

# СУБФЕРТИЛЬНОСТЬ: ФИЛОСОФИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ I

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СУБФЕРТИЛЬНОСТИ

Низкая фертильность и временная непреднамеренная бездетность у части особей фертильной популяции – одна из наиболее актуальных социальных и медицинских проблем современного общества. Распространенность бесплодия, по мнению большинства авторов, варьирует между 10 и 20% [1–17]. Частота бесплодия, превышающая 15%, представляет для популяции эпидемиологический предел риска [4–6, 9–11]. Физиологическое снижение фертильности у женщин репродуктивного возраста наступает после 35 лет [11–13]. R. Amanvermez, M. Tosun (2016) подчеркнули факт быстрого возрастного снижения фертильности у женщин в сравнении с мужчинами [8]. Несмотря на развитие репродуктивной медицины и совершенство вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), важнейшей проблемой по-прежнему остается оптимизация естественного зачатия. Эта социально-медицинская проблема живо обсуждается в научных кругах, в частности, представителями Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) и другими профильными специалистами [16–23].

Проблема субфертильности, когда плодовитость партнеров сохранена, но зачатия не происходит, требует глубокого понимания и системного подхода к ее решению.

## ФАКТОР ВРЕМЕНИ И ПРОГНОЗ ФЕРТИЛЬНОСТИ

T.W. Hilgers и соавт. (1992) показали, что у женщин моложе 35 лет уже в течение первого месяца регулярной половой жизни беременность наступает в 20–22% случаев [24]. По данным этих авторов, у молодых женщин, сфокусировавшихся на задаче забеременеть, рейтинг беременностей составил 76%, 90% и 98% за периоды ожидания в 1, 3 и 6 месяцев соответственно. Время до наступления беременности авторы обозначили как «time to pregnancy» (ТТР). У 50% сексуально активных женщин, не практикующих контрацепцию, беременность наступила в течение трех месяцев, у 60% – в течение полугода и у 90% – в течение первых полутора лет. A.J. Wilcox и соавт. (1995), изучив частоту наступившей беременности в условиях незащищенного полового акта, определили ТТР в один год, после которого состояние в браке следует расценивать

как бесплодие [25]. Авторы подчеркнули важность частоты половых актов в зависимости от дня овуляции, однако выразили обоснованные сомнения по поводу ранее опубликованных сообщений на тему прогнозирования пола ребенка и роли старения гамет в повышении частоты репродуктивных потерь.

По данным В.Н. Запорожана и соавт. (2000), у здоровых супругов при частоте половых актов дважды в неделю вероятность зачатия составляет 20–25% на один цикл наблюдения [26]. При увеличении сексуальной активности до 5 раз в неделю вероятность зачатия увеличивалась до 40–42%, а при снижении до 1 раза в неделю уменьшалась до 10%. После двух лет супружества беременность наступала у 80% фертильных пар. У остальных 20% пар у большей части (52%) присутствовала стерильность, а фертильность оставшихся составила лишь 4%.

Несмотря на совершенствование ВРТ, актуальность проблемы бесплодия не снижается даже в таких высокотехнологичных индустриальных странах как США, Великобритания и Франция, оставаясь на уровне 10–20% бездетных браков. Более того, наблюдается устойчивая тенденция к снижению фертильности в странах с высоким уровнем развития. Проблемы с наступлением беременности испытывают 10–15% семейных пар в индустриально развитых странах [7]. Ряд авторов [27, 29, 30] показали увеличение частоты зарегистрированной инфертильности и субфертильности в индустриальных странах в последние годы. Например, частота задокументированного состояния бесплодия в Канаде достигла 15,7% [28].

Особый интерес для изучения представляет системный анализ фертильности за 2006–2010 гг., выполненный Национальным центром статистики здоровья (National Center for Health Statistics) США, данные которого подчеркивают масштаб рассматриваемой проблемы [31]:

- ❶ Количество женщин в возрасте 15–44 лет с нарушениями плодовитости (нарушение способности забеременеть или выносить ребенка до срока) – 6,7 млн.
- ❷ Процент женщин в возрасте 15–44 лет с нарушениями плодовитости – 10,9%.
- ❸ Количество замужних женщин в возрасте 15–44 лет, которые не могут забеременеть по крайней мере после 12 месяцев незащищенного секса с мужем – 1,5 млн.



**И.И. ГЛАДЧУК**

д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

**В.В. ДОЩЕЧКИН**

врач акушер-гинеколог высшей категории, главный врач центра репродуктивной медицины «Клиника Ремеди», г. Одесса  
ORCID: 0000-0002-1840-2409

### Контакты:

Дощечкин Владимир  
Владимирович

«Клиника Ремеди»

65039, Одесса, Канатная, 130А

тел.: +38 (094) 950 09 03

e-mail: remediivf@ukr.net

❖ Процент замужних бесплодных женщин в возрасте 15–44 лет – 6,0%.

❖ Количество женщин в возрасте 15–44 лет, которые обращались по вопросам лечения бесплодия – 7,4 млн.

Хотя состояние бесплодного брака не всегда соответствует традиционному представлению об этиологии и патогенезе болезни, отсутствие детей как минимум негативно влияет на психологическую и социальную составляющую здоровья партнеров. По этой причине все формы бесплодия включены в действующую международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [32]. Справедливость такого решения ВОЗ подчеркивает факт частого присутствия психогенного компонента и состояний стресса в бездетном браке [33–38].

### О ТЕРМИНОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

W. Mosher и W. Pratt (1991) провели системный анализ плодовитости и бесплодия в США. В работе были даны определения основным показателям репродуктивной функции: плодовитости, фертильности и бесплодию [39]. Масштабная работа по изучению распространенности и эпидемиологии бесплодия в мире была проведена M.N. Mascarenhas и соавт. (1990, 2012), которые уточнили вопросы методологии и терминологии в этой проблеме [4, 40]. Ниже представленные показатели репродуктивной функции человека приведены в хорошо известных работах отечественных и зарубежных авторов [39–53].

**Плодовитость** (англ. fecundity) рассматривается как способность к воспроизводству потомства, зависящая от продукции гамет, оплодотворения и рождения ребенка [39, 47].

