrionilor.** Transferul intrauterin al embrionilor se înfăptuia la 48-72 de ore după puncția foliculilor. Procedura de embriotransfer se efectua sub ghidaj ecografic cu un cateter atraumatic de o singură folosință. De obicei erau transferați 3-6 embrioni ce au atins stadiul de dezvoltare de 2, 4 sau 8 blastomeri, la 15-20 mm de la fundul uterului. După transfer, se recomanda ca pacienta să se afle culcată timp de 2 ore.

**Etapa 6. Suportul fazei luteinice.** Luând în considerație faptul că în ciclurile stimulate pentru FIV secreția proprie de progesteron este scăzută din cauza lipsei formării corpului galben în locul foliculilor punctați, pentru a asigura un proces de implantare adecvat al embrionilor se indică progesteron 2,5% 1,0 ml sau dufaston ori utrogestan timp de 21 de zile.

**Etapa 7. Verificarea sarcinii.** La 3 săptămâni de la transferul intrauterin al embrionilor se efectua o ultrasonografie transvaginală. Dacă sarcina era constatată, tratamentul de suport era continuat până la 12 săptămâni de sarcină. După 2 săptămâni, se efectua un control ultrasonografic repetat pentru evaluarea dezvoltării sarcinii și înregistrarea bătăilor cordului embrionului. În absența sarcinii medicația hormonală era stopată, iar pacienta era informată că peste câteva zile va începe menstruația care poate fi mai abundentă decât una obișnuită.

**Rezultate.** Aplicarea metodei FIV pe un lot de 1052 de femei s-a soldat cu 358 (34,0%) de sarcini, dintre care 295 (28,0%) s-au finisat cu nașteri (*tab. 1*). La 63 paciente (6,0%) sarcina s-a întrerupt prin avort spontan.

*Tabelul 1*

**Rezultatele FIV**

<i>Anii</i>	<i>Proceduri</i>	<i>Sarcini</i>	<i>Nașteri</i>	<i>A/S</i>
1996	12	2 (16,6%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
1997	34	6 (17,6%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)
1998	53	8 (15,0%)	4 (7,4%)	4 (7,4%)
1999	36	6 (16%)	4 (11,1%)	2 (5,5%)
2000	41	9 (21,9%)	6 (14,6%)	3 (7,3%)
2001	82	25 (30,4%)	20 (24,3%)	5 (6,1%)
2002	85	26 (30%)	22 (25,0%)	4 (5%)

2003	90	31 (34%)	25 (27%)	6 (7%)
2004	127	49 (38%)	40 (31%)	9 (7%)
2005	208	82 (39,4%)	70 (33,7%)	12 (5,8%)
2006	284	114 (40,1%)	62 (38 în așteptare)	14 (4,9%)
<b>În total</b>	1052	358 (34,0%)	295 (28,0%)	63 (6,0%)

Analiza eficacității metodei FIV s-a efectuat în raport de datele clinico-anamnestice și protocolul de stimulare a ovulației (tab. 2,3).

Cele mai bune rezultate s-au obținut la femeile care au efectuat procedura până la 29 de ani (41,3%), comparativ cu cele cu vârsta mai avansată. Cele mai joase rezultate au fost obținute la femeile cu vârsta după 40 de ani – 15,2%.

Evaluarea factorilor specifici ai infertilității a arătat că eficacitatea procedurii depinde de cauza infertilității. Astfel, eficacitatea procedurii era mai înaltă la pacientele care nu au patologie tubară (44,7%) sau tubectomie bilaterală (46,1%), ciclul menstrual normal (38,0%), uter fără patologie (38,0%), normospermie (40,9%). Rezultate mai joase au fost obținute la pacientele cu obturarea trompelor în regiunea ampulară (17,4%), hidrosalpinx (5,1%), endometrioză ovariană (18,6%), patologie endometrială (9,3%), patospermie (23,9%).

