

На правах рукописи

АЛЕКСАНДРОВА Виктория Романовна

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ООЦИТОВ ДОНОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ
В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019 год

Работа выполнена в отделении репродуктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Краснопольская Ксения Владиславовна**

Официальные оппоненты:

Долгушина Наталия Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кузнецова Ирина Всеволодовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья научно-образовательного клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2019 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___»_____2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время во всём мире бесплодие является чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой, а современные тенденции к увеличению возраста женщин, решившихся на материнство, диктуют необходимость дальнейших исследований в области оказания помощи в реализации репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста (Calhaz-Jorge C. 2016, Gleicher N., 2010, Pellestor F., 2003). Эффективность лечения таких пациенток с применением вспомогательных репродуктивных технологий крайне низка (Eisenberg V.H. 1997, Schoen C. 2009, Usta I.M., 2008). Причинами снижения способности к зачатию у женщин старшего репродуктивного возраста являются низкий овариальный резерв (ОВР), ухудшение качества яйцеклеток, нарушение рецептивной способности эндометрия, наличие сопутствующей гинекологической и соматической патологии (Боярский К.Ю., 2002; Parathanasiou A., 2014). Тесты, позволяющие определять ОВР, имеют ценность в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию, однако до сих пор отсутствует единое мнение о пороговых значениях данных показателей (Barad D.H., Broer S., 2009). У пациенток старшего репродуктивного возраста наблюдается не только снижение частоты подтверждаемых зачатий, но и при наступлении беременности значительно возрастает процент ранних репродуктивных потерь, которые в свою очередь связаны с анеуплоидиями эмбрионов (Andreo B., 2003, Schoen C., 2009, Warburton D, 2005). Возрастание среди инфертильных женщин доли пациенток старшего репродуктивного возраста, у которых отмечается крайне низкая эффективность стандартных (с использованием собственного генетического материала) программ ЭКО, делает для таких лиц более востребованными программы ЭКО с применением донорских ооцитов. На территории Российской Федерации программы ЭКО с использованием ооцитов донора не запрещены, т.е. возможны при юридически подтвержденной договоренности между донором и реципиентом (приказ МЗ РФ №107н от 2012 г.). Получение ооцитов у донора требует проведение стандартной программы ЭКО, при которой, ооциты используются в программах у пациенток-реципиентов. В связи с развитием

криотехнологий, появилась возможность криоконсервации ооцитов с последующим их применением в программах ЭКО-ОД (Ana Cobo, 2011, Barritt, J., 2007, Kushnir et al. , 2018).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, существуют разноречивые данные об эффективности использования ооцитов, подвергнутых криоконсервации, об определении количества ооцитов, которого будет достаточно для получения эмбрионов хорошего качества, а также об эффективности и преимуществах программ ЭКО с нативными и витрифицированными ооцитами донора. Важнейшей задачей репродуктологии на сегодняшний день является не только достижение беременности у женщины, решившейся на позднее материнство, но и что особенно важно, рождение здорового ребенка. Недостаточная освещенность проблемы применения донорских яйцеклеток, как в нативном, так и в витрифицированном состоянии у женщин старшего репродуктивного возраста позволяет считать настоящее исследование актуальным.

Вышеизложенное определило **цель проводимого исследования:** повысить эффективность лечения бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста с использованием донорских ооцитов.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность проведения программы ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста с собственным генетическим материалом в зависимости от количественного и качественного характера ответа яичников.

2. Определить эффективность программ ЭКО с использованием нативных и витрифицированных ооцитов донора по критериям раннего эмбриогенеза и показателя ЧНБ.

3. Сравнить частоту наступления беременности при использовании эмбрионов, полученных из нативных и витрифицированных ооцитов донора в программах ЭКО.

4. Сравнить частоту ранних репродуктивных потерь у пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании в программах ЭКО собственного и донорского генетического материала.

5. Сравнить частоту отмен переносов эмбрионов у пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании собственного и донорского генетического материала.

Научная новизна

Впервые проведено достаточно крупное сравнительное исследование частоты наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в программах стандартного ЭКО и ЭКО-ОД (с использованием витрифицированных и нативных ооцитов донора) с учетом параметров, характеризующих процент выживаемости выделяемых женских гамет, частоты их оплодотворения и последующей генерации эмбрионов хорошего морфологического качества.

Собран статистически значимый материал, характеризующий частоту отмен переносов эмбрионов из-за их неудовлетворительной морфологии при выполнении ЭКО с собственными и донорскими ооцитами у женщин старшего репродуктивного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оценена возможность использования витрифицированных ооцитов донора в программах ЭКО-ОД у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Определено оптимальное количество ооцитов для витрификации с целью получения эмбрионов хорошего качества на перенос.

Полученные результаты предоставляют убедительные аргументы в пользу более активного использования программ ЭКО-ОД с применением нативных или криоэмбрионов, генерированных из нативных ооцитов донора.

Методология и методы исследования

Настоящая работа была выполнена на базе отделения репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2013–2018 годах. Для решения поставленных задач в работе ретроспективно обработаны 628 циклов стандартного ЭКО у 418 пациенток и проспективно отслежены клинические исходы 222 лечебных циклов ЭКО-ОД.