Вероятно, плодовитость не является для организма жизненно необходимым свойством. Эволюция не предусмотрела для нее компенсаторных механизмов, подобных стрессорным или антистрессорным факторам, например, факторам свертывающей системы крови. Плодовитость или плодородие – лишь один из многих талантов, данных человеку от природы, и задача врача – помочь его раскрыть. Но мера такого таланта каждому отпущена своя.

**Фертильность** (англ. fertility) характеризуется реальным количеством потомков и скоростью рождения в популяции и рассчитывается как число новорожденных на 1000 особей в год. По своей сути, фертильность – это статистически обоснованное выражение плодовитости или же реализация потенциала плодовитости с учетом влияния внешних и внутренних факторов [50, 53].

**Стерильность** – это неспособность организма к размножению. Стерильность – антоним фертильности [53].

**Диапазон плодовитости** – на протяжении репродуктивного периода женщины (15–49 лет) может наступить от 0 до 35 моноплодных беременностей [52].

**Средневидовая плодовитость человека** предполагает возможность 15–16 родов у женщины в течение ее репродуктивного периода [52].

**Оплодотворяемость** – частота наступившей беременности в первый месяц регулярной половой жизни, которая у современных женщин соответствует величине 0,2. Таким образом, ожидаемая беременность в первый месяц регулярной половой жизни может наступить у 20 из 100 женщин в возрасте до 35 лет [52].

**Количество родов, приходящихся на одну женщину** в экономически развитых странах, составляет 1,5. Это намного ниже биологических способностей к деторождению. Очевидно, реальные возможности физиологической плодовитости на порядок выше зарегистрированной рождаемости. Причины кроются в устоях современного общества и отражают не столько биологическую составляющую снижения плодовитости, сколько влияние на нее социальных факторов.

### Субфертильность или бесплодие?

У значительной части супружеских пар (10–30%) сложности при попытке получить беременность появляются уже в течение первого года совместной жизни [4–12, 15, 24, 31].

C. Gnoth и соавт. (2005, 2013) дали оценку проблеме и уточнили ряд определений для субфертильности, инфертильности и ряда других показателей воспроизводства человека [42, 21]. Международный комитет по мониторингу BPT (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART) дважды пересмотрел определения показателей фертильности и терминологию BPT [44, 45].

Согласно оценке ВОЗ, **бесплодие (инфертильность)** характеризуется неспособностью сексуально активной, не использующей контрацепцию пары получить беременность в фертильный период менструального цикла в течение одного года совместной жизни [5–7]. Бесплодие в отличие от стерильности не исключает вероятности спорадической беременности [21, 42]. Такая характеристика состояния бесплодного брака хорошо подчеркивает эпидемиологическую и социальную стратегию ВОЗ, однако не дает полного представления о биологической сути проблемы.

Другой употребляемый термин – **субфертильность** – указывает не только на временный характер непреднамеренной бездетности, которая является основной причиной отсутствия потомства в бездетных браках, но и на наличие потенциала плодовитости у супругов. Таким образом, субфертильность характеризуется снижением плодовитости и увеличением времени ожидания беременности, но, в отличие от бесплодия, предполагает наступившую беременность после окончания периода временной непреднамеренной бездетности.

Субфертильность не входит в номенклатуру болезней в качестве самостоятельной нозологической единицы и рассматривается ВОЗ как один из вариантов бесплодия. Тем не менее, именно категория субфертильных пациентов является наиболее многочисленной. Субфертильные пары, у которых беременность не наступила после 4 лет бесплодных попыток, могут с высокой вероятностью переместиться в категорию инфертильных пациентов. В этой группе прогнозируется риск стойкого бесплодия. Как правило, такие пациенты располагают ограниченным репродуктивным потенциалом и невысокими шансами на спонтанную беременность. Они нуждаются в первоочередной помощи, точном прогнозе и коррекции репродуктивной функции.

### Методология оценки фертильности: еще одна проблема?

Если после окончания периода временной непреднамеренной бездетности беременность все же наступила, то, по всей вероятности, у одного или обоих партнеров присутст-

вовала субфертильність. Однак при оцінці субфертильності існує складна методологічна проблема – неможливість відділити частинне від цілого. Це суттєво впливає на об'єктивність і точність індивідуальної оцінки фертильності у одного з партнерів. Похожу позицію можна зустріти у Н.Г. Грищенко (2008) [33]. Тем не менше, практика оцінки фертильності одного з партнерів існує. В таблиці в якості прикладу представлено класифікація фертильності сперми за даними Tygerberg Hospital (Кейптаун, ЮАР) [54].

**Таблиця. Класифікація плодovitости сперми в відповідності з показателями спермограми, прийнята в Tygerberg Hospital**

Показатели плодovitости	Бесплодие	Субфертильные	Фертильные
Концентрация в 10 <sup>6</sup> /мл	< 2,0	2,0–9,9	≥ 10,0
Подвижность прогрессивная, %	< 10,0	10,0–29,0	≥ 30,0
Морфология нормальных форм, %	< 5,0	5,0–14,0	≥ 15
Объем спермы, мл	< 1,0	> 6,0	1,0–6,0

Фертильные – оптимальные шансы для беременности;  
 Субфертильные – шансы на беременность снижены;  
 Бесплодие – низкие шансы на спонтанную беременность

D.J. Hruschka и O.Burger (2016), проанализировав 200 отчетов о фертильности в странах с низким и средним уровнем развития, сделали вывод о закономерности в расхождении результатов изучения фертильности вследствие ряда методологических факторов [55]. Изучению методологических аспектов бесплодия и мониторинга репродуктивного здоровья посвящены работы группы IMPRINT, модифицировавшей результаты Харбинского соглашения [56], а также экспертов ВОЗ [57].

**Оценка фертильности внутри популяции**

Условную оценку фертильности одного из партнеров можно представить с помощью т. н. шкалы фертильности. Этот методологический прием может быть успешно использован при оптимизации менеджмента бесплодия (рис. 1).



**Рисунок 1. Шкала фертильности**

**Уровни фертильности, подлежащие коррекции при бесплодии в браке**

**Низкая фертильность – субфертильность.** Обычно беременность наступает спонтанно, после окончания периода временной непреднамеренной бездетности, который, как правило, не превышает 48 месяцев. В менеджменте могут быть использованы алгоритмы и методы, направленные на контроль и повышение вероятности встречи гамет (контролируемая овуляция, стимуляция яичников и т. д.).

