

С.Б.Байкошкарлова

Клиника экстракорпорального оплодотворения «Экомед», Алматы

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖЕНЩИН**

*Зерттеу жұмысына денеден тыс ұрықтандыру (ДТҰ) бағдарламасынан өткен әр түрлі жастағы 260 әйел алынды. Әйелдердің жасы ұлғайған сайын жүкті болу жиілігі біртіндеп төмендейтіні; қалыпты ұрықтану көрсеткішінің азаюымен бірге дегенерацияға ұшырайтын және аномальді ұрықтанған ооциттер саны артатыны анықталды. Ал бұл өз кезегінде келешекте әр түрлі мерзімде түсік тастау жиілігінің көбеюімен қатар, генетикалық аномалиялары бар бала тууына әкелуі мүмкін. Сондықтан жасы үлкен топтағы әйелдерге ДТҰ бағдарламасында имплантацияға дейінгі генетикалық диагностика жүргізу немесе донорлық ооциттер бағдарламасына ауысу әрекеттері ұсынылған.*

*In group investigated there were 260 women of the different age groups, passing the program in vitro fertilization (IVF). It is established, that with the age frequency of approach of pregnancy gradually decreases; the indicator of normal fertilization decreases and the number degenerating and with abnormal fertilization of ovum is increases, which in the future can result to increase the frequency of miscarriage pregnancy on different terms, and by a birth of the child with genetic anomalies. Therefore, carrying out preimplantation genetic diagnostics in programs IVF or transition to donor service of ovum programs is recommended to women of the senior age group.*

Вероятность зачатия резко уменьшается с возрастом женщины. Ухудшение результатов лечения по мере увеличения возраста женщин наблюдается при применении метода ЭКО. Во многих центрах вспомогательной репродукции предельным возрастом женщины, принимаемой для лечения методом ЭКО — 40–43 года, что связано с крайне низкой эффективностью процедуры в старшей возрастной группе. Так, в исследованиях американского гинеколога A.Guttmachera отмечено, что частота первичного бесплодия у женщин, впервые вступивших в брак в возрасте 20–24 года в 10 раз ниже, чем у женщин, впервые вступивших в брак в возрасте 40–45 лет [1]. Исследования другого американского центра показали еще более выраженное различие в эффективности ЭКО с увеличением возраста женщин [2]. Особенно это выражено у женщин с трубным фактором бесплодия: если в возрасте до 30 лет частота наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов составляет 42,8 %, то в возрасте старше 40 лет она равняется уже 9 %, т.е. почти в 5 раз меньше.

Изменения в работе репродуктивной системы нарастают постепенно. Первым гормональным маркером этих изменений является повышение базального уровня ФСГ в возрасте 27–30 лет. В работе S.Richardson и соавт. произведена попытка подсчитать точное количество ооцитов, остающихся к определенному возрасту в яичниках здоровой женщины (рис. 1) [3]. На рисунке 1 видно, что общее число ооцитов медленно снижается до 30 лет, после чего происходит ускорение «вымывания» ооцитов из яичников. Этот процесс резко активизируется после 40 лет, и к 50 годам практически не удается обнаружить фолликулы в яичнике [4]. Это обусловлено как физиологическими и гормональными причинами, так и «старением» яйцеклеток, в том числе и их генетическими дефектами. Уже более 30 лет известны факты увеличения частоты хромосомных аномалий у детей, рожденных от матерей старше 35 лет. При этом реальные клинические данные о частоте встречаемости генетических нарушений сильно занижены, что связано с высокой частотой спонтанных аборт при дефектах плода на ранних сроках беременности [5].

Наращение процессов старения в яичниках и одновременное уменьшение рецептивности эндометрия у женщин старше 40 лет делает программу ЭКО в этом возрасте низкорезультативной.

Также общеизвестен факт, что с возрастом женщины увеличивается вероятность рождения детей с синдромом Дауна. Эта вероятность мала в возрасте до 29 лет, тогда как в 35–39 лет она становится значительной и резко возрастает после 40 лет. Согласно уточненным данным у женщин старше 42 лет около 1/3 всех клинически диагностируемых зачатий аномальны. Это позволяет предположить, что около 1/3 овулирующих ооцитов генетически анеуплоидны у женщин старшей возрастной группы. При этом до 50 % нарушений обусловлено трисомиями (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.), около 20 % — моносомиями и около 18 % — полиплоидиями. Структурные аномалии встречаются реже — 0,8 % среди доимплантационных зародышей [6] или 3–10 % среди всех хромосомных нарушений [7]. Большинство зародышей с хромосомными аномалиями (99,6 %) погибают в процессах гаметогенеза, оплодотворения или на ранних стадиях эмбрионального развития. Вероятность «вы-

живания» той или иной хромосомной патологии зависит от функциональной значимости аберрантных хромосом, а также от характера их изменений [7, 8].