Результаты лечения характеризовали по показателям ЧНБ_{СЦ}, ЧНБ_{ПЭ}, частоты отмен переноса эмбрионов, частоты ранних (в I триместре) репродуктивных потерь. Согласно заранее заданным критериям включения в исследование возраст пациенток в программе как стандартного ЭКО, так и в программе ЭКО-ОД превышал 38 лет. При этом возраст женщин-доноров ооцитов во всех случаях был ограничен 35 годами.

Стандартное ЭКО назначали пациенткам как с нормальным, так и со сниженным овариальным резервом, согласно общепринятым показаниям к использованию ЭКО. Показанием к назначению ЭКО-ОД явилось резкое снижение овариального резерва, обусловленное чаще всего возрастными изменениями, реже – хирургической менопаузой, преждевременным истощением яичников.

В исследование не включали пациенток с признаками некомпенсированных эндокринопатий, патологией матки (миома с деформацией полости матки, аденомиоз III–IV стадии распространения по данным УЗИ, врожденные аномалии развития) и любыми заболеваниями и отклонениями в соматическом статусе, являющимися противопоказанием для вынашивания беременности.

При исходном обследовании больных использовали общепринятые клинико-диагностические методы, включавшие стандартный опрос, объективное гинекологическое и терапевтическое обследование, инфекционный скрининг, анализ спермограммы партнёра.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективность программы ЭКО в старшем репродуктивном возрасте зависит не только от возрастного фактора и овариального резерва, но также и от ответа яичников на стимуляцию суперовуляции, при этом бедный ответ снижает ЧНБ на перенос эмбрионов у пациенток в возрасте 38–40 лет в 2 раза (с 38,8% до 19,3%), а в возрасте 41–43 лет – в 3,5 раза (с 18,8% до 5,3%).

2. Частота отмен переноса эмбрионов из-за их морфологических дефектов увеличивается у пациенток 41–43 лет до 27%, то есть у 1/3 пациенток старшей возрастной группы приходится прерывать попытку ЭКО именно по указанной причине.

3. Среди наступивших беременностей у пациенток 41–43 лет со сниженным овариальным резервом репродуктивные потери в первом триместре достигают 25%, что является показанием к использованию ооцитов донора.

4. У пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании ооцитов донора в программе ЭКО-ОД показатель ЧНБ выше почти в 2 раза, чем при проведении стимуляции суперовуляции (40,5% в ОД и 23,4% в ЭКО); при этом частота репродуктивных потерь в первом триместре наступившей беременности в программе ЭКО-ОД ниже в 1,5 раза, чем при ЭКО с собственными клетками у пациенток со сниженным овариальным резервом (10% против 15%).

Личный вклад автора в проведении исследования

Личный вклад автора состоит в выборе направления исследования, постановке задач, в сборе анамнестических данных, самостоятельном проведении всех исследований, динамическом клиническом обследовании и лечении, а также в анализе эффективности проводимого лечения. Автором самостоятельно проводились систематизация, статистическая обработка, анализ полученных результатов. Лично автором были подготовлены к публикации 5 печатных работ по теме диссертации, из них 4 – в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК РФ.

Степень достоверности и апробация работы

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики (Халафян А.А., 2011). Для оценки достоверности различий между сопоставляемыми группами по качественным признакам использовали непараметрический критерий Пирсона (χ^2 -тест). Сравнение частот выполняли с аппроксимацией нормального распределения. Различия между сравнивавшимися группами по анализируемым признакам во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Апробация работы состоялась на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 05 июня 2018 года.

Внедрение в практическое здравоохранение.

Разработанная тактика ведения инфертильных пациенток позднего репродуктивного возраста с УЗ-признаками снижения овариального резерва, апробирована в клинической практике отделения репродуктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 — в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 20 таблицами и 5 рисунками. Библиография включает 145 литературный источник, в том числе 59 на русском и 86 на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнялась на базе отделения репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2013–2017 годах, предусматривала оценку зависимости клинических исходов программ ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании:

- собственных ооцитов (стандартная программа ЭКО);
- донорских нативных ооцитов (программа ЭКО-ОД с переносом эмбрионов, получаемых из нативных донорских ооцитов);

– донорских витрифицированных ооцитов (программа ЭКО-ОД с переносом эмбрионов, получаемых из размороженных криоконсервированных ооцитов донора);

– криоконсервированных эмбрионов (программа ЭКО-ОД с переносом размороженных эмбрионов, предварительно полученных из нативных донорских ооцитов).

Клинические исходы характеризовали по показателям ЧНБ_{ПЭ}, ЧНБ_{СЦ} и частоты отмен переноса эмбрионов и частоте ранних (в I триместре) репродуктивных потерь.

Стандартное ЭКО назначали пациенткам с сохранной менструальной функцией в возрасте 38–43 лет. Критерием включения в программу ЭКО с использованием ооцитов донора, являлось резкое снижение овариального резерва, а также пациенткам с множественными неудачными попытками стандартного ЭКО, при выполнении которых имело место получение малого количества эмбрионов и/или происходила генерация эмбрионов низкого качества, что делало их непригодными к переносу.