**Сомнительная фертильность (переходное состояние).** Плодovitость сложно прогнозировать в силу закономер-

ного снижения фертильности с возрастом и продолжительностью бесплодия. Например, может наблюдаться тенденция к ухудшению показателей спермограммы, развитию синдрома оперированного яичника или спаечного процесса в области придатков матки, прогрессированию эндометриоза и т. п. Прогноз для беременности – сомнительный. Тем не менее, наступившая после окончания периода временной непреднамеренной бездетности беременность позволяет ретроспективно рассматривать данное состояние как субфертильное. Пара, фертильность которой оценивается как сомнительная, может подняться или опуститься в рейтинге фертильности в зависимости от реализации потенциала плодovitости.

**Инфертильность (бесплодие).** Такая оценка состояния фертильности будет справедлива при наличии очевидных причин для бесплодия и/или его продолжительности более четырех лет.

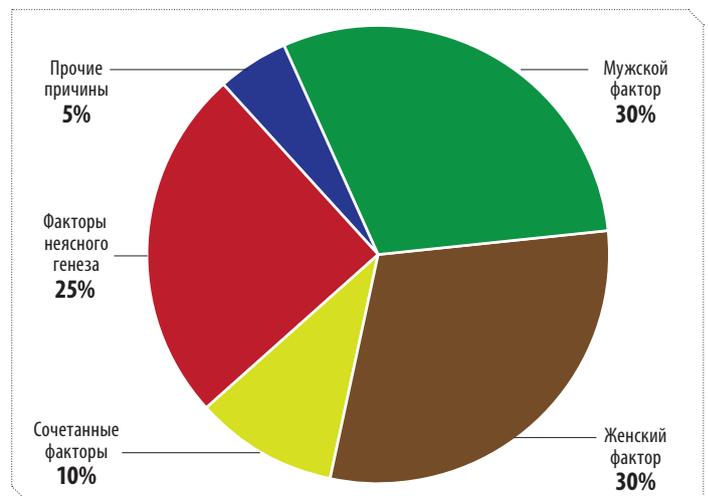
W. Himmel и соавт. (1997), показали, что у 3–7% бесплодных пар после 48 месяцев ожидания шансы на получение спонтанной беременности близки к нулю [58]. Для лечения этой группы пациентов преимущественно используется хирургия или методы ВРТ. По-видимому, в подобных случаях справедливым будет применение термина «инфертильность» или «бесплодие».

**Стерильность.** Терапия состояний бесплодия невозможна. В качестве альтернативы используются донорские и суррогатные методы ВРТ или усыновление. Концепция инфертильности и стерильности изложена в работе M. Rochon (1986) [59].

**ЭТИОЛОГИЯ БЕСПЛОДИЯ**

Вопросы причинности при бесплодии являются ключевыми в менеджменте бесплодия и субфертильности. Структура причин бесплодия представлена на диаграмме.

Этиология как наука, изучающая причинно-следственные отношения в медицине, основывается на философско-методологических принципах, обосновывающих процессы нормальной и патологической жизнедеятельности. Изучение взаимосвязи органов и систем в работе организма – это пре-



**Диаграмма. Причины бесплодия по данным NHS (2009) [64]**

NHS (National Health Service) – общее название трех систем здравоохранения Англии, Шотландии, Уэльса

жде всего изучение их каузальных отношений. На практике существует тесная ассоциация структурных и каузальных представлений о причинах болезни. Как типичный пример изучения таких отношений при бесплодии можно привести нейроэндокринную регуляцию организма, построенную на основе принципа отрицательной обратной связи.

Изучение причинно-следственных связей является одним из ключевых подходов в решении проблемы низкой фертильности. Так, D.A. Rizzi и S.A. Pedersen (1992) разработали принцип условного анализа причинно-следственных связей [65]. В основу классификации болезней, предложенной В. Smart (1992) [66], была положена концепция диспозиционного эссенциализма, изложенная в философских работах S. Mumford, R. Anjum и A. Bird. Согласно этой концепции, в основе развития заболеваний лежат причинно-следственные отношения. Изучение классификаций болезней утвердило автора в мысли о том, что существующие теории «причинности заболеваний» не всегда соответствуют принятой концепции мультифакторности в этиологии болезней, которая получила развитие в медицине на протяжении многих лет. Согласно выводу В. Smart, причины болезни должны быть строго индивидуализированы: «...их следует рассматривать как одновременно действующие последовательности взаимно проявляющихся диспозиций, которые и определяют причинно-следственные отношения, на основе которых строится алгоритм действий врача...». Причинно-следственные связи генетически детерминированных заболеваний сегодня исследуются на основе изучения семейного анамнеза и применения молекулярно-цитогенетических и молекулярно-биологических методов медико-генетической диагностики [67–69].

Тем не менее, доказательная база, объясняющая причины возникновения ряда анатомических и функциональных нарушений при субфертильности, далека от совершенства. Таким образом, важнейшей задачей этиологии является изучение причинно-следственных отношений в развитии заболеваний и патологических состояний. S.E. Strauss и соавт. (2005), а также G.H. Guyatt и соавт. (1993) убеждены, что изучение причинно-следственных связей в значительной мере должно базироваться на принципах доказательной медицины [70, 71].

В пациентах, которые обращаются с временными трудностями при попытке забеременеть, врач, как правило, видит бесплодных больных. Действительно, в отношении небольшой части пациентов такой подход может оказаться рациональным, и поиск причин, породивших проблему, будет эффективным. Однако ярлык бесплодия не вполне корректен, когда речь идет о пациентах с низкой фертильностью. К врачу их чаще приводит фактор времени: то самое время, ограниченное сроком в один год, которое ВОЗ отвела семье до момента, когда пару отнесут к категории бесплодных. Чем можно объяснить увеличение времени ожидания беременности, и что определяет фертильность ряда пациентов как низкую в сравнении со среднепопуляционной? Вопрос в значительной степени риторический и носит философский характер, поскольку в значительном числе случаев субфертильности установить единственную причину увеличения времени ТТР не представляется

возможным. Известная концепция многофакторности природы субфертильности позволяет предположить, что целый ряд фенотипических особенностей развития органов и тканей репродуктивной системы может влиять на эффективность ее работы. Беременность в субфертильных браках наступает, если необходимые условия для зачатия сохранены, а фертильность партнеров находится на пике.