Tabelul 2

#### Eficacitatea FIV în funcție de factorii clinico-anamnestici

	<i>Parametri</i>	<i>Proceduri</i>	<i>Sarcini</i>
1. Vârsta	Până la 29 de ani	366	151 (41,3%)
	30-34 de ani	300	109 (36,3%)
	35- 39 de ani	320	88 (27,5%)
	40 de ani și mai mult	66	10 (15,2%)
2. Factorii tubari	Trompele uterine fără patologie	208	93 (44,7%)
	Tubectomie bilaterală	256	118 (46,1%)
	Obturarea trompelor uterine în regiunea istmică	168	65 (38,7%)
	Obturarea trompelor uterine în regiunea ampulară	302	76 (25,2%)
	Hidrosalpinx	118	6 (5,1%)
3. Factorii endocrini	Ciclul menstrual normal	482	183 (38,0%)
	Insuficiența corpului galben sau anovulație	337	114 (33,8%)
	Endometrioză ovariană	59	11 (18,6%)
	Polichistoză ovariană	174	50 (28,7%)

4. Factorii uterini	Uterul fără patologie	840	319 (38,0%)
	Miom uterin	116	30 (25,9%)
	Patologie endometrială	96	9 (9,3%)
5. Factorii andrologici	Sperma fără patologie	626	256 (40,9%)
	Patospermie	426	102 (23,9%)

Schema de stimulare a ovulației, de asemenea, a influențat direct asupra eficacității procedurii FIV. Astfel, eficacitatea procedurii era cea mai înaltă la pacientele care au aplicat agoniști GnRH împreună cu gonadotropine după protocolul lung (42,3%) și gonadotropine împreună cu antagoniști (38,2%) comparativ cu femeile care au aplicat agoniști după protocolul scurt (25,0%), numai gonadotropine (23,7%), gonadotropine împreună cu clomifen (20,3%), clomifen (19,4%) și ciclul natural (20,8%). Totodată, trebuie de luat în considerație faptul că rata de cicluri stopate din cauza dezvoltării foliculare sau a lipsei oocitelor în cultura foliculară prelevată a fost mai mare în ciclul natural (48%), la stimularea ovulației cu clomifen (26%), cu clomifen și gonadotropine (12%). Aceste femei nu au fost incluse în studiu.

Tabelul 3

### Eficacitatea FIV în funcție de schema de stimulare a ovulației

<i>Schema de stimulare a ovulației</i>	<i>Proceduri</i>	<i>Sarcini</i>	<i>Cicluri stopate</i>
1. Ciclu natural	24	5 (20,8%)	48%
2. Cu clomifen	36	7 (19,4%)	26%
3. Cu clomifen și gonadotropine	79	16 (20,3%)	12%
4. Cu gonadotropine	118	28 (23,7%)	10%
5. Cu gonadotropine și agoniștii GnRH (protocolul scurt)	144	36 (25,0%)	8%
6. Cu gonadotropine și agoniștii GnRH (protocolul lung)	426	180 (42,3%)	6%
7. Cu gonadotropine și antagoniști	225	86 (38,2%)	3%

Așadar, procedura FIV este o metodă destul de eficientă în tratamentul cuplului infertil. Eficiența metodei depinde, în mare măsură, de vârsta pacientei, de factorii de bază ai sterilității și de schema de inducere a ovulației.

**Discuții.** Din anul 1978, când Patrick Steptoe și Robert Edwards în clinica Bourn Hall (Londra) au înfăptuit cu succes experimentele pe celulele umane și s-a născut primul copil (Luisa Braun), conceput prin metoda FIV, a început o nouă epocă în tratamentul infertilității. Inițial metoda se aplica numai la femeile cu patologie severă tubară sau cu tubectomie bilaterală. Actualmente reproducerea asistată a devenit una din principalele metode de tratament al cuplului infertil de care beneficiază sute de mii de femei din întreaga lume.

Între timp s-au lărgit considerabil indicațiile către folosirea metodei de FIV. Studiile din anii '80-'90 ai secolului trecut au arătat că tratamentul conservator și endoscopic al sterilității de origine tubară are o eficacitate mult mai joasă decât se considera anterior. Astfel, în caz de obstrucție a trompelor uterine în regiunea istmică este foarte dificil a restabili funcția reproductivă. Eficiența tratamen-