Целью данного исследования явилось изучение качества получаемых эмбрионов в программах ЭКО, а также эффективности технологии вспомогательной репродукции в зависимости от возраста женщин.

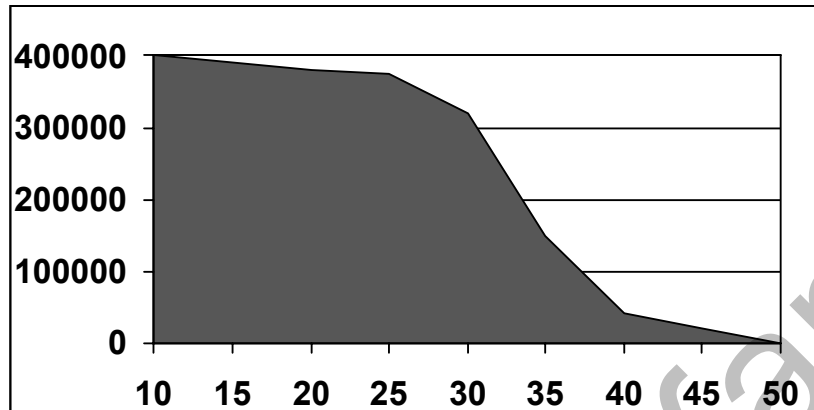


Рис. 1. Динамика уменьшения числа примордиальных фолликулов в яичниках женщины с возрастом

#### *Материалы и методы*

Нами было проведено 260 полных лечебных циклов ЭКО у 260 женщин разных возрастных групп. По возрастным показателям женщины были разбиты на четыре группы:

- 1) до 30;
- 2) 31–35;
- 3) 36–39;
- 4) старше 40 лет.

Стимуляцию суперовуляции у женщин проводили по схеме гонадотропинами, контролировали развитие фолликулов с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). При достижении доминантными фолликулами размера 18–20 мм вводили триггер овуляции — хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 5–10 тыс.МЕ. Преовуляторные ооциты получали посредством трансвагинальной пункции фолликулов через 35–36 часов после инъекции ХГ.

Ооциты оплодотворяли и культивировали по стандартной методике, перенос эмбрионов осуществляли на 3-й день после получения ооцитов. На 14-й день после переноса эмбрионов определяли уровень ХГ в сыворотке крови (биохимическая беременность фиксировалась при уровне ХГ выше 25 МЕ/л). Диагностику клинической беременности проводили с помощью УЗИ на 21-й день после переноса эмбрионов.

#### *Результаты и обсуждение*

Эффективность ЭКО достигает 30–40 % на перенос эмбрионов в одном менструальном цикле. Для достижения таких показателей необходим хороший генетический материал, качественные ооциты, сперматозоиды, следовательно, хорошие эмбрионы. В таблице показано распределение женщин по возрастным диапазонам и соответствующие им показатели по количеству созревших фолликулов и полученных в результате пункций яйцеклеток.

Главная проблема ЭКО — в позднем обращении к этому методу. Отягощающим фактором является возраст пациенток старше 35 лет. Доля таких женщин, обращающихся к методу ЭКО, составила 56 %, из них почти 38 % — это женщины старше 40 лет. Низкий овариальный резерв или его отсутствие вообще приводят к потреблению больших доз гонадотропинов для стимуляции суперовуляции, соответственно к огромным материальным затратам на эти препараты, почти в 2–3 раза большим по сравнению с женщинами до 30 лет.