### «НАЗАД В БУДУЩЕЕ», ИЛИ К ИСТОКАМ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА

Вопросы теории этиологии и патогенеза занимали умы ученых со времени определения Рудольфом Вирховым (R.F. Virchow) критериев болезни на основе теории «целлюлярной патологии» и изложенных А.Ф. Неcker основ патофизиологии [60, 61].

Небольшой экскурс в прошлое теории патогенеза будет весьма полезным, чтобы понять, каким образом «концепция малых стигм» способна объяснить природу субфертильности при т. н. необъяснимых формах бесплодия.

Согласно классической клеточной теории Рудольфа Вирхова, в основе развития любого заболевания лежит патология клетки, вызванная повреждающим эффектом прямого или преформированного действия механического, физического, химического или биологического фактора. Проблема возникновения хронических болезней, поиск причинно-следственных отношений, способствующих их развитию, предпосылки для развития порочного круга в патогенезе заболевания, как и понимание причин снижения фертильности, остаются актуальными.

Тем не менее, представление о причинах бесплодия меняется с каждым годом. Бесплодие уже не кажется нам обычным заболеванием со всеми его типичными признаками. Как отмечают H.R. Wulff и соавт. (2000), «...сегодня решение проблемы бесплодия – это в значительной мере решение задач философско-психологического характера, чем просто диагностика и лечение заболевания...» [62].

Весьма продолжительное время доказательная база патогенеза нарушений репродуктивной функции строилась на основе выявления причин, имеющих очевидное анатомическое подтверждение. Особое внимание уделялось врожденным или приобретенным в результате воспалительного процесса анатомическим изменениям органов и тканей [62]. Такой подход вполне укладывался в классическое представление о патогенезе заболевания.

Однако сегодня все многообразие болезней уже невозможно объяснить классической «триадой Вирхова»:

- а) *гетерометрия* – изменение количества клеток;
- б) *гетеротопия* – появление клеток не на своем месте;
- в) *гетерохрония* – появление клеток не в свое время.

И хотя изучение патогенеза заболевания давно проводится не на клеточном, а на геномном уровне, в проблеме патогенеза субфертильности до настоящего времени остается немало белых пятен. Лучшим доказательством отсутствия очевидных функциональных и анатомических нарушений при бесплодии является высокая частота его необъяснимых форм. У пациенток со сниженной фертильностью часто присутствует характерный семейный анамнез. Однако на практике фактор предрасположенности не всегда получа-

ет конкретную оценку, поскольку обнаружены далеко не все гены, ответственные за развитие ряда заболеваний. Например, присутствие эндометриоза или синдрома поликистозных яичников весьма характерно для анамнеза женщин со сниженной фертильностью. Однако причины возникновения этих заболеваний и механизм их действия на фертильность до конца не ясны. Единственной возможностью объяснить причину развития эндометриоза и синдрома поликистозных яичников остается поиск совокупности генов, характерных для развития данных заболеваний.

Очевидно, фактор обусловленности, который традиционно рассматривался И.В. Давыдовским [41] в цепи причинно-следственных отношений, лежащих в основе патогенеза заболевания и состояний, нуждается в новом поиске объективных критериев оценки. В значительной степени это можно отнести к проблеме субфертильности и бесплодия неясного генеза.

### **Доказательная и каузальная теории принятия решений в изучении субфертильности**

Данный раздел крайне важен для понимания принципов каузальной теории решений, на которых основана «концепция малых стигм». С помощью доказательной теории решений изучаются многочисленные зависимости не только между органами и системами человеческого организма, миллиардами микроорганизмов, возрастом, полом и т. д., но и различными факторами внешней среды.

Как альтернатива доказательной причинная (каузальная) теория принятия решений была разработана в 1981 г. философом-аналитиком Дэвидом Льюисом (David Lewis) [72, 73]. Вместо того чтобы детализировать все действия и их доказательную базу, каузальная теория решений предлагает сфокусироваться на доказательствах связи причины с конечным результатом. В каузальной теории принятия решений полученный результат объясняется не столько доказательствами эффективности последовательного ряда действий, сколько доказательствами причины, побудившей к таким действиям.

Каузальная теория решений напрямую связывает причину явления с конечным результатом известной римской формулой «*Cui prodest*» (кому выгодно). На практике каузальный способ принятия решений выглядит примерно как на известной картине Васнецова.



**Рисунок 2.** Витязь на распутье. В. Васнецов, 1882

Доказательная медицина и проведение рандомизированных клинических многоцентровых исследований имеют безусловное влияние на развитие науки. Тем не менее, необходимо осознавать присущие данному подходу ограничения. Т. Greenhalgh в своем бестселлере «Основы доказательной медицины» (2010) утверждает: «...фактически доказательная медицина представляет собой крайний случай эмпирического направления...» [74]. Это означает, что любой полученный результат всегда относится лишь к группе больных, участвовавших в исследовании [61, 75].

Изучая влияние внешних факторов на компетенцию ооцитов, D.R. Meldrum и соавт. (2016) пришли к выводу, что оптимальное созревание ооцитов в эксперименте, их способность к дроблению и бластуляции зависит от влияния ряда факторов и прежде всего от возраста пациентов и стрессорного состояния [76]. В основе снижения компетенции ооцитов лежал митохондриальный метаболический стресс и возрастное снижение кровотока в яичниках. Добавление в рацион фитоандрогенов и снижение влияния вредных факторов внешней среды положительно влияло на выживаемость эмбрионов в эксперименте на животных. Тем не менее, именно фактор компетенции ооцитов и стабильность генотипа являются главными и определяют успех зачатия *in vitro*. Основанием для подобного утверждения является очевидный факт высокой эффективности циклов оводонации у женщин старшей возрастной группы. Получение доказательств прямой связи компетенции ооцитов донора с успешным конечным результатом программы оводонации несложно с использованием каузальной теории решений.