Критериями исключения для всех включаемых в исследование групп пациенток являлись некомпенсированные эндокринопатии, патология матки и эндометрия (миома с деформацией полости матки, аденомиоз III–IV степени распространения по данным УЗИ) и любые заболевания и отклонения в соматическом статусе, являющиеся противопоказанием для беременности. Также в исследование не включали пары с тяжелой патозооспермией у мужа/партнёра.

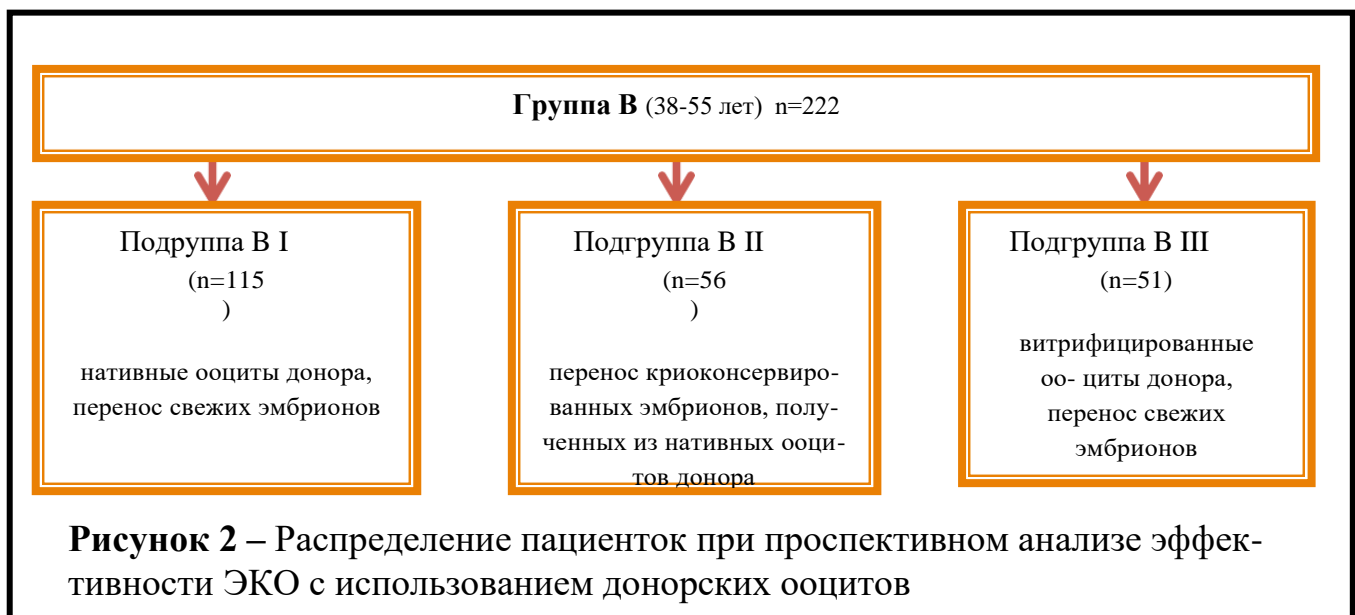
Для участия в программе доноры ооцитов проходили полное обследование, регламентированное приказом 107н МЗ РФ от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 628 циклов ЭКО у 418 пациенток в возрасте 38–43 лет, которым проводили стимуляцию яичников для получения собственного генетического материала. Все эти пациентки были

включены в группу А (рис. 1). В зависимости от возраста, пациентки группы А были дополнительно распределены в группы АI и АII:



На втором этапе был проведен проспективный анализ исходов программ ЭКО с применением донорских ооцитов (рис. 2). В группу В были включены 222 пациентки в возрасте 38–50 лет. Учитывая разное «происхождение» донорских ооцитов, пациентки группы В были разделены на следующие подгруппы:



Анализ данных проводили с использованием программы «Statistica-6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики.

Для оценки достоверности различий между сопоставляемыми группами по качественным признакам использовали непараметрический критерий Пирсона (χ^2 -тест), рассчитываемый на основе анализа сопряженности наблюдаемых и ожидаемых чисел в таблице 2×2 . Сравнение частот выполняли с аппроксимацией нормального распределения.

Различия между сравнивавшимися группами по анализируемым признакам во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

При анализе собранного фактического материала, а также при определении показателей ЧНБ_{ПЭ} и ЧНБ_{СЦ} учитывали только клинически подтвержденную беременность (выявление с помощью УЗИ плодного яйца на 21–23 сутки после ПЭ). Соответственно показатель частоты ранних (в I триместре) репродуктивных потерь рассчитывали исключительно от числа зарегистрированных клинических беременностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что ЧНБ в программах стандартного ЭКО (т.е. с собственными ооцитами) зависит от возраста пациенток и прогрессивно снижается с его увеличением (табл. 1). Так у пациенток группы А II (41–43 года), в сравнении с женщинами группы А I (38–40 лет), показатель ЧНБ на СЦ оказался ниже в 2,8 раза (8,4% против 23,1%, $p < 0,001$), ЧНБ на ПЭ – ниже в 2,4 раза (11,5% против 27,7%, $p < 0,001$).