**Количественные показатели по количеству фолликулов  
и полученных ооцитов в разных возрастных группах женщин**

Возрастной диапазон	Количество женщин	Число фолликулов	Число ооцитов
До 30	37	10,7	9,4
31–35	78	8,4	7,2
36–39	91	5,8	4,7
40 и старше	54	3,9	2,4

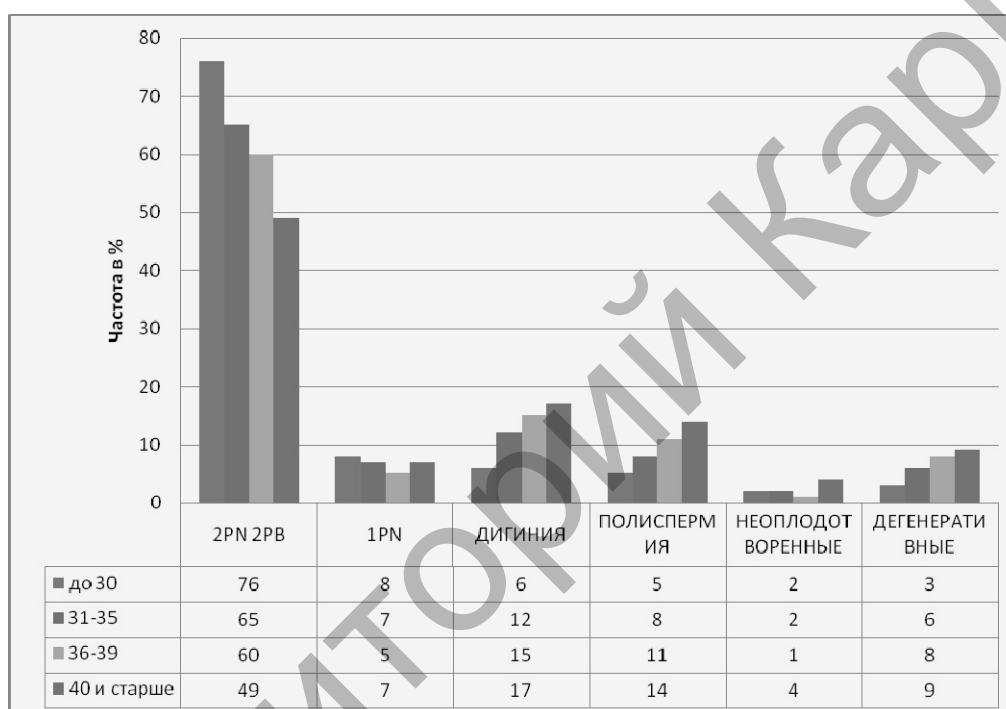


Рис. 2. Сравнительная оценка оплодотворения ооцитов

Сравнительная оценка оплодотворения у женщин разного возрастного диапазона показана на рисунке 2. Были получены следующие результаты: наибольшая частота нормального оплодотворения (с формированием двух пронуклеусов и двух полярных тел — *2PN* и *2PB*) наблюдалась у женщин в возрасте до 30 лет и составляла 76 %, с возрастом фиксировалось постепенное снижение данного показателя с минимальным значением в старшей возрастной группе — 49 %.

Частота неоплодотворенных ооцитов незначительно увеличивалась с возрастом, а частота дегенеративных ооцитов была в отрицательной корреляции с возрастом женщин — наименьшее значение зафиксировано в возрастной группе до 30 лет (3 %), в старших возрастных группах этот показатель значительно выше, с максимумом в группе старше 40 лет (9 %). Наибольший интерес представляет сравнение частоты образования полиплоидов у женщин разного возраста. Полиплоидии преимущественно встречались в виде триплоидий, в редких случаях — в виде тетра-, пентаплоидий и являлись результатом дигинии и/или нарушениями кортикальной реакции, т.е. полиспермии. Выявлена выраженная зависимость частоты образования полиплоидов в зависимости от возраста пациенток.