Сторонников доказательной медицины иногда обвиняют в том, что они отдают приоритет «количеству», а не «качеству», игнорируя индивидуальные особенности больного и опыт врача [77]. С другой стороны, рандомизированные контролируемые испытания справедливо приобрели статус «золотого стандарта» в исследованиях, посвященных оценке эффективности лечебных вмешательств. Однако на основе Кокрановских обзоров вполне успешно проводится изучение достоверности нерандомизированных исследований в медицине [78].

Автор т. н. «эпидемиологических критериев» А.В. Hill в 1965 г. представил в своей работе замечательный исторический пример эффективности каузального решения проблемы [79]. Обсервационное исследование, выполненное в 1855 г. J. Snow [80], показало, что смертность от холеры в Лондоне была в 14 раз выше в хозяйствах, которые снабжались водой из компаний Southwark и Vauxhall, в сравнении с домохозяйствами, получавшими воду из Lambeth Company. J. Snow высказал обоснованное подозрение, что в двух первых компаниях происходит загрязнение питьевой воды сточными водами, содержащими отходы живых организмов. Целых 30 лет понадобилось, чтобы Роберт Кох выделил холерный вибрион, и более ста лет ушло на установление механизма действия токсина холеры. В связи с этим А.В. Hill сделал следующий вывод: «... нет необходимости в столь длительном изучении механизма действия для установления каузальной связи и принятия решения, которое остановило эпидемию вместе с закрытием кла-

пана подачі води. Начального обсервационного дослідження Snow оказалось вполне достаточно, чтобы заподозрить, что нечто в воде, поставляемой двумя компаниями, потенциально способствовало росту эпидемии холеры...».

По-видимому, эмпирический подход к изучению ряда неочевидных факторов снижения фертильности, как и науч-

ные работы описательного характера, все еще актуальны в изучении такой проблемы как субфертильность и бесплодие неясного генеза. В то же время концепция влияния нормальных фенотипических вариантов развития на репродуктивную функцию до настоящего времени не сформулирована и не получила должного обоснования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Грищенко, В.И.

Научные основы регулирования рождаемости. – К.: Здоров'я, 1988. – 208 с.

Grishchenko, V.I.

Scientific foundations of birth control. Kyiv. Zdorovya (1988): 208 p.

2. Грищенко, В.И., Парашук, Ю.С., Дахно, Ф.В., Юрченко, Г.Г. Кробиология и проблема бесплодия / Отв. ред. А.М. Белоус. – Киев: Наукова думка, 1990. – 135 с.

Grishchenko, V.I., Parashchuk, Y.S., Dakhno, F.V., Yurchenko, G.G.

Cryobiology and the problem of infertility. Ed. by A.M. Belous. Kyiv. Naukova Dumka (1990): 135 p.

3. Василевская, Л.Н., Грищенко, В.И., Щербина, Н.А., Юровская, В.П.

Гинекология. Учебник. 3-е изд. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 576 с.

Vasilevskaia, L.N., Grishchenko, V.I., Shcherbina, N.A., Yurovskaia, V.P.

Gynecology. Textbook. 3rd ed. Rostov-on-Don. Phoenix (2002): 576 p.

4. Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., et al.

"National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys." PLOS online (2012). Available from: [http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001356], last accessed May 10, 2018. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356

5. Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B., et al.

WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge. Cambridge University Press (1993): 95 p.

6. Van der Poel, S.

Prevalence of Infertility. WHO (2012). Available from: [https://www.gfmer.ch/infertility/pdf/Prevalence-infertility-Vanderpoel-2012.pdf], last accessed May 10, 2018.

7. Evers, J.L.

"Female subfertility." Lancet 360.9327 (2002): 151–9.

8. Amanvermez, R., Tosun, M.

"An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests." Int J Fertil Steril 9.4 (2016): 411–5.

9. Сухих, Г.Т., Назаренко, Т.А.

Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. 2-е издание, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

Sukhikh, G.T., Nazarenko, T.A.

Infertile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment. 2nd edition, rev.&add. Moscow. GEOTAR-Media (2010): 784 p.

10. Парашук, Ю.С.

Бесплодный брак. – К.: Здоров'я, 1994. – 208 с.

Parashchuk, Y.S.

Infertile marriage. Kyiv. Zdorovya (1994): 208 p.

11. Пшеничникова, Т.Я.

Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.

Pshenichnikova, T.Y.

Infertility in marriage. Moscow. Medicine (1991): 320 p.

12. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A., Nygren, K.G.

"International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care." Hum Reprod 22 (2007): 1506–12. DOI: 10.1093/humrep/dem046

13. Datta, J., Palmer, M.J., Tanton, C., et al.

"Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men." Hum Reprod 31.9 (2016): 2108–18. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dew123

14. Dyer, S.J.

"International estimates on infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for medical care." Hum Reprod 24 (2009): 2379–80. DOI: 10.1093/humrep/dep219

15. Direkvand-Moghadam, A., Delpisheh, A., Khosravi, A.

"Epidemiology of Female Infertility: A Review of Literature." Biosciences biotechnology research Asia 10.2 (2013): 559–67. DOI: http://dx.doi.org/10.13005/bbra/1165

16. Practice Committee of the ASRM in collaboration with the SocREL.

"Optimizing natural fertility." Fertil Steril 90 Suppl 3 (2008). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.122

17. Practice Committee of the ASRM in collaboration with the SocREL.

"Optimizing natural fertility: a committee opinion." Fertil Steril 100.3 (2013): 631–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.011

18. Sear, R.

"Evolutionary contributions to the study of human fertility." Popul Stud (Camb) 69 Suppl 1 (2015): 39–55. DOI: 10.1080/00324728.2014.982905

19. Sear, R., Lawson, D.W., Kaplan, H., Shenk, M.K.

"Understanding variation in human fertility: what can we learn from evolutionary demography?" Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371.1692 (2016): 20150144. DOI: 10.1098/rstb.2015.0144

20. Van Geloven, N., Van der Veen, F., Bossuyt, P.M., et al.

"Can we distinguish between infertility and subfertility when predicting natural conception in couples with an unfulfilled child wish?" Hum Reprod 28.3 (2013): 658–65. DOI: 10.1093/humrep/des428

21. Gnath, C.

"Natural fertility in couples and epidemiological aspects of subfertility." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56.12 (2013): 1633–41. [Article in German] DOI: 10.1007/s00103-013-1852-9

22. Macaluso, M., Wright-Schnapp, T.J., Chandra, A., et al.

"A public health focus on infertility prevention, detection, and management." Fertil Steril 93.1 (2010): 16.