При сравнительной оценке эффективности проведения стандартной программы ЭКО у пациенток старшей возрастной группы была изучена зависимость результатов от количества полученных ооцитов (табл. 2;3)

Таблица 1 – Исходы попыток стандартного ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста

Показатели	Группа АІ (38-40 лет)	Группа АІІ (41-43 лет)	р
СЦ	675	274	-
ПЭ	562	200	-
Клиническая беременность	156	23	-
ЧНБ на СЦ, %	23.1	8.4	<0,001*
ЧНБ на ПЭ, %	27.7	11.5	<0,001*

Примечание. * - достоверные различия.

Таким образом, в группе АІ у пациенток с бедным ответом (подгруппа **a**) зарегистрированные показатели ЧНБ на СЦ и ПЭ оказались в 2–2,5 раза ниже, чем у женщин в подгруппах **b**, **c** и **d**, т.е. у пациенток с более активным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции. Обнаруженная закономерность указывает на наличие прямой зависимости результатов ЭКО с собственным генетическим материалом от количества полученных ооцитов. Различия по частоте биохимической беременности (от числа СЦ) между сопоставлявшимися подгруппами были недостоверными, хотя можно было отметить ее несколько более частую встречаемость в подгруппах **b** (5,6%) и **c** (3,2%) в сравнении с подгруппами **a** (2,9%) и **d** (1,6%). При переносе двух эмбрионов хорошего качества частота многоплодия в сопоставлявшихся группах достоверно не различалась, а частота прерывания индуцированной беременности на ранних сроках оказалась наибольшей в подгруппе **d** (21% от числа исходно зарегистрированных клинических беременностей).

Таблица 2 – Зависимость результатов анализируемых показателей от количества полученных ооцитов в цикле ЭКО у пациенток в возрасте 38-40 лет подгруппы АІ.

Показатели		Сравниваемые подгруппы, выделенные в группе АІ с учетом количества полученных ооцитов			
		Подгруппа <i>a</i>	Подгруппа <i>b</i>	Подгруппа <i>c</i>	Подгруппа <i>d</i>
Получено ооцитов		До 4-х	От 5 до 8	От 9 до 17	От 18 и ≥
СЦ		209	216	189	61
ПЭ		150	187	176	49
Беременность клиническая		29	46	62	19
ЧНБ на СЦ	%	13,9	21,3	32,8	31,1
	p	-	0,044*	<0,001*	0,003*
ЧНБ на ПЭ	%	19,3	24,6	35,2	38,8
	p	-	0,247	<0,001*	0,007*
Биохим. бер-сть	abc	6	12	6	1
	% от СЦ	2,9	5,6	3,2	1,6
	p	-	0,166	0,860	0,580
Многопл. бер-сть	abc	5	6	13	3
	% от клинич. Беременностей	17,2	13,0	21,0	15,8
	p	-	0,619	0,675	0,895
Репрод. потери в I триместре	abc	1	6	12	4
	% от клинич. Беременностей	3,4	13,0	19,4	21,0
	p	-	0,143	0,027*	0,05*

Примечание. * - достоверное отличие от значения в подгруппе *a*.

Результаты, полученные у пациенток группы АІІ так же показали, что частота наступления беременности на стимулированный цикл и на перенос эмбрионов зависит от количества полученных ооцитов (табл.5).

Таблица 3 – Зависимость результатов анализируемых показателей от количества полученных ооцитов в цикле ЭКО у пациенток 41-43 лет в подгруппе А II (n=82)

Показатели		Сравниваемые подгруппы, выделенные в группе АII с учетом количества полученных ооцитов		
		Подгруппа <i>a</i>	Подгруппа <i>b</i>	Подгруппа <i>c</i>
Получено ооцитов		до 4-х	от 5 до 8	от 9 до 17
СЦ		112	73	89
ПЭ		75	61	64
Беременность клиническая		4	7	12
ЧНБ на СЦ	%	3,6	9,6	13,5
	p	-	0,094	0,009*
ЧНБ на ПЭ	%	5,3	11,5	18,8
	p	-	0,501	0,029*
Биохимическая беременность	абс	3	4	6
	% от СЦ	2,3	5,5	6,7
	p	-	0,334	0,057
Многоплодная беременность	абс	0	1	1
	% от клинических беременностей	0	14,3	8,3
	p	-	0,310	0,421
Репродуктивные потери (в I триместре)	абс	1	2	1
	% от клинических беременностей	25,0	28,6	8,3
	p	-	0,898	0,403

Примечание. * - достоверное отличие от значения в подгруппе *a*.

Представленные данные указывают на тенденцию возрастания показателей ЧНБ_{СЦ} и ЧНБ_{ПЭ} в зависимости от увеличения получаемых ооцитов и у пациенток в возрасте 41-43 лет. Однако в группе АII, в сравнении с группой АI (женщины

38-40 лет), эта тенденция проявляла себя на фоне значительно меньших абсолютных значений ЧНБ на СЦ и ПЭ.