tului operator este extrem de joasă, iar hidrotubațiile uterine au efect numai în caz de spasm istmic sau de permeabilitate parțială a trompelor. Mult timp posibilitățile tratamentului conservator și operator în cazul obstrucțiilor tubare în regiunea ampulară au fost supraapreciate. S-a demonstrat că în hidrosalpinxuri cu afectarea aparatului fimbriociliar rata fertilității după tratamentul complex, inclusiv cu aplicarea chirurgiei endoscopice, nu depășește 10% [3]. De aceea mai mulți savanți consideră că în caz de inflamație pelvină cu afectare gravă a permeabilității trompelor uterine, procedura de FIV este mult mai potrivită în tratamentul sterilității. Mai mult ca atât, studiile recente au arătat că lichidul tubar în caz de hidrosalpinx are o acțiune spermatotoxică și embriotoxică, fapt ce reduce eficiența metodei FIV. De aceea, se recomandă înlăturarea trompelor uterine înainte de efectuarea procedurii FIV. Acest fapt este confirmat și de rezultatele obținute de noi. Eficiența metodei FIV la pacientele cu hidrosalpinx a fost de numai 4%. La pacientele la care trompele uterine au fost înlăturate sau ligaturate înainte de procedură eficiența procedurii FIV a fost similară celei realizate la grupa de paciente cu trompele uterine neafectate (40,9%).

S-au lărgit considerabil indicațiile pentru efectuarea FIV la femeile cu endometrioză. Patomecanismul sterilității în caz de endometrioză include mai multe verigi: formarea aderențelor tuboovariene, afectarea transportului tubar, lichidul peritoneal devine toxic pentru gamete/embrion, dereglarea funcției ovulatorii. De aceea este problematic a obține sarcina la femeile cu endometrioză. Concep-tul de bază al tratamentului (blocarea ovulației și eliminarea secvenței menstruale) este, de fapt, în contradicție cu doleanțele pacientelor cu endometrioză de a obține o sarcină. Adeseori tratamentul endometriozei durează ani în șir, problema restabilirii fertilității rămânând nesoluționată. Luând în considerare multitudinea și diversitatea dereglărilor sistemului reproductiv în caz de endometrioză, actualmente se consideră că metoda FIV poate fi aplicată cu succes și la această categorie de femei. Rezultatele joase ale metodei FIV în caz de chisturi endometriotice (18,6%) se explică, în mare măsură, prin reducerea rezervei ovariene și calitatea proastă a embrionilor obținuți.

Polichistoza ovariană este o cauză destul de răspândită a infertilității. S-a demonstrat că atât rezeceția ovarelor, cât și endocoagularea capsulei ovariene duc la restabilirea funcției reproductive în 25-30% cazuri. Există însă un lot impunător de paciente la care nici intervenția chirurgicală, nici stimularea ovulației cu antiestrogeni (clomifen) sau gonadotropine nu permit obținerea unei sarcini. În ultimii ani în literatura de specialitate au apărut date despre aplicarea cu succes a metodei FIV în tratamentul polichistozei ovariene [4]. Aplicarea reproducerii asistate la femeile cu polichistoza ovariană este atractivă, deoarece, spre deosebire de tratamentul chirurgical, nu diminuează rezerva ovariană. Conform datelor noastre, rata obținerii sarcinii în caz de polichistoza ovariană este destul de înaltă (28,7%). Dacă procedura FIV nu se soldează cu obținerea unei sarcini, în ciclurile menstruale ulterioare la multe femei se constată o normalizare a funcției ovulatorii ce poate favoriza obținerea gravidității pe cale naturală.

Potrivit datelor incluse în registrele naționale europene (*tab. 4*), eficacitatea unei proceduri FIV este de 25-35%. Ea depinde de schema de stimulare a ovulației, vârsta pacientei, patologia reproductivă ce a cauzat infertilitatea.

*Tabelul 4*

**Eficiența FIV în țările Europei (anul 2003)**

<i>Țara</i>	<i>% sarcini</i>	<i>% nașteri</i>	<i>Sarcină monofetală</i>	<i>Duplex</i>
Belgia	40,5	32,2	72,0	27,1
Bulgaria	24,0	19,2	70,3	24,5
Croația	23,5	16,8	74,3	23,5
Cipru	28,4	21,4	81,0	15,6
Danemarca	32,4	19,7	76,7	23,1
Finlanda	28,6	19,6	84,6	15,2
Franța	25,9	19,8	78,4	21,0
Germania	27,0	11,9	77,0	21,8
Grecia	34,0	17,9	65,6	32,1