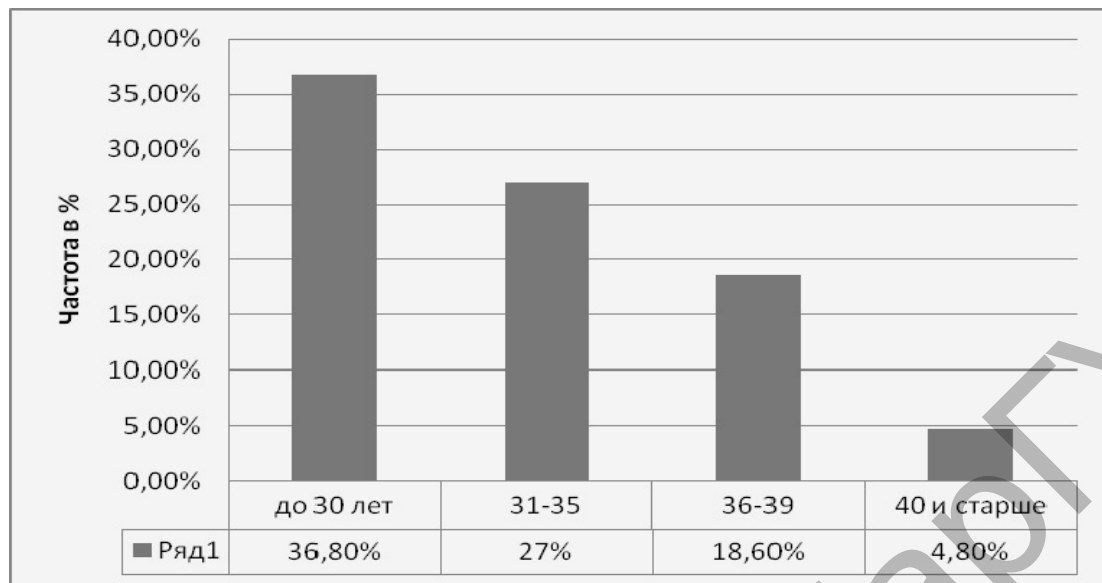


Рис. 3. Частота наступления беременности в зависимости от возраста

Самой перспективной в отношении беременности является, что вполне ожидалось, возрастная группа женщин до 30 лет с чисто трубным бесплодием и сохраненным овариальным резервом — частота беременностей, диагностируемых при помощи УЗИ (на 21-й день после переноса эмбрионов), — 36,8 % (рис. 3). С возрастом частота наступления беременности значительно снижалась. Минимальная частота наступления беременности зафиксирована у женщин старше 40 лет — 4,8 %.

Следует также отметить, что 65 % женщин, обратившихся к методу ЭКО, в прошлом перенесли оперативные вмешательства на органах малого таза: резекция яичников из-за СПКЯ или кист различной природы, одностороннюю аднексэктомию, различные реконструктивные операции на трубах и матке и др. Любое из этих вмешательств может как резко уменьшить количество в яичниках фолликулов (овариальный резерв), так и увеличить скорость «вымывания» ооцитов из яичника. В итоге почти 80 % женщин в возрасте старше 40 лет нуждаются в донорских ооцитах.

#### Выводы

Ни один из методов лечения бесплодия в расчете на один менструальный цикл не дает такой результативности, как метод ЭКО. Однако успех ЭКО зависит от овариального резерва. Чем моложе женщина и чем сохраннее фолликулярный резерв, тем выше шанс наступления беременности при применении данного метода. Показатели нормального оплодотворения снижаются с возрастом и сочетаются с увеличением частоты полиплоидии и дегенерирующих ооцитов. Особого внимания заслуживает нарастание частоты генетических нарушений, что в будущем может привести как к увеличению частоты показателя невынашивания беременности на разных сроках, так и к рождению ребенка с генетическими аномалиями. Так как возраст женщины, качество и количество ооцитов являются основным лимитирующим фактором успеха ЭКО, женщинам старшей возрастной группы может быть рекомендовано проведение преимплантационной генетической диагностики при наличии эмбрионов в программах ЭКО, а в случаях отсутствия ооцитов — переход к программам донорства яйцеклеток.

#### Список литературы

1. *Guttmacher A.* Factors Affecting Normal Expectancy of Conception. *JAMA* 1956; 161: 855–860.
2. *Widra E., Gindoff P., Smotrich D.* Achieving Multiple-Order Embryo Transfer Identifies Women Over 40 Years of Age with Improved IVF Outcome. *Ibid* 1996; 65: 103–108.
3. *Боярский К.Ю.* Старение репродуктивной системы и результативность вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* — 1996; 4. — С. 57–67.
4. *Henderson S., Edwards* Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature* 1968; 218: 8–22.
5. *Tsuji K, Nakano R.* Chromosome Studies of Embryos from Induced Abortions in Pregnant Women Age 35 and Over. *Obstet Gynec* 1987; 52: 3: 542–548.
6. *Plachot M., Grouchy J., Junca A.* From Oocyte to Embryo: a Model, Deduced Form In Vitro Fertilization, for Natural Selection against Chromosome Abnormalities. *Ann Genet* 1987; 30: 22: 115–116.
7. *Головачев Г.Д.* Наследственность человека и внутриутробная гибель. — М.: Наука, 1983. — 290.
8. *Дыбан А.П., Баранов В.С.* Цитогенетика развития млекопитающих. — М.: Наука, 1978. — 390.