В группе АII у пациенток с бедным ответом ЧНБ_{СЦ} составила всего лишь 3,6% и 5,3%, что было 4–5 раз меньше, чем у пациенток с бедным ответом в группе АI (13,9% и 19,3%). Это наблюдение ещё раз подчеркивает негативное влияние возрастного фактора на терапевтическую эффективность программы ЭКО с собственным генетическим материалом при любом количестве получаемых ооцитов. При оценке показатели биохимической и многоплодной беременности между подгруппами пациенток с разным количеством полученных ооцитов достоверно не различались. При этом в абсолютных цифрах частота биохимической беременности и многоплодия оказалась наименьшей у пациенток с бедным ответом. Проведенный в группе АII анализ показателей частоты репродуктивных потерь в I триместре показал, что они были сходными в подгруппах **a** (25%) и **b** (28,6%). В подгруппе **c** указанный показатель оказался наименьшим, составив 8,8%.

В рамках описанного в данном разделе исследования мы также прицельно определили долю СЦ, сопровождавшихся бедным ответом, среди всех выполненных СЦ в группах АI и АII (табл. 4). При этом было установлено, что в группе АII частота бедного ответа была на 10% выше, чем в группе АI (40,8% против 31,1%, $p=0,004$).

Таблица 4 – Частота бедного ответа при выполнении стандартного ЭКО в группах АI и АII

Показатели		Группа АI	Группа АII
Число выполненных СЦ (абс)		675	274
СЦ, в которых был зарегистрирован бедный ответ	абс	209	112
	% от всех выполненных СЦ	31,1	40,8
p		0,004*	

Примечание. * - достоверное отличие между сравниваемыми частотами бедного ответа в группах АI и АII.

В нашей работе у пациенток старшей возрастной группы проводили культивирование всех полученных эмбрионов до стадии бластоцисты. Однако, при анализе частоты отмен ПЭ в сравнивавшихся группах АІ и АІІ было установлено (табл. 5), что у лиц 38–40 лет частота этого осложнения составляла 14,7%, то у пациенток 41–43 лет почти треть всех СЦ (27%) была прервана из-за невозможности выполнения ПЭ. Резкое возрастание частоты отмен СЦ у пациенток наиболее старшей возрастной группы объясняет крайне низкую эффективность программы ЭКО с собственными ооцитами у данного контингента больных.

Таблица 5 – Структура отмен ПЭ у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Показатели		Группа АІ (38-40 лет)	Группа АІІ (41-43 года)
СЦ		675	274
Отмена ПЭ	абс	99	74
	% от СЦ	14.7	27,0
	p	<0,001*	

Примечание. * - достоверное отличие между сравниваемыми частотами отмен ПЭ в группах АІ и АІІ.

Анализ доли отмен ПЭ из-за дефектов развития эмбрионов определил (рис. 3), что наихудшие результаты имели место в подгруппе **a** (82,2%). Интересно отметить, что в подгруппе **d**, в которой также отмечался достаточно высокий % прерывания лечебных циклов, доля отмен ПЭ из-за дефектов развития эмбрионов оказалась наименьшей (8,3%). Это наблюдение указывает на то, что при гиперергическом ответе яичников отмена ПЭ в основном ассоциируется не с дефектами развития эмбрионов (как это имеет место у лиц с бедным ответом), а с необходимостью криоконсервации эмбрионов (как правило, из-за угрозы СГЯ).