Ungaria	32,9	22,5	69,9	28,1
Islanda	38,2	31,4	68,1	31,9
Irlanda	31,4	20,3	74,7	22,2
Italia	29,5	16,9	71,8	24,1
Macedonia	26,2	21,4	70,2	22,3
Olanda	32,0	26,4	74,5	21,8
Norvegia	35,6	25,2	70,8	28,9
Polonia	29,2	19,6	76,7	22,0
Portugalia	30,3	15,7	74,4	23,7
Rusia	30,8	13,9	77,8	19,9
Slovenia	33,9	20,7	74,8	24,7
Spania	34,6	18,5	68,9	27,7
Suedia	34,6	22,4	80,6	19,2
Elveția	30,6	17,1	79,8	19,4
Ukraina	33,1	21,6	61,3	36,0
Regatul Unit	28,6	20,5	74,2	25,2
SUA	34,4	28,2	74,6	22,5
Republica Moldova	34,0	27,0	71,4	25,1

După cum se vede din *tab. 4*, rezultatele metodei în reproducerea asistată sunt similare în toate țările avansate. Aceasta se explică prin faptul că majoritatea centrelor efectuează procedura FIV conform unor standarde acceptate prin consens științific internațional. Se aplică aceleași preparate de stimulare a ovulației, același utilaj și echipament de laborator. Diferite date din unele publicații referitor la eficacitatea metodei FIV confirmă că aceasta este dependentă mai mult de contingentul de paciente incluse în loturile de tratament și de schema de stimulare a ovulației [3,6,7].

Destul de important în reproducerea asistată este a determina cauzele ce împiedică succesul procedurii FIV.

În majoritatea publicațiilor în domeniul reproducerii asistate se menționează că vârsta avansată a pacientei este un factor foarte important ce micșorează șansele la procreare, inclusiv prin metoda FIV. Astfel, rezultatele FIV sunt reduse de aproximativ două ori la femeile de 35-40 de ani comparativ cu femeile cu vârsta 30 de ani. Acest lucru este confirmat și de rezultatele obținute de noi. La pacientele din grupa de vârstă de până la 29 de ani rata succesului procedurii FIV a fost de 36,8%, ea fiind mult mai înaltă comparativ cu grupa pacientelor cu vârsta după 40 de ani. Acest fenomen se explică prin aceea că odată cu vârsta scade rezerva ovariană, micșorându-se atât numărul, cât și calitatea oocitelor obținute, ce influențează capacitatea de fertilizare a oocitelor și rezultatele embriotransferului. Se consideră, de asemenea, că vârsta înaintată a pacientei reduce receptivitatea endometrială și micșorează rata implantării embrionilor [1,5].

Schema de stimulare a ovulației influențează considerabil rezultatele programului FIV. S-a demonstrat că stimularea ovulației numai cu clomifen induce creșterea unui număr redus de foliculi preovulatori și are o acțiune nefavorabilă asupra endometrului. Rata de obținere a sarcinii în ciclurile de stimulare numai cu clomifen nu depășește 20%, de aceea această schemă de stimulare se aplică în practica clinicilor de FIV numai ocazional. Mai indicată este stimularea ovulației numai cu gonadotropine, care oferă o rată de obținere a sarcinii de 20-25%. Neajunsurile acestei scheme de tratament hormonal este desincronizarea foliculară și obținerea la puncție a oocitelor cu diferite grade de maturizare, reducându-se, astfel, și calitatea embrionilor transferați. În ultimii ani în scopul asigurării unei maturizări foliculare se aplică stimularea ovulației cu gonadotropine pe fundalul blocării funcției hipofizare cu agoniștii GnRH (dipherelin, decapeptil) sau antagoniștii GnRH (cetrotid) [2,3,7]. Rezultatele obținute de noi au arătat că cele mai optimale metode de stimulare a ovulației în cadrul programului FIV sunt schema cu agoniști (protocolul lung) și schema cu antagoniști, respectiv 42,3% și 38,2%.

Patologia principală a sterilității influențează, de asemenea, considerabil rezultatele FIV. Infecția urogenitală netratată constituie unul din factorii principali ce micșorează șansele de implantare

intrauterină a embrionilor. Patologia ovariană (chisturile ovariene, polichistoza ovariană, insuficiența ovariană) poate reduce numărul și fecundabilitatea oocitelor căpătate. Patologia uterină (uter bicorn, sept uterin, sinechii uterine) poate diminua șansele de implantare a embrionilor.