23. Deonandan, R.

"The public health implications of assisted reproductive technologies." Chronic Dis Can 30.4 (2010): 119–24.

24. Hilgers, T.W., Daly, K.D., et al.

"Cumulative pregnancy rates in patients with apparently normal fertility and fertility-focused intercourse." J Reprod Med 37.10 (1992): 864–6.

25. Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., et al.

"Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby." N Engl J Med 333.23 (1995): 1517–21.

26. Запорожан, В.Н., Напханюк, В.К., Холодкова, Е.Л.

Эмбриология, тератология и основы репродукции человека. – О.: ОГМУ, 2000. – 378 с.

Zaporozhyan, V.N., Naphaniuk, V.K., Kholodkova, E.L.

Embryology, teratology and the basis of human reproduction. Odesa. OGMU (2000): 378 p.

27. te Velde, E.R., Burdorf, A., Nieschlag, E., et al.

"Is human fecundity declining in Western countries?" Hum Reprod 25.6 (2010): 1348–53.

28. Bushnik, T., Cook, J.L., Zuzpe, A.A., et al.

"Estimating the prevalence of infertility in Canada." J Hum Reprod 27.3 (2012): 738–46. DOI: 10.1093/humrep/der465

29. Bhattacharya, S., Porter, M., Amalraj, E., et al.

"The epidemiology of infertility in the North East of Scotland." Hum Reprod 24.12 (2009): 3096–107.

30. Stöbel-Richter, Y., Beutel, M.E., Finck, C., Brähler, E.

"The 'wish to have a child', childlessness and infertility in Germany." Hum Reprod 20 (2005): 2850–7. DOI: 10.1093/humrep/dei121

31. Anjani Chandra, Casey E. Copen, Elizabeth Hervey Stephen.

Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982–2010: Data from the National Survey of Family Growth. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr067.pdf], last accessed May 10, 2018.

32. World Health Organization.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision, Volume 2. Instruction manual. WHO (2010).

33. Грищенко, Н.Г.

Системно-структурный анализ репродуктивного здоровья / Н.Г. Грищенко // Международный медицинский журнал (Харьков). – 2008. – №3. – С. 55–58.

Grishchenko, N.G.

"System and structural analysis of reproductive health." International Medical Journal (Kharkiv) 3 (2008): 55–8.

34. Татарчук, Т.Ф.

Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный андрологический журнал. – 2006. – №3 (5). – С. 2–9.

Tatarchuk, T.F.

"Stress and woman reproductive function." International Endocrinology Journal 3.5 (2006): 2–9.

35. Schmidt, L., Tjørnhøj-Thomsen, T., Boivin, J., Nyboe Andersen, A.

"Evaluation of a communication and stress management training program for fertility couples." Patient Educ Couns 59.3 (2005): 252–62.

36. Dami, O.B., Sarid, O., Sheiner, E., Zilberstein, T.

"Stress and distress in infertility among women." Harefuah 147.3 (2008): 256–60.

37. Ósapay, G., Ósapay, K.

"Stress and fertility." Orv Hetil 156.35 (2015): 1430–4. DOI: 10.1556/650.2015.30250

38. Cousineau, T.M., Domar, A.D.

"Psychological impact of infertility." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 21 (2007): 293–308.

39. Mosher, W., Pratt, W.

"Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends." Fertil Steril 56 (1991): 1517–21.

40. Mascarenhas, M.N., Cheung, H., Mathers, C.D., Stevens, G.A.

"Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys." Popul Health Metr 10 (2012): 17.

41. Давыдовский, И.В.

Проблема причинности в медицине (этиология). – М., Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 176 с.

Davydovskiy, I.V.

The problem of causality in medicine (etiology). Moscow. State Publishing House of Medical Literature (1962): 176 p.

42. Shea Oscar Rutstein, Iqbal H. Shah.

"Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries." Biosciences Biotechnology Research Asia 10.2 (2013): 559–67.

43. Gnath, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K.

"Definition and prevalence of subfertility and infertility." Hum Reprod 20.5 (2005): 1144–7.

44. Sullivan, E.A., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., et al.

"ICMART world report: assisted reproductive technology." Hum Reprod (2013). DOI: 10.1093/humrep/det036

45. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., de Mouzon, J., et al.

"The ICMART and the World Health Organization revised glossary on ART terminology." Hum Reprod 24 (2009): 2683–7. DOI: 10.1093/humrep/dep343

46. Practice Committee of ASRM.

"Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion." Fertil Steril 99 (2013): 63.

47. Marchbanks, P.A., Peterson, H.B., Rubin, G.L., Wingo, P.A.

"Research on infertility: definition makes a difference. The Cancer and Steroid Hormone Study Group." Am J Epidemiol 130 (1989): 259–67.

48. Dik, J., Habbema, F., Collins, J., et al.

"Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal." Fertil Steril 82.1 (2004): 36–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.024

49. Larsen, U.

"Research on infertility: which definition should we use?" Fertil Steril 83 (2005): 846–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.033

50. Дахно, Ф.В.

Медицинські терміни в репродуктивній медицині / Ф.В. Дахно, А.О. Куценко // Жіночий лікар. – 2013. – № 4. – С. 63–65.

Dakhno, F.V., Kutsenko, A.O.

"Medical terms in reproductive medicine." Woman's doctor 4 (2013): 63–5.

51. Дорошенко, Л.С.

Демографія: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. – К.: МАУП, 2005. – 112 с.

Doroshenko, L.S.

Demographics: Teaching manual for students. Kyiv. MAUP (2005): 112 p.

52. Талалаева, Г.В.

Социальная демография. Учебное пособие. – Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2010.

Talalaeva, G.V.

Social demography. Tutorial. Ekaterinburg. USTU-UPI (2010).

53. Smarr, M.M., Sapra, K.J., Gemmill, A., et al.

"Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer." Hum Reprod 32.3 (2017): 499–504.

54. Kruger, T.F., Botha, M.H.

Clinical Gynaecology. Third edition. Juta and Co. Cape Town (2007): 32.

55. Hruschka, D.J., Burger, O.

"How does variance in fertility change over the demographic transition?" Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371.1692 (2016). DOI: 10.1098/rstb.2015.0155

56. Richard S. Legro, Xiaoke Wu, Kurt T. Barnhart, et al; The Harbin Consensus Conference Workshop Group.

"Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement." Fertil Steril 102.4 (2014): 952–9.e15.

57. World Health Organization. Reproductive health indicators for global monitoring: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring. Geneva. WHO (2006): 63 p.
58. Himmel, W., Ittner, E., Kochen, M.M., et al. "Voluntary Childlessness and being Childfree." *British Journal of General Practice* 47.415 (1997): 111–8.
59. Rochon, M. "Sterility and infertility: two concepts." *Cah Que Demogr* 15.1 (1986): 27–56. [Article in French]
60. Virchow, R.L.K. Cellular pathology, 1859 special ed. London. John Churchill (1978).
61. Hecker, A.F. *Magazine für die pathologische Anatomie und Physiologie*. Part 1. 8vo. Altona (1796): 128 p.
62. Wulff, H.R., Pedersen, S.A., Rosenbweg, R. *Philosophy of medicine*. Oxford. Blackwell Scientific (1991).
63. Weiss, G., Goldsmith, L.T., Taylor, R.N., et al. "Inflammation in Reproductive Disorders *Reprod Sci*. Author manuscript." *Reprod Sci* 16.2 (2009): 216–29.
64. Expert group on commissioning NHS infertility Provision. *Regulated Fertility Services: A commissioning aid* June 2009. Available from: [http://www.dh.gov.uk/publications], last accessed May 11, 2018.
65. Rizzi, D.A., Pedersen, S.A. "Causality in medicine: towards a theory and terminology." *Theor Med* 13.3 (1992): 233–54.
66. Smart, B. "On the classification of diseases." *Theor Med Bioeth* 35.4 (2014): 251–69. DOI: 10.1007/s11017-014-9301-9
67. Лившиц, А.Б. Аллельный полиморфизм области CGG – повторов гена FMR1 у пациентов с нарушением природной и индуцированной овуляции / А.Б. Лившиц, С.А. Кравченко, О.А. Берестовой и др. // *Цитология и генетика*. – 2010. – № 6. – С. 45–50.
- Livshits, A.B., Kravchenko, S.A., Berestovoj, O.A., et al. "Allelic polymorphism of the region of CGG – repeats of the FMR1 gene in patients with a violation of natural and induced ovulation." *Cytology and Genetics* 6 (2010): 45–50.
68. Лебедев, И.Н. Современные молекулярно-цитогенетические технологии в репродуктивной биологии и медицине / И.Н. Лебедев // *Мед. генетика*. – 2007. – Т. 6, № 10 (64). – С. 21–26.
- Lebedev, I.N. "Modern molecular and cytogenetic technologies in reproductive biology and medicine." *Medical genetics* 10.64 Vol. 6 (2007): 21–6.
69. Черных, В.Б. Аномалии половых хромосом при нарушениях формирования пола и репродукции человека : дисс. . . . д. мед. н., специальность 03.02.07 «Генетика» / В.Б. Черных. – М.: 2015.
- Chernykh, V.B. *Anomalies of sex chromosomes in cases of disorders of sex formation and human reproduction*. Thesis for MD degree, speciality 03.02.07 "Genetics". Moscow (2015).
70. Strauss, S.E., Richardson, W.S., Glasziou, P., Haynes, R.B. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*, third edition. Edinburgh. Churchill Livingstone (2005).
71. Broens, I., Gordts, S., Valkenburg, M., Puttemans, P. "Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility?" *Hum Reprod* 18.8 (2004): 1689–92.
72. Lewis, D. "Causal Decision Theory." *Australasian Journal of Philosophy* 59 (1981): 5–30.
73. Lewis, D. "Probabilities of conditionals and conditional probabilities." *The Philosophical Review* (Duke University Press) 85.3 (1976): 297–315.
74. Greenhalgh, T. *How to read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*. 4th ed. BMJ Books (2010): 256 p.
75. Wulff, H.R., Guitzsche, P.C. *Rational Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Oxford. Blackwell Science (2000).
76. Meldrum, D.R., Casper, R.F., Diez-Juan, A., et al. "Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene?" *Fertil Steril* 105.3 (2016): 548–59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.013
77. Абаев, Ю.К. История развития доказательной медицины / Ю.К. Абаев // *Журнал «Медицинские новости»*. – 2007. – № 6.
- Abaev, Y.K. "The history of the development of evidence-based medicine." *Medical News Journal* 6 (2007).
78. Farquhar, C., Moore, V., Bhattacharya, S., et al; Cochrane Editorial Board of the Menstrual Disorders and Subfertility Group. "Twenty years of Cochrane reviews in menstrual disorders and subfertility." *Hum Reprod* 28.11 (2013): 2883–92. DOI: 10.1093/humrep/det334
79. Hill, A.B. "The environment and disease: association or causation?" *Proc R Soc Med* 58 (1965): 295–300.
80. Snow, J. *On the Mode of Communication of Cholera*. 2nd ed. London. John Churchill (1855).

### СУБФЕРТИЛЬНОСТЬ: ФИЛОСОФИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ I

И.З. Гладчук, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ

В.В. Дошчеккин, врач акушер-гинеколог высшей категории, главный врач центра репродуктивной медицины «Клиника Ремеди», г. Одесса

Обзорно-философская работа посвящена проблеме субфертильности. Низкая плодovitость части людей, которые находятся в пределах плодородной популяции – одна из наиболее актуальных социальных и медицинских проблем современного общества. При субфертильных состояниях обычно отсутствуют очевидные причины бесплодия. В работе рассматривается парадигма, в которой низкая плодovitость части популяции способна найти объяснение в связи с наличием различных нормальных вариантов развития органов и тканей репродуктивной системы. Характерным для субфертильности является увеличение времени ожидания беременности. При этом беременность наступает самостоятельно, без применения хирургического лечения и методов вспомогательной репродукции. Время является основным фактором, который следует учитывать при оптимизации менеджмента пары с субфертильностью неясного генеза. В работе представлена современная терминология, применяемая в репродуктивной медицине. Показаны проблемы методологического характера, которые могут возникать при оценке потенциала фертильности. Представлена «шкала фертильности», способная помочь в оценке фертильности и определении алгоритма ведения бесплодной пары. Описаны современное состояние этиологии субфертильности и бесплодия. Обсуждается роль доказательной и причинной теорий принятия решений, которые были использованы для понимания патогенеза низкой плодovitости. Также представлен философский взгляд на проблему бесплодия неясного происхождения и намечены подходы к ее решению, основанные на диагностике анатомических и физиологических особенностей репродуктивной системы у субфертильных пациентов. В продолжении статьи будут рассмотрены причинно-следственные связи, характерные для субфертильности и бесплодия, а также методы, которые позволяют лучше понять подобные связи. Обсуждается проблема неоднородности сравниваемых статистических рядов, роль внешних и внутренних факторов в развитии субфертильности и бесплодия, ряд факторов, влияющих на снижение рождаемости, обязательные условия для зачатия и место нарушений этих условий в структуре причин бесплодия, роль «очевидных» и «неочевидных» причин снижения фертильности. Автор излагает основные принципы оптимизации условий зачатия и современный взгляд на организацию менеджмента супружеской пары с бесплодием неясного генеза. Показана особая роль трансвагинальной сонографии в изучении природы субфертильности и диагностике особенностей развития репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** субфертильность, бесплодие, причины субфертильности, менеджмент субфертильности.

### СУБФЕРТИЛЬНОСТЬ: ФИЛОСОФИЯ ТА МЕТОДОЛОГИЯ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТИНА I

И.З. Гладчук, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства та гинекології № 1 ОНМедУ

В.В. Дошчеккин, лікар акушер-гинеколог вищої категорії, головний лікар центру репродуктивної медицини «Клініка Ремеді», м. Одеса

Оглядково-философська робота присвячена проблемі субфертильності. Низька плідність частини людей, що знаходяться в межах фертильної популяції, є однією з найактуальніших соціальних та медичних проблем сучасного суспільства. Зазвичай не знаходять очевидних причин щодо зниження народжуваності в субфертильних осіб. В роботі розглядається парадигма, в якій низька існуюча плідність частини населення здатна пояснити поєднання в зв'язку з наявністю різних нормальних варіантів розвитку органів і тканин репродуктивної системи. Зазвичай у субфертильних осіб збільшується час очікування вагітності. При цьому вагітність настає самостійно, без застосування хірургічного лікування та методів допоміжної репродукції. Час є основним чинником, який слід враховувати при оптимізації менеджменту пари із субфертильністю неясного генезу. В роботі подана сучасна термінологія, що застосовується в репродуктивній медицині. Показані проблеми методологічного характеру, що можуть виникати під час оцінки потенціалу фертильності. Представлено «шкалу фертильності», яка здатна допомогти оцінити фертильність та визначити алгоритм ведення безплідної пари. Описано сучасний погляд на етіологію субфертильності та безпліддя. Обговорюється роль доказової та причинної теорій прийняття рішень, які були використані автором для розуміння патогенезу субфертильності. Також намічені підходи до вирішення, які базуються на діагностиці анатомічних та фізіологічних особливостей репродуктивної системи в субфертильних індивідів. У другій частині статті розглядатимуться причинно-наслідкові зв'язки, характерні для субфертильності та безпліддя, а також методи, які дозволяють краще зрозуміти подібні зв'язки. Обговорюється проблема неоднорідності порівнюваних статистичних рядів, роль зовнішніх та внутрішніх чинників у розвитку субфертильності та безпліддя, низка чинників, що впливають на зниження народжуваності, обов'язкові умови для зачаття і місце порушення цих умов у структурі причин безпліддя, роль «очевидних» і «неочевидних» причин зниження фертильності. Автор викладає основні принципи оптимізації умов зачаття та сучасний погляд на організацію менеджменту подружжя з безпліддям неясного генезу. Показана особлива роль трансвагінальної сонографії в розумінні природи субфертильності та діагностиці особливостей розвитку репродуктивної системи.

**Ключові слова:** субфертильність, безпліддя, причини субфертильності, менеджмент субфертильності.

### SUBFERTILITY: PHILOSOPHY AND METHODOLOGY OF THE PROBLEM. PART I

I.Z. Gladchuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department №1 of the Odesa National Medical University

V.V. Doshchekkin, obstetrician gynecologist high category, head of the clinic of reproductive medicine "Remedi", Odesa

The review-philosophical work is devoted to the problem of subfertility. The low fecundity of a part of individuals who are within the fertile population is one of the most urgent social and medical problems of modern society. Usually there are no obvious reasons for fertility decline in subfertile people. The work considers a paradigm in which the low existing fertility in a part of the population is able to find an explanation in connection with the existence of various normal variants of the development of organs and tissues of the reproductive system. Normally the time to pregnancy in subfertile individuals is increased. Timing in general is a major factor in optimizing the management of a couple with unexplained infertility which should be taken into account in the management of infertility. The work presents modern terminology used in reproductive medicine. The paper shows the methodological problems that can arise in the assessment of individual fertility potential. A "fertility scale" is presented that can help in assessing fertility and determining the algorithm for management of infertile couple. The modern understanding of the etiology of subfertility/infertility is shown. The role of evidential and causal decision theory used for understanding of the pathogenesis of fertility decline is discussed. Also the philosophical view on the problem of unexplained infertility and outlines approaches to its solution, which are based on the diagnosis of anatomical and physiological (physical) features of the reproductive system of subfertile individuals are presented. In the continuation of the article will consider the cause-effect relationships characteristic of subfertility and infertility, as well as methods that allow better understanding of such connections. The problem of heterogeneity of compared statistical series, the role of external and internal factors in the development of subfertility and infertility, a number of factors affecting fertility decline, the obligatory conditions for conception and the place of violations of these conditions in the structure of infertility causes, the role of "obvious" and "non-obvious" fertility will be discussed. Main principles for optimization of conception conditions and the modern approaches to the management of couples with unexplained infertility are set out in the continuation of the article. The special role of transvaginal sonography in the study of the nature of subfertility and the diagnosis of the reproductive system development features is shown.

**Keywords:** subfertility, infertility, causes of subfertility, management of subfertility.