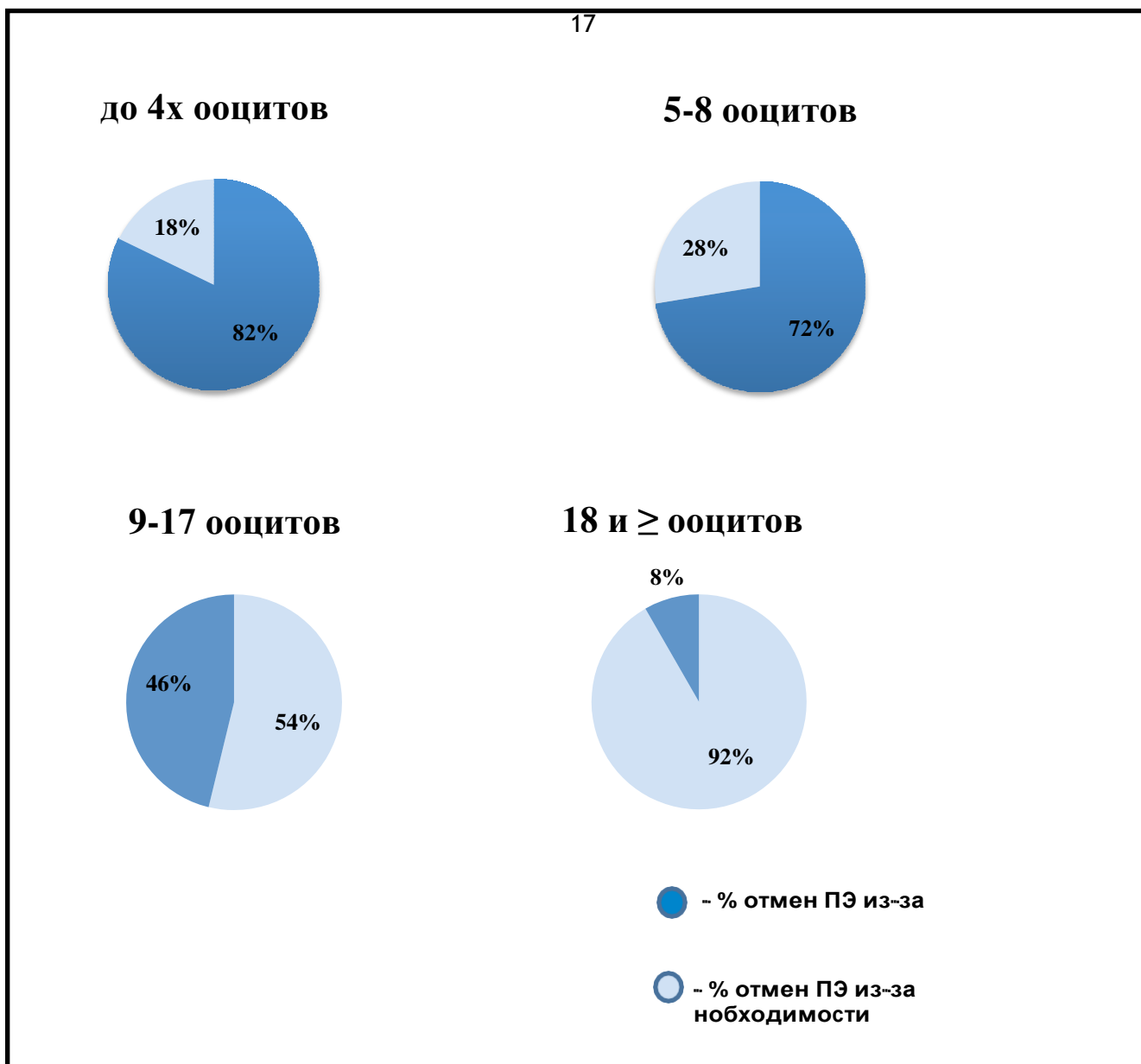


Рисунок 3

Доли отмен ПЭ из-за дефектов развития эмбрионов и необходимости криоконсервации в зависимости от количества полученных ооцитов у пациенток группы АІ (38-40 лет).

При проведении аналогичного исследования в группе АІІ были отмечены те же закономерности в структуре отмен ПЭ (рис. 4). У пациенток с бедным ответом доля прерываний лечебных циклов из-за дефектов развития эмбрионов (83,8%) оказалась в 1,5 раза более высокой, чем в подгруппах **b** (58,3%) и **c** (48%).