Noi considerăm că rezultatele obținute pot fi îmbunătățite dacă metoda FIV va fi aplicată nu doar când alte metode de tratament al cuplului infertil sunt inefective, ea trebuie să fie metoda de bază în tratamentul cuplului infertil. În acest caz ea se va aplica în primii ani de sterilitate, dar nu la o vârstă avansată, după 35 ani, când potențialul procreativ al femeii este foarte scăzut. O altă posibilitate este de a înlătura factorii nefavorabili ce ar putea influența succesul FIV: ligaturarea trompelor uterine în caz de patologie tubară distală, histeroscopie în caz de suspexie la patologie endometrială, înlăturarea chisturilor ovariene și a foliculilor restanți. O atenție deosebită trebuie acordată și schemei de stimulare hormonală. Prioritate are schema cu agoniști conform protocolului lung și schema cu antagoniști.

### **Concluzii/lecții însușite**

1. Metoda FIV este o procedură destul de efectivă în tratamentul infertilității. Cele mai bune rezultate ale procedurii FIV pot fi obținute la femeile cu vârsta până la 29 de ani care nu au patologie tubară, sau tubectomie bilaterală, cu ciclul menstrual normal, uter fără patologie, normospermie la soț.

2. Insuccesul procedurii FIV este cauzat, în mare măsură, de vârsta avansată a femeii, patologia tubară (obturarea trompelor în regiunea ampulară, în special cu formarea hidrosalpinxului), endometrioza ovariană, patologia endometrială, patospermie.

3. Cea mai potrivită schemă de stimulare a ovulației în cadrul programului FIV este folosirea gonadotropinei menopauzale sau recombinată împreună cu agoniștii GnRH după protocolul lung și a gonadotropinei menopauzale împreună cu antagoniștii GnRH.

### **Opurtunități/perspective**

1. Reproducerea asistată este recomandată ca metodă de bază de tratament al infertilității la vârstă reproductivă cât mai fragilă (de preferință până la 35 de ani).

2. La etapa pregătitoare către procedura FIV se va exclude și se va trata infecția urogenitală, iar în caz de obstrucție tubară distală, în special cu formarea de hidrosalpinx, se va recurge la tubectomie/ligaturare/clemare a trompelor uterine.

3. Pentru excluderea unei patologii endometriale se va folosi mai pe larg histeroscopia și testele imunologice pentru depistarea dereglărilor imunologice implantaționale.

4. Se va acorda preferință în stimularea superovulației schemelor de tratament hormonal cu agoniști și antagoniști.

5. În caz de patospermie severă masculină se va recurge la metoda de inceminăție intracitoplasmatică (ICSI).

### **Bibliografie selectivă**

1. Derman S., Seifer D., *In Vitro Fertilization in the Older Patient* //Current Women's Health Reports, vol. 3, 2003, pp. 375-383.

2. Edwards RG., *The history of assisted human conception with especial reference to endocrinology*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996;104:183-204.

3. *ESHRE Consortium data collection V: cycles from January 2002 to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003*. Hum Reprod, vol. 21, 2006, pp. 3-21.

4. Homburg R., *The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome*//Reproductive Biology and Endocrinology, vol.1, 2003, p.109.

5. Tarlatzis B., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J., *Clinical management of low ovarian response to stimulation for FIV: a systematic review* // Human Reproduction Update, vol.9, No.1, 2003, pp.61-76.

6. *World Health Organization. (2002)* In Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (Eds.). Current Practice and Controversies in Assisted Reproduction, vol. 99, 2002, pp. 19-22.

7. Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G., *Assisted Reproductive Technology Surveillance, United States, 2002*. MMWR Surveillance Summaries, vol. 3, N.54, 2005, pp.1-24.



### **Rezumat**

În studiu sunt prezentate rezultatele tratamentului infertilității prin reproducerea asistată. Au fost analizați factorii ce afectează rezultatele procedurii FIV. S-a stabilit că femeile cu vârsta după 35 de ani, cu hidrosalpinx, patologie endometrială și patologie a spermei au cele mai reduse șanse de obținere a sarcinii prin metoda FIV. Cea mai bună rată a sarcinii a fost obținută prin protocolul de stimulare a ovulației cu agoniști și antagoniști.

### **Summary**

In this article are showed the results of treatment of the infertility by assisted reproduction method. The factors affecting the FIV outcome were analyzed. It was found that women with age after 35 years, with hydrosalpinges, endometrial pathology and pathology of male sperm have less chances of pregnancy after FIV treatment. The highest pregnancy rate was obtained with agonists and antagonists protocols.