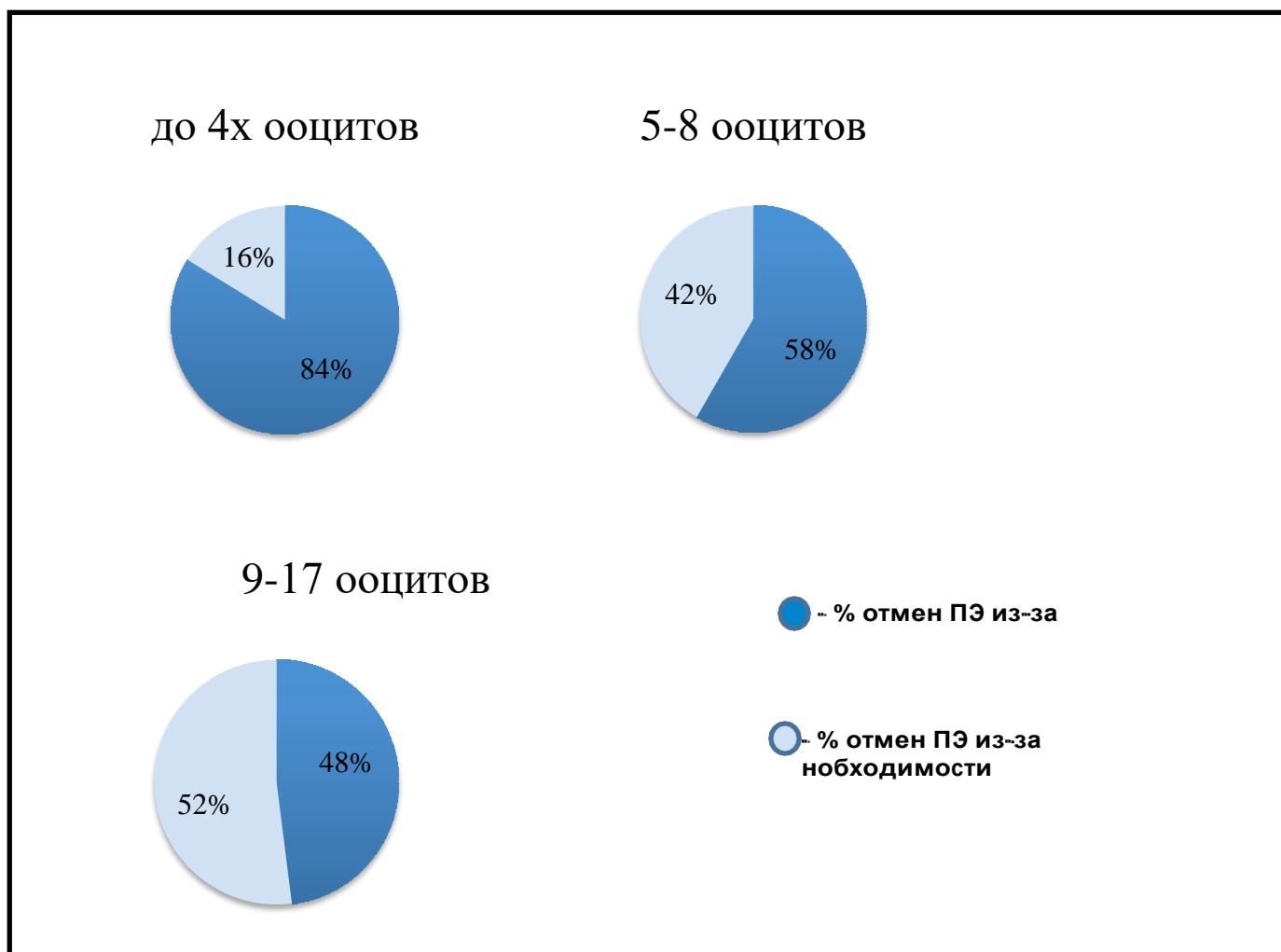


Рисунок 4

Доли отмен ПЭ из-за дефектов развития эмбрионов и необходимости криоконсервации в зависимости от количества полученных ооцитов у пациенток группы АII (41-43 года).

При изучении зависимости частоты ранних (в I триместре) репродуктивных потерь в программах стандартного ЭКО от состояния овариального резерва у больных старшего репродуктивного возраста было установлено, что частота ранних репродуктивных потерь имела зависимость от овариального резерва в обеих возрастных группах (табл. 6). Для группы АI эта закономерность носила достоверный характер ($p=0,001$), тогда как в группе АII выявленное различие не подтверждалось статистически ($p=0,488$), что очевидно было связано со слишком малым числом индуцированных беременностей в группе АII.

Таблица 6 – Структура репродуктивных потерь у пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной в результате ЭКО беременностью в группах А I и А II

Анализируемые показатели		Группа А I (38-40 лет)		Группа А II (41-43 года)	
		АI-α	АI-β	АII-α	АII-β
Беременность клиническая		121	35	15	8
Репродуктивные потери (всего)	абс	15	8	2	2
	%	12,4	22,8	13,3	25,0
	p	0,001*		0,488	
Репродуктивные потери (1 триместр)	Анэмбриония	3	2	0	1
	Неразвивающаяся беременность	11	5	2	1
	Самопроизвольный выкидыш	1	1	0	0

Примечание. * - достоверное отличие между подгруппами α и β.

С учетом того, что увеличение возраста (после 35 лет) ассоциируется с прогрессирующим снижением ОВР, приходится констатировать, что женщины позднего репродуктивного возраста при выполнении у них программы ЭКО с собственными ооцитами не только имеют низкие шансы для успешного зачатия, но и снижается вероятность успешного вынашивания индуцированной беременности.

По результатам проспективного анализа программ ЭКО-ОД частота наступления беременности на ПЭ составила в группах VI, VII и VIII соответственно 47%, 35,5% и 34,1% (табл. 7).

Таблица 7 – Результаты программы ЭКО-ОД с использованием 1 порции (5-6 шт.) ооцитов донора.

Показатели		Группа В I	Группа В II	Группа В III
ПЭ		115	56	51
Беременность клиническая		54	20	16
ЧНБ на ПЭ	%	47,0	35,7	31,4
	p	-	0,162	0,059
Многоплодная беременность	абс	13	1	9
	% от клинических беременностей	24,0	5,0	56,2
	p	-	0,043*	0,017*
Репродуктивные потери (I триместр)	абс	6	2	1
	% от клинических беременностей	11,1	10,0	6,2
	p	-	0,891	0,555
Отмена ПЭ по морфологическим причинам	абс	0	3	6
	% от ПЭ	0	5,3	11,8
	p	-	0,007*	<0,001*

Примечание. * - достоверное отличие от значения в группе В I.

Эти данные указывают на то, что наилучшие результаты в программах ЭКО-ОД наблюдаются при использовании нативных донорских ооцитов и переносе получаемых из них свежих эмбрионов. Тем не менее, выявленные различия между сопоставлявшимися группами по показателю ЧНБ на ПЭ не были статистически значимыми, что можно рассматривать только как тенденцию, а не как безусловную закономерность к улучшению результатов лечения в группе В I.

В нашей работе в группе В III при выполнении программы ЭКО-ОД в 51 цикле было использовано 286 донорских ооцитов, подвергнутых предварительной

витрификации. При изучении влияния на витрифицированные ооциты криотравмы было установлено, что их выживаемость после размораживания достигала 92,3%. При оценке частоты формирования бластоцист из оплодотворяемых зрелых (стадия МII) ооцитов было установлено, что в группах VI, VII и VIII этот показатель составил соответственно 30,5%, 35% и 25,8% (табл. 8). Среднее количество бластоцист, генерируемых из 1 порции ооцитов составляло в Группам VI, VII и VIII соответственно $2,8 \pm 0,4$, $2,9 \pm 0,5$ и $1,8 \pm 0,5$.

Таблица 8 – Частота формирования бластоцист (эмбрионов на 5 сутки развития) из оплодотворенных нативных и ранее витрифицированных ооцитов

Показатели		Группа В I (n=115)	Группа В II (n=56)	Группа В III (n=51)
Количество выделенных ооцитов в фазе МII		712	334	286
Количество полученных бластоцист	абс.	217	117	74
	% от числа ооцитов МII	30,5	35,0	25,8
	p	-	0,142	0,146
Доля порций ооцитов, в которых удалось получить более 3 бластоцист		20%	18%	4%*
Среднее количество бластоцист, генерированных в 1 порции ооцитов		$2,8 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,5^*$

Примечание. * - достоверное ($p < 0,05$) отличие от значения в Группе В I.

Основываясь на результатах, мы заключили, что применение витрифицированных вместо нативных ооцитов в программах ЭКО-ОД сопровождается снижением эффективности лечения бесплодия, оцениваемого по критерию ЧНБ, т.е. по

самому важному показателю, используемому в репродуктологии при оценке любых программ, ставящих целью реализацию репродуктивной функции. При этом эффективность программ ЭКО-ОД с нативными ооцитами не зависит от того, будут ли получаемые из них эмбрионы переноситься сразу же после их генерации (на стадии бластоцисты) или ПЭ будет осуществлен в отсроченном варианте, предусматривающем криоконсервацию (витрификацию) бластоцист, полученных из нативных эмбрионов. Однако, при использовании витрифицированных ооцитов зачатием труднее управлять, т.е. сложнее обеспечивать условия для индукции именно одноплодной беременности. Поэтому на практике выбор числа переносимых эмбрионов в программах ЭКО-ОД должна определять сама пациентка, для которой в одних случаях приоритетом лечения является достижение беременности с любым числом развивающихся плодов, а в других – только одноплодная беременность (т.е. когда многоплодие рассматривается как более негативное явление, чем бесплодие).

ВЫВОДЫ

1. При лечении бесплодия у пациенток старшей возрастной группы результаты ЭКО по критериям ЧНБ_{СЦ}, ЧНБ_{ПЭ} и частоты ранних репродуктивных потерь существенно улучшаются при использовании вместо собственного генетического материала:
 - нативных ооцитов донора;
 - криоконсервированных эмбрионов, полученных из нативных ооцитов;
 - витрифицированных ооцитов донора.
2. ЧНБ при использовании ооцитов донора в программе ЭКО-ОД у пациенток старшей возрастной группы статистически значимо не отличается от ЧНБ у молодых пациенток в стандартной программе ЭКО.
3. Среди программ ЭКО-ОД наибольшей эффективностью обладают программы с нативными ооцитами донора и программы с криоэмбрионами, полученными из нативных донорских ооцитов.

4. Для достижения беременности при проведении программы ЭКО-ОД достаточным является использование одной порции нативных ооцитов в количестве 5-6 штук или двух порций с таким же количеством витрифицированных ооцитов.
5. Улучшение результатов лечения по показателю ЧНБ в программе ЭКО-ОД с витрифицированными ооцитами возможно лишь при увеличении числа переносимых эмбрионов более одного, однако при этом возрастает риск многоплодия, который оказывается значительно большим, чем в альтернативных программах ЭКО-ОД с эмбрионами, полученными из свежевыделенных ооцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Факт отмены переноса из-за неполучения эмбрионов или их неудовлетворительного морфологического качества при выполнении процедуры стандартного ЭКО с собственным генетическим материалом пациентки следует рассматривать как показание к использованию для преодоления бесплодия программы ЭКО с ооцитами донора (ЭКО-ОД).

2. При выполнении программы ЭКО-ОД с витрифицированными ооцитами следует предусматривать их более повышенный расход, который проявляется в удвоении числа порций, необходимых для достижения беременности в сравнении с использованием нативных донорских ооцитов.

3. Решение о переносе конкретного количества эмбрионов (бастоцист) при выполнении лечебного цикла программы ЭКО-ОД с витрифицированными ооцитами должна принимать сама пациентка, которую следует предупреждать:

- о крайне низкой (на уровне 10%) вероятности достижения одноплодной беременности при переносе единственного эмбриона;

- о существенном увеличении возможности преодоления бесплодия с одновременно резким возрастанием риска многоплодия при переносе 2 и, тем более, 3 эмбрионов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краснопольская К.В. Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы) / Краснопольская К.В., Александрова В.Р. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С.102– 107 (**Перечень ВАК РФ**).

2. Краснопольская К.В. Результаты программ ЭКО с донорскими ооцитами у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Сесина Н.И., Ершова И.Ю., Александрова В.Р. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – №12. – С.38–42 (**Перечень ВАК РФ**).

3. Краснопольская К.В. Программы экстракорпорального оплодотворения с эмбрионами, полученными из витрифицированных и нативных ооцитов донора/ Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Сесина Н.И., Александрова В.Р. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С.75–80 (**Перечень ВАК РФ**).

4. Краснопольская К.В. Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным и экстремальным отставанием развития эндометрия / Краснопольская К.В., Федоров А.А. Ершова И.Ю., Александрова В.Р. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – №3. – С.46–50 (**Перечень ВАК РФ**).

5. Программы ЭКО с эмбрионами, полученными из витрифицированных и нативных ооцитов донора / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Сесина Н.И., Александрова В.Р. // Материалы XXVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» – 2016. – С. 143